

Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. Steinacker
Klinik für Innere Medizin II
Zentrum für Innere Medizin Universität Ulm

HSP70 Induktion im Skelettmuskel nach Kraftausdauertraining bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Vakur Kalem
Aus Ulm

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichterstatter: PD Dr. Yuefei Liu
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Torzewski
Tag der Promotion: 13.12.2007

Inhaltsverzeichnis		<u>Seite</u>
	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	III
1.	<u>Einleitung</u>	1
1.1.	Die Herzinsuffizienz	1
1.1.1.	Definition und Bedeutung der Herzinsuffizienz	1
1.1.2.	Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	2
1.2.	Die Hitzeschockproteine	5
1.2.1.	Allgemeines zu den Hitzeschockproteinen	5
1.2.2.	Die Familie der Hitzeschockproteine und ihre Einteilung	6
1.2.3.	Die Induktion und Bedeutung des HSP70	7
1.3.	Körperliches Training als Therapiemaßnahme der Herzinsuffizienz	8
1.3.1.	Trainingsformen bei Herzpatienten	8
1.3.1.1.	Das Ausdauertraining	9
1.3.1.2.	Das Kraftausdauertraining	10
1.3.2.	Auswirkungen des körperlichen Trainings	11
1.3.2.1.	Die Auswirkungen des Ausdauertrainings auf die Herzinsuffizienz	12
1.3.2.2.	Die Auswirkungen des Kraftausdauertrainings bei der Herzinsuffizienz auf den Skelettmuskel und die HSP70 Reaktion	14
1.4.	Fragestellung	17
2.	<u>Methoden</u>	18
2.1.	Probanden	18
2.2.	Kraftausdauertraining	22
2.2.1.	Die Zusammenstellung eines Kraftausdauertrainings bei Herzinsuffizienz	22
2.2.2.	Das spezifische Trainingsmodell dieser Studie	24
2.3.	Messparameter der Hämodynamik	25
2.3.1.	Blutdruck	26
2.3.2.	Herzfrequenz	26
2.3.3.	Echokardiographie	26
2.4.	Messparameter der Muskelfunktion und der körperlichen Leistung	27
2.5.	HSP70	27
2.5.1.	Biopsien	27

2.5.2.	Proteinbestimmung	28
2.5.3.	Real Time PCR	32
2.6.	Statistik	35
3.	<u>Ergebnisse</u>	36
3.1.	Die Muskelfunktion und die körperliche Leistung	36
3.2.	Hämodynamik	39
3.3.	HSP70 auf Proteinebene	42
3.4.	HSP70 auf mRNA Ebene	43
4.	<u>Diskussion</u>	46
4.1.	Die pathophysiologischen Aspekte der Herzinsuffizienzpatienten	47
4.1.1.	Die hämodynamischen Veränderungen bei der Herzinsuffizienz	48
4.1.2.	Die Veränderungen im Skelettmuskel bei der Herzinsuffizienz	49
4.2.	Die Effekte des Kraftausdauertrainings auf die Herzinsuffizienzpatienten	53
4.2.1.	Der Charakter des speziellen Kraftausdauertrainings in dieser Studie	53
4.2.2.	Die Effekte des Kraftausdauertrainings auf die hämodynamischen Parameter	56
4.2.3.	Die Effekte des Kraftausdauertrainings auf die Muskelfunktion	59
4.2.4.	Die Mechanismen des Kraftausdauertrainings auf die Herzinsuffizienz	61
4.3.	Die HSP70-Antwort auf das Kraftausdauertraining bei der Herzinsuffizienz	65
4.3.1.	Die HSP70-Antwort auf das Kraftausdauertraining im Skelettmuskel	65
4.3.2.	Die Mechanismen der HSP70 Induktion	70
4.3.3.	Die Bedeutung der HSP70-Antwort	73
5.	<u>Zusammenfassung</u>	81
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	83
7.	<u>Lebenslauf</u>	115
8.	<u>Danksagungen</u>	116

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE Hemmer	Angiotensin Converting Enzym Hemmer
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AT1 Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
ATP	Adenosin Triphosphat
AZ	Allgemeinzustand
BSA	Bovines Serumalbumin
°C	Grad Celsius
Ca	Calcium
Ca ²⁺	Zweifach positiv geladene Calciumionen
cDNA	complementary Deoxyribonucleic Acid
CHF	Chronic Heart Failure
CK	Creatinkinase
cm	Zentimeter
E/A	Quotient schnelle Füllung/atriale Füllung
ECL	Enhanced Chemilumineszenz
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiographie
ESD	Endsystolischer Durchmesser
ESV	Endsystolisches Volumen
FE	Fahrradergometrie
F max	Maximale Kraft
FT	Fasertyp
G	Gauge (Maß zur Angabe des Kanülen- außendurchmessers)
GE	Gefäßerkrankung
GRP	Glucose Regulierte Proteine
HF	Herzfrequenz
HIF 1 – α	Hypoxia Inducible Factor 1 - Alpha

H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HPRT	Hypoxanthin Phosphoribosyltransferase
HR	Heart Rate, Herzfrequenz
HSE	Hitze Schock Element
HSF	Hitze Schock Faktor
HSP	Hitze Schock Protein
HSP60	Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 60 Kilodalton
HSP70	Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton
HSP90	Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 90 Kilodalton
HWI	Hinterwandinfarkt
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IL	Interleukin
KAT	Kraftausdauertraining
KDa	Kilo Dalton
KG	Kontrollgruppe
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herz Krankheit
KZ	Kopienzahl
LC	Lightcycler
LUFU	Lungenfunktionstest
LV	Linker Ventrikel
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-ESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LV-EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-SWI	Linksventrikulärer Stroke Work Index
M.	Musculus
MAX	Maximal
MET	Metabolisches Äquivalent (1 MET entspricht dem Verbrauch von 3,5 ml O ₂ /min/kg KG)
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
MHC	Myosin Heavy Chain

MIN	Minimal
min	Minute
mm	Millimeter
mM	Millimol
Mol	Molekularmasse
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MT	Metabolismus
MuLV	Murine Leukemia Virus
mV	Millivolt
µg	Mikrogramm
µM	Mikromol
n	Probandenanzahl
ng	Nanogramm
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
NO	Stickstoffmonoxid
N.S.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OD	Optische Dichte / Optical Density
O ₂ pulse	Oxygen (Sauerstoff) pulse (entspricht: VO ₂ max / HR)
OSP	Oxidative Stress Proteine
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PC	Personal Computer
PCR	Polymerase Chain Reaction
pH	Potenz und Maß für die Wasserstoffionenkonzentration (pondus hydrogenii)
pmol	Pikomol
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PVDF	Polyvinylidenefluorid-Membran
Q	Quartile
r	Korrelationskoeffizient
RM	Repetitionsmaximum
ROI	Region of Interest
RPE	Ratings of Perceived Exertion

s	Sekunden
SDS-PAGE	Sodiumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese
SWI	Stroke Work Index
Tab.	Tabelle
TG	Trainingsgruppe
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TPR	Total Peripheral Resistance
VF	Verkürzungsfraction
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Ventilatory Threshold
VWI	Vorderwandinfarkt
W/kg	Quotient Watt / Kilogramm
Wo	Woche

1. Einleitung

1.1. Die Herzinsuffizienz

1.1.1. Definition und Bedeutung der Herzinsuffizienz

Unter Herzinsuffizienz (engl. Chronic Heart Failure bzw. CHF) versteht man das Unvermögen des Herzens, das Gewebe mit genügend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Im Jahre 1995 wurde die Anzahl von Patienten mit einer Herzinsuffizienz weltweit auf etwa 15 Millionen geschätzt. Eine chronische Herzinsuffizienz kann durch kardiale (perikardiale, myokardiale, endokardiale Störungen, Veränderungen der Herzklappen und der großen Gefäße) oder durch systemische Erkrankungen verursacht werden. International erfolgt die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der revidierten New York Heart Association (NYHA) Klassifikation (NYHA I-IV).

Bei der Herzinsuffizienz treten funktionelle und strukturelle Veränderungen im Skelettmuskel auf. Diese Veränderungen basieren auf molekularen Mechanismen. Dabei spielt die komplizierte Interaktion zwischen den Mechanismen eine wichtige Rolle, dies erfordert eine Art „molekulares Chaperone“ mit einer Begleit- und Sensorfunktion. Es gibt verschiedene Parameter im Skelettmuskel, die bei einer Ischämie, wie bei der Herzinsuffizienz und bei körperlichem Training, reagieren. Dazu gehört insbesondere das HSP70 (Hitze Schock Protein 70 Kilodalton). Die bei der Herzinsuffizienz auftretende Ischämie führte zur HSP70 Expression im Skelettmuskel (Mestral R et al. 1995, Tanonaka K et al. 2004, Genth-Zotz S et al. 2004). HSP70 scheint ein „molekulares Chaperone“ zu sein, das bei vielen metabolischen Vorgängen eine wichtige Begleit- und Unterstützungsfunktion hat (Goloubinoff P et al. 2007). Das HSP70 ist vermutlich am Energiemetabolismus, an der Signaltransduktion und an der Myosintransformation, im Sinne einer muskulären Anpassung an veränderte metabolische Bedingungen, wie sie bei der Herzinsuffizienz oder beim körperlichen Training vorliegen, beteiligt.

1.1.2. Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das charakterisiert ist durch eine verminderte Trainingskapazität aufgrund früh auftretender Müdigkeit und Dyspnoe (Witte KK et al. 2006). Charakteristisch für die Herzinsuffizienz ist, dass sie durch die verursachte Ischämie, zu einer Hypoxie/Anoxie und zu einem Mangel an Nährstoffen in den peripheren Organen und Geweben führt. Dabei entsteht eine für die Herzinsuffizienz typische Skelettmuskelpathie (Coats AJ et al. 1994). Diese Skelettmuskelpathie hat einen wichtigen Einfluss auf die Schwere der Symptome bei der Herzinsuffizienz, da die Skelettmuskulatur während der Herzinsuffizienz morphologische, funktionelle und molekulare Veränderungen durchläuft (Clark AL et al. 2006, Witte KK et al. 2007).

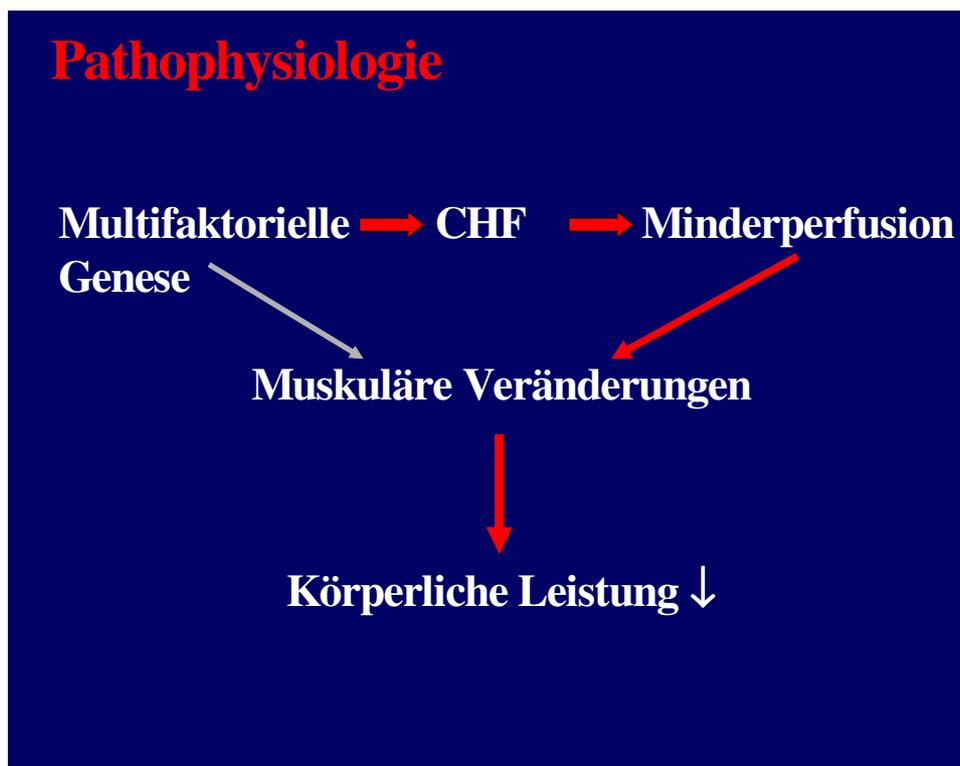


Abb. 1: Die Pathophysiologie bei der Herzinsuffizienz (CHF: Chronic Heart Failure). Die Herzinsuffizienz führt zu einer Minderperfusion des gesamten Organismus. Der Skelettmuskel ist davon mitbetroffen und unterläuft einigen Veränderungen. Diese Verursachen eine Verminderung der körperlichen Leistung und verstärken dadurch die Symptome der Herzinsuffizienz. (↓: Abnahme)

Tab.1: Pathophysiologische Veränderungen bei der Herzinsuffizienz

(↑: Zunahme, ↓: Abnahme)

Funktion	↑ Schwäche ↑ Müdigkeit
Morphologie	Quantität: Verlust der Muskelmasse Qualität: Atrophie, Schädigung und/oder Nekrose
Blutfluss	↓ Kapillardichte (endothelien Zellen/Fasern) ↓ Perfusion ↓ Vasodilatation
Metabolismus (MT)	↑ HSP70 ↑ glykolytischer MT ↓ oxidativer MT ↑ Phosphokreatinin Erschöpfung ↑ Intrazelluläre Azidose
Ultrastruktur Fasertyp (FT) Mitochondrien Endotheliale Dysfunktion	↓ Typ I oxidative langsame FTs ↑ Typ IIx glykolytisch schnelle FTs ↓ Volumendichte ↓ Oberflächendichte der Cristae

In der Skelettmuskulatur kommt es zum einen zu einer quantitativen Veränderung, durch eine Abnahme der Muskelmasse, und zum anderen zu einer qualitativen Veränderung, durch das Auftreten von einer Atrophie, Schädigungen und Nekrosen. In manchen Fällen ist der Muskelverlust so groß, dass er zur kardialen Kachexie führt. Veränderungen der Muskelkraft und des Muskelquerschnitts erklären bis zu 82% der VO_2 max Veränderungen bei der Herzinsuffizienz (Lipkin DP et al. 1988). Dadurch sind die Größe der Muskelmasse und die Muskelfunktion die besten Vorhersager für die Trainingskapazität.

Die Herzinsuffizienz führt zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Skelettmuskel (Coats AJ et al. 1994, Clark AL et al. 2006, Witte KK et al. 2007). Afferente Nerven im Skelettmuskel führen zu überhöhter Ergoreflexaktivität und schneller Dyspnoe (Coats AJ et al. 1994, Clark AL et al. 2006, Witte KK et al. 2007). Müdigkeit entsteht durch einen schnellen anaeroben Metabolismus und eine Laktatakkumulation. Herzinsuffizienzpatienten haben somit eine verminderte Muskelausdauer.

Die Fasertypen ändern sich, der Anteil der langsamen oxidativen Muskelfasern nimmt ab. Der Anteil der schnellen glykolytischen Fasern nimmt zu (Lipkin DP et al. 1988). Neben

dieser Veränderung der Faserzusammensetzung entsteht auch eine Veränderung der MHC (Myosin-Heavy-Chain). Von MHC I zu MHC IIx (Vescovo G et al. 1996). Die MHC IIx erreichen die anaerobe Phase schneller durch ihren hohen ATP Verbrauch. Daher sind diese Muskeln schneller ermüdet. Das VO_2 max korreliert mit dieser Muskelermüdung. Durch die relative Ischämie im Skelettmuskel, die verminderte Durchblutung und durch die endotheliale Dysfunktion, passt sich der Muskel mit der Synthese von anaeroben MHC Isoformen an. Dies deutet darauf hin, dass die MHC Veränderung in den Muskeln die Trainierbarkeit bei der Herzinsuffizienz vermindert (Carvalho RF et al. 2003, Toth MJ et al. 2005).

Im Muskel des Herzinsuffizienzpatienten entsteht Muskelatrophie. Die Muskelmasse und die Trainierbarkeit nehmen ab. Auch bei der Muskelatrophie korrelieren bei den Herzinsuffizienzpatienten die Muskelkraft und der Muskeldurchmesser mit der VO_2 max (Volterani M et al. 1994). Diese Atrophie kann durch die Apoptose entstehen, die bei der Herzinsuffizienz vermehrt vorkommt (Vescovo G et al. 2000, Dalla L et al. 2001). Die Apoptose korreliert mit der verminderten Trainierbarkeit (VO_2 max) und der Faseratrophie. Weiterhin scheinen Zytokine (TNF alpha) bei der Herzinsuffizienz als Trigger für die Apoptose eine Rolle zu spielen (Dalla L et al. 2001).

Die Vielzahl dieser muskulären Veränderungen beruht auf einer Reihe von molekularen Prozessen, wie z.B. dem Proteinzerfall und der Proteinsynthese, welche die essentielle Funktion des HSP70 als molekulares Chaperone benötigen (Mestral R et al. 1995, Goloubinoff P et al. 2007).

Es gibt bereits einige Studien, die belegen, dass eine HSP70 Induktion durch ein Training im menschlichen Muskel sowohl auf der Protein-, als auch auf der mRNA Ebene besteht. (Liu Y et al. 1991, Puntschart A et al. 1996, Febbraio MA et al. 2002, Thomson HS et al. 2001, Paulsen G et al. 2007). Allerdings mangelt es bei der Herzinsuffizienz an Daten über die HSP70 Expression im Skelettmuskel.

1.2. Die Hitzeschockproteine

1.2.1. Allgemeines zu den Hitzeschockproteinen

Spezielle Proteine, die in stressfreien Zellen in geringen Mengen vorkommen, werden bei Stress in erhöhtem Maße synthetisiert. Unter diese so genannten Stressproteine fallen GRP (Glucose Regulierte Proteine), OSP (Oxidative Stress Proteine) und HSP (Hitze Schock Proteine) (Beckmann RP et al. 1990, Locke M et al. 1995, Salo DC et al. 1991). HSP werden zu den „universalen“ Proteinen gezählt, da sie in beinahe allen Pro- und Eukaryontenzellen nachweisbar sind und in Teilen ihrer Struktur, verglichen zwischen verschiedenen Spezies, eine hohe Übereinstimmung haben (Lindquist S et al. 1988).

Eine Reihe von Studien bekräftigen die Annahme, dass die zwei grundlegenden Funktionen der HSP, die Begleitfunktion bei molekularen Vorgängen als „molecular chaperone“ und das „stress sensing“, bei molekularen Umbauprozessen stressbelasteter Zellen, die stattfindenden Mechanismen, effizienter gestalten (Liu Y et al. 2006).

Unter molekularer Begleitfunktion ist die Vereinfachung der Proteinsynthese, die Proteinfaltung, die Proteinzusammensetzung, die Anpassung an das Umfeld sowie die Entwicklung des Organismus zu verstehen (Donati YRY et al. 1990, Cao Y et al. 1998, Hightower LE et al 1991).

Als Stress sind Hyperthermie, Hypoxie/Anoxie, Ischämie und Reperfusion, die ohne Gegenmechanismus zum Zelltod führen, gemeint. Die Funktion des „stress sensing“ vom HSP dient dazu bei zellulärem Stress eine Reihe von Signaltransduktionen und molekularen Mechanismen zu aktivieren, so dass den Zellen die Anpassung an stressige Situationen ermöglicht wird (Liu Y et al. 2006).

1.2.2. Die Familie der Hitzeschockproteine und ihre Einteilung

Es existieren mehrere Gruppen von HSP, die je nach ihrer molekularen Masse von 8-110 kDA, Größe und Funktion unterschieden werden. Besonders bekannt sind die kleinen HSP, weiterhin HSP60, HSP70 und HSP90. Das HSP70 ist ein Stressprotein und wird bei Stress rasch von vielen Zellen in großen Mengen produziert (Lindquist S 1986, Liu Y et al. 2001). Das HSP70 hat eine wesentliche Rolle beim Erhalt der zellulären Vitalität und Homeostase (Lindquist S 1986, Lindquist S et al. 1988). Weit mehr noch aber ist das HSP70 in der Basisfunktion ein molekulares Chaperone (Beckmann RP et al. 1990, Hightower LE 1991, Locke M 1997, Welch WJ 1992).

Die Funktionsaufrechterhaltung unter Stress sowie der Erhalt der zellulären Vitalität durch das HSP70 im Myokard sind weitgehend erforscht (Mestril R et al. 1995). Es gibt bisher jedoch kaum eine Studie am Skelettmuskel bezüglich der HSP70 Chaperonefunktion bei einer Ischämie. Das HSP70 könnte als ein Marker für zellulären Stress dienen, da das HSP70 unter Stress, wie bei der Ischämie im Skelettmuskel, induziert wird. (Liu Y et al. 2002, Venojarvi M et al. 2007). Durch weitere Erkenntnisse können sich nützliche Zusatzinformationen zu Trainingseffekten und für die Vermeidung eines übermäßigen Trainings ergeben.

1.2.3. Die Induktion und Bedeutung des HSP70

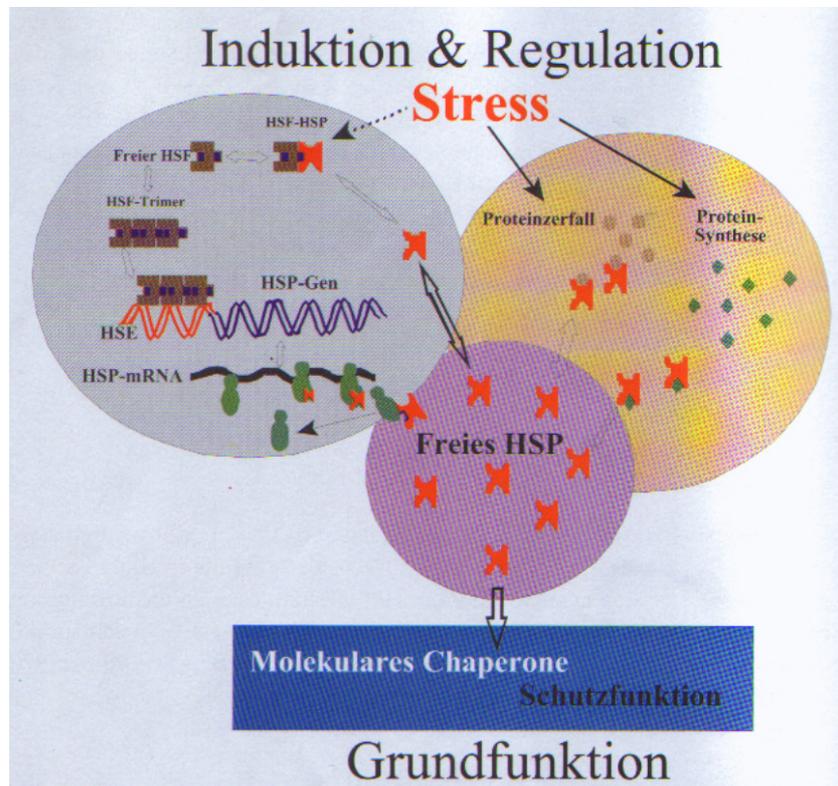


Abb.2: HSP Reaktion auf Stress: Das freie HSP wird durch freie Proteine gebunden und es entsteht zunehmend freies HSF. Dies führt zur neuen HSP Synthese. (HSP: Hitze Schock Protein, HSF: Hitze Schock Faktor, HSE: Hitze Schock Element, mRNA: messenger Ribonucleic Acid). (Liu Y et al. 2002)

Bei Stress entstehen Proteinderfall und, - synthese. Das freie HSP im Schaubild wird durch die freien Proteine gebunden. Somit hat der Hitze Schock Faktor (HSF) nicht mehr ausreichend HSP zur Verfügung, mit dem es sich binden kann. Freies HSF entsteht, dass die HSP Synthese induziert. Teilweise führt Stress auch zu einer direkten HSP Synthese. Aus der HSP-mRNA entsteht freies HSP. Dies geschieht solange bis das HSF wieder ausreichend freies HSP zur Bindung vorfindet.

Die Induktion des HSP70 geschieht durch Stress, wie Hitzeschock, Ischämie, Proteindenaturierung oder körperliche Belastung (Hightower LE 1991, Paulsen G et al. 2007). Das HSF Protein aktiviert das Hitze Schock (Gen-)Element und induziert somit das HSP70 (Locke M 1997, Steinacker JM et al. 2000). Bei Stress entstehende zellschädigende

Substanzen, z.B. denaturierte Proteine, werden abgebaut und die Synthese neuer Proteine eingeleitet. Weiterhin ist das HSP70 auch mit seiner Chaperone-Funktion zur Stabilisierung der Proteintranslation, bis hin zum funktionsfähigen Protein, beteiligt. Somit zeigt sich, dass das HSP70 mit hoher Wahrscheinlichkeit bei molekularen Umbauprozessen während zellulärem Stress maßgeblich mitbeteiligt ist (Cao Y et al. 1998, Heads RJ et al. 1994) und eine wichtige Rolle im Skelettmuskel spielt (Locke M 1997, Noble EG et al. 2006).

1.3. Körperliches Training als Therapiemaßnahme der Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz, die früher v.a. nur medikamentös und durch körperliche Schonung behandelt wurde, zeigte sich bei einigen Studien (Sullivan MJ et al. 1988, Meyer K et al. 1996, Freimark D et al. 2007), dass körperliches Training, anstatt der kardialen Struktur und Funktion weiter zu schaden, eine zusätzliche sichere Therapiemöglichkeit zur Behandlung der Minderperfusion bei den Herzinsuffizienzpatienten bietet. Zunächst wurden lediglich Ausdauertrainingsprogramme durchgeführt (Sullivan MJ et al. 1988). Jedoch nach einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Herzinsuffizienz, wurde das Ausdauertraining durch eine zusätzliche Muskeltrainingskomponente erweitert (Coats AJ et al. 1994) und das Kraftausdauertraining (KAT) entstand.

1.3.1. Trainingsformen bei Herzpatienten

Die Unterschiedlichen Trainingsformen, wie Ausdauertraining und Kraftausdauertraining, führen bei der Herzinsuffizienz zu unterschiedlichen pathophysiologischen Auswirkungen (Coats AJ et al. 1994, Andersen K et al. 2006). Dabei stellt das Kraftausdauertraining ein speziell auf die Bedürfnisse der Herzinsuffizienzpatienten angepasstes Programm dar (Maiorana A et al. 2000, Delagardelle C et al. 2002, Volaklis KA et al. 2005, Williams AD et al. 2007).

1.3.1.1. Das Ausdauertraining

Bisher wurde bei der Herzinsuffizienz v.a. ein Ausdauertraining verordnet. Verschiedene Ausdauerleistungen können unterschiedlich trainiert werden (Dauermethode, Intervallmethode, Wiederholungsmethode). Ziel des Ausdauertrainings ist es die Ausdauer, also die Fähigkeit des Körpers über einen ausgedehnten Zeitraum Leistung zu erbringen und sich davon zu regenerieren, zu erhöhen. Es trägt wesentlich zur Entwicklung und Aufrechterhaltung eines guten Gesundheitszustandes bei (Coats AJ et al. 1992, Ventura-Clapier R et al. 2007). Anhand des VO_2 max, der maximalen Herzfrequenz und der Befindlichkeit (RPE ratings of perceived exertion) wird die Trainingsintensität festgesetzt.

Das Ausdauertraining kann bei Herzinsuffizienzpatienten die Muskelfunktion verbessern und die Muskelstruktur verändern (Sullivan MJ et al. 1989, Nuhr MJ et al. 2004, Hambrecht R et al. 2005). Jedoch zeigen auch einige Studien keinen signifikanten Effekt von Ausdauertraining auf den Skelettmuskel (Scarpelli M et al. 1998, Harjola VP et al. 2006). Weiterhin spricht es neben der Muskelfunktion auch die Gefäßfunktion an (Hambrecht R et al. 1998). Die Effekte des Ausdauertrainings auf die myokardiale Funktion sind widersprüchlich. Es gibt Studien, die eine Verbesserung der myokardialen Perfusion und Funktion (Belardinelli R et al. 1996, Erbs S et al. 2003) zeigen. Andere Studien zeigen eine unveränderte LV Kontraktilität nach dem Training (Dubach P et al. 1997, Gianuzzi P et al. 1997).

In der Regel sind alle Herzinsuffizienzpatienten medikamentös eingestellt, daher müssen die Ergebnisse im Hinblick auf die Wirkung und den Einfluss der Medikamente interpretiert werden (Testa M et al. 2000, Forissier JF et al. 2000, Levinger I et al. 2005).

Das reine Ausdauertraining stammt aus einer Zeit in der man dachte, dass die verminderte kardiale Funktion die Trainierbarkeit der Herzinsuffizienzpatienten bestimmt. Aber zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der maximalen Trainierbarkeit besteht keine Korrelation (Minozzi JR et al. 1991, Higginbotham MB et al. 1983, Liang C et al. 1992, Clark AL et al. 2005, Witte KK et al. 2007). Diese Erkenntnisse führen zu der Annahme, dass die reduzierte kardiale Funktion nicht vollständig für die verminderte Trainierbarkeit der Herzinsuffizienzpatienten verantwortlich ist. Einige

Studien zeigten, dass die Muskelfunktion bei der Herzinsuffizienz als zentraler Faktor mit der Leistung korreliert (Meyer K et al. 1996, 2006, Piepoli M et al. 2006, Brassard P et al. 2006).

1.3.1.2. Das Kraftausdauertraining

Das Kraftausdauertraining wird angewendet um das aerobe Ausdauertraining mit zusätzlichem Krafttraining zu ergänzen. Es ist bekannt, dass die Muskelfunktion für die Leistungsfähigkeit von Herzinsuffizienzpatienten eine entscheidende Rolle spielt. Die verbesserte Muskelfunktion vermindert die periphere Minderperfusion und führt eine kardiale Entlastung herbei (Meyer K et al. 1992, Meyer T et al. 2004, Levinger I et al. 2005, Williams MA et al. 2007).

Das Krafttraining erzielt durch eine progressive Gewichtsbelastung eine Steigerung der Körperkraft, die mit einer Vergrößerung der Muskelmasse (Hypertrophie) einhergeht. Es kann sowohl an freien Gewichten (Lang- und Kurzhantel) als auch an speziellen Kraftmaschinen durchgeführt werden. Eine Trainingseinheit umfasst meist mehrere Sätze, d.h. nach der Durchführung der Wiederholungen wird eine kurze Pause von 30 Sekunden bis zu 2 Minuten eingelegt und dann eine weitere Folge von Wiederholungen gestartet. Um eine Anpassungsreaktion des Körpers zu provozieren, muss eine bestimmte Intensitätsschwelle überschritten werden. Ein Training mit geringen Gewichtsbelastungen und hoher Wiederholungszahl (15 und mehr) fördert eher die Ausdauer und die Kraftausdauer. Beim Krafttraining wird hingegen eine Gewichtsbelastung gewählt, die nur wenige Wiederholungen (8-12) pro Satz erlaubt. (Meyer K et al. 1992, Volaklis KA et al. 2005).

Kraftausdauer ist eine Sonderform der Kraft. Mit Kraftausdauer bezeichnet man die Ermüdungswiderstandsfähigkeit des Körpers bei statischen und dynamischen Krafteinsätzen, wobei die Fähigkeit des Körpers zur Wiederholung mehr von der Kraft als von der Ausdauer abhängig ist. Andernfalls gilt die Bezeichnung der Ausdauerkraft. Kraftausdauer bezeichnet die Fähigkeit des neuromuskulären Systems eine möglichst große Kraftstoßsumme, gegen höhere Lasten in einer gegebenen Zeit, zu produzieren (Meyer K et al. 1992).

Die Durchblutung des Skelettmuskels beim Training ist bei den Herzinsuffizienzpatienten zusätzlich durch die ständigen Ischämie- und Reperfusionsphasen vermindert (Zelis R et al. 1974). Die verminderte Durchblutung im Skelettmuskel scheint keinen direkten Bezug zur verminderten Herzfunktion zu haben. Weiterhin führt eine akute Verbesserung der zentralen Hämodynamik zu keiner kurzfristigen Verbesserung der Trainierbarkeit (Hambrecht R et al. 1995). Daher muss ein wichtiger Faktor für die Trainierbarkeit der Herzinsuffizienzpatienten in der Peripherie zu finden sein (Clark AL et al. 2006, Cohen-Solal A et al. 2004).

Mit Hilfe des Kraftausdauertrainings besteht die Möglichkeit, die aufgrund der Herzinsuffizienz in der Peripherie auftretenden Veränderungen, effizienter zu beeinflussen. Das Kraftausdauertraining führt zu einer verbesserten Koordination, auch im Zusammenspiel der Muskeln und ermöglicht so einen effizienteren Einsatz der Muskulatur. Zusätzlich fördert das Kraftausdauertraining eine Vergrößerung der Muskelmasse, eine Erhöhung der Kraft im Skelettmuskel, eine Veränderung der Faserzusammensetzung und dadurch eine verbesserte Durchblutung und Nährstoffversorgung (Meyer K et al. 1996, 2006, Levinger I et al. 2005, Williams MA et al. 2007).

1.3.2. Auswirkungen des körperlichen Trainings

Eine Vielzahl an Studien hat bisher gezeigt, dass regelmäßiges körperliches Training das Leben verlängert (Crawford MH et al. 1992, Hambrecht R et al. 2005). Körperliches Training führt zu einer Vielzahl von physiologischen Veränderungen, die die notwendige Kraft im Körper steigern um verbessert Arbeit leisten zu können (Crawford MH et al. 1992, Volaklis KA et al. 2006). Sogar schon kleine Verbesserungen der körperlichen Fitness werden in Verbindung gebracht mit allgemeiner und kardiovaskulär verminderter Mortalität (Erikssen G et al. 1998, Hambrecht R et al. 2005). Das körperliche Training ist zu einem wichtigen Bestandteil der kardialen Rehabilitation geworden, besonders bei Patienten nach einem Myokardinfarkt, einem koronarem Bypass oder einer Herztransplantation (Fletcher GF et al. 1996). Schließlich wurde auch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Bedeutung von körperlichem Training für die Therapie erkannt (Larsen AI et al. 2005).

1.3.2.1. Die Auswirkungen des Ausdauertrainings auf die Herzinsuffizienz

Einige Studien zeigen, dass das Ausdauertraining keinen Effekt auf die LV Funktion hat. Die VO_2 max verbesserte sich, aber die Ejektionsfraktion blieb unverändert (Jette M et al. 1991). Weitere Studien mit Ausdauertraining zeigten einen durchschnittlichen Anstieg des maximalen O_2 Verbrauchs um 23 % und eine Senkung der Herzfrequenz in Ruhe und bei submaximalem Training. Jedoch die LV Ejektionsfraktion, das LV endsystolische Volumen und das LV enddiastolische Volumen waren in Ruhe, beim Training und nach dem Training nicht signifikant verändert (Sullivan MJ et al. 1988).

Andere Studien zeigen, dass das Ausdauertraining die Herzfunktion signifikant verbessern kann (Erbs S et al. 2003). Eine verbesserte LV Ejektionsfraktion und ein verbessertes Schlagvolumen zeigten sich während des Trainings (Ehsani AA et al. 1991, Erbs S et al. 2003). Eine weitere Studie mit einem Ausdauertraining zeigte eine Verbesserung der NYHA Klasse, der maximalen Ventilation, der Trainingszeit, der Trainingskapazität und eine verminderte Herzfrequenz in Ruhe. Zudem eine Verbesserung des Schlagvolumens in Ruhe um 14 ml, bei einer durchschnittlichen Verbesserung der Ruhe LV Ejektionsfraktion von 30 % auf 35 % (Hambrecht R et al. 2000). Einige Studien zeigen, dass das Ausdauertraining zu einer Erhöhung der maximalen Herzfrequenz und zu einer teilweisen Umkehr der chronotropen Inkompetenz bei den Herzinsuffizienzpatienten führt. Dies kann zum maximalen Herzauswurf und der Trainierbarkeit beitragen (Keteyian SJ et al. 1999). Unklar ist noch, ob die teilweise Umkehr der chronotropen Inkompetenz bei der Herzinsuffizienz von den Betablockern abhängig ist. Trotz der Befürchtungen, dass ein Ausdauertraining nach einem Myokardinfarkt bei Patienten mit einer ausgeprägten ventrikulären Asynergie zu einer weiteren Ausdünnung der LV Wand und der Formverzerrung führen kann, zeigte das Ausdauertraining bei den Herzinsuffizienzpatienten eine Abschwächung des Remodellings und eine Verbesserung der ventrikulären Funktion bei einer bestehenden systolischen Dysfunktion nach einem Myokardinfarkt (Gianuzzi P et al. 1997). Das Ausdauertraining kann auch einen Effekt auf die diastolische Herzfunktion haben. Eine Studie zeigte eine verbesserte diastolische LV Füllungsrate und eine Erhöhung der Trainingszeit (Belardinelli R et al. 1995).

Da die Patienten in der Regel medikamentös eingestellt sind, muss man die Effekte des Trainings immer im Zusammenhang mit der Wirkung der Medikamente beurteilen. Medikamente, wie die ACE Inhibitoren, stellen die Endothelfunktion wieder her,

verbessern die muskuläre Durchblutung und kehren bei den Herzinsuffizienzpatienten teilweise intrinsische Skelettmuskelabnormalitäten um. β -Blocker können den Effekt vom Ausdauertraining vermindern, weil sie die Herzfrequenz, die Herzmuskelkontraktilität und die Scheerkräfte reduzieren. Herzinsuffizienzpatienten ohne β -Blocker hatten eine erhöhte vascular-endothelial-growth-factor-Gene Expression, jedoch Patienten, die mit β -Blockern behandelt wurden, nicht. Dies lässt vermuten, dass der Effekt reduziert wurde (Testa M et al. 2000, Levinger I et al. 2005). Jedoch wird das VO_2 max bei den Herzinsuffizienzpatienten, die mit Betablockern behandelt werden, verbessert (Forissier JF et al. 2000).

Neben den fraglichen Auswirkungen auf die LV Funktion spielen auch vaskuläre Mechanismen bei den Auswirkungen des Ausdauertrainings eine Rolle. Das Ausdauertraining erhöht die Scheerkräfte an den Endothelien der peripheren Gefäße. Dadurch kommt es zur Ausschüttung von NO (Stickstoffmonoxid) und das führt zur Vasodilatation bei der Herzinsuffizienz (Niebauer J et al. 2005). Dies korrelierte mit der VO_2 max. (Hambrecht R et al. 1998). Ein Ergometertraining der Beine kann zu einer Verbesserung der Endotheldysfunktion an den oberen Extremitäten führen. Dies zeigt einen systemischen Effekt des Ausdauertrainings auf die Endothelfunktion (Linke A et al. 2001). Alle Mechanismen zusammen führen zu einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstands und einer verbesserten Sauerstoffanreicherung im arbeitenden Gewebe.

Der wichtigste Faktor für die Auswirkung des Kraftausdauertrainings in unserer Studie ist die Muskelfunktion (Clark AL et al. 2006). Durch Studien mit Ausdauertraining wurden bereits einige Hinweise über die Auswirkungen der körperlichen Belastung auf die Muskelfunktion gewonnen. Ausdauertraining kann die Muskelfunktion verbessern, es verbessert die Ernährung des Skelettmuskels und verbessert die intrinsischen Muskelabnormalitäten. Es verbessert die periphere Vasodilatation, erhöht den Blutfluss zur arbeitenden Muskulatur und verzögert den anaeroben Metabolismus im Skelettmuskel. Weiterhin zeigte das Ausdauertraining einen erhöhten Blutfluss und eine erhöhte Sauerstoffaufnahme im arbeitenden Muskel (Hambrecht R et al. 2005, Larsen AI et al. 2005). Die erhöhte Sauerstoffaufnahme, eine verminderte Laktatproduktion und eine verbesserte Ausdauer waren zusammen ein Zeichen für eine verbesserte Trainierbarkeit (Sullivan MJ et al. 1989).

Weiterhin führt das Ausdauertraining bei der Herzinsuffizienz zu Veränderungen der Skelettmuskelfunktion und -struktur (Hambrecht R et al. 2005, LeMaitre JP et al. 2006). Die strukturellen Veränderungen werden bewiesen durch eine verbesserte Kapillarisation, einen erhöhten Mitochondriengehalt, durch eine Verminderung des prozentualen Anteils an Typ IIb Fasern und einen höheren Anteil an Typ I und IIa Muskelfasern (diese zeigen eine höhere oxidative Kapazität) (Minotti JR 1990, Toth MJ et al. 2005).

Jedoch zeigen auch einige Studien keinen signifikanten Effekt vom Ausdauertraining auf den Skelettmuskel. Es wurde nur die funktionale Kapazität der Herzinsuffizienzpatienten verbessert aber es fanden sich keine morphologischen Veränderungen im Skelettmuskel (Scarpelli M et al. 1999). Bei einer Studie zur Verbesserung der Atemmuskulatur wurde die Kraft der Atemmuskulatur verbessert, jedoch kam es zu keiner Verbesserung der Symptome der Herzinsuffizienz (Johnson PH et al. 1998).

Es ist möglich, dass mittels einer zusätzlichen Krafttrainingskomponente die positiven Veränderungen in der Muskelfunktion bei der Herzinsuffizienz, zu einer Verminderung der Ischämie führen und dadurch eine periphere, weitgehend von der LV Funktion unabhängige, leistungssteigernde Wirkung haben können. Dies kann die Symptome der Herzinsuffizienz vermindern und die Leistungsfähigkeit der Patienten steigern. Diese Zusammensetzung von Ausdauer-, und Krafttraining bildet das Kraftausdauertraining.

1.3.2.2. Die Auswirkungen des Kraftausdauertrainings bei der Herzinsuffizienz auf den Skelettmuskel und die HSP70 Reaktion

Das Kraftausdauertraining wurde eingeführt nachdem die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Herzinsuffizienz besser Verstanden wurden. Danach findet eine trainingsbedingte kardiale Entlastung und Senkung der peripheren Ischämie weniger durch eine Verbesserung der LV Funktion (Fink LI et al. 1986, Sullivan MJ et al. 1989, Cohen-Solal A et al. 2004), sondern eher durch eine Verbesserung der peripheren Durchblutung, Muskelfunktion und -struktur statt (Coats AJ et al. 1993, Meyer K et al. 2006). Befürchtungen zu hämodynamischen Problemen wurden durch Herzinsuffizienzpatienten mit einer guten LV Funktion ausgeräumt (Bertagnoli K et al. 1990, Mckelvie RS et al. 1995, Delagardelle C et al. 2005).

Der Skelettmuskel ist einer der wichtigsten Faktoren für die körperliche Leistung und die Anpassung an das Training (Clark AL et al. 2006). Er ist ein sehr heterogenes Gewebe in Struktur und Funktion (Coats AJ et al. 1993). Die Muskelhypothese wurde zur verminderten Trainierbarkeit bei der Herzinsuffizienz herangezogen (Piepoli M et al. 1996). Danach führt die LV Dysfunktion mit der begleitenden Inaktivität, indirekt, durch den vagalen Rückzug, zu einer Vasokonstriktion und der erhöhte Afterload führt zu einem weiteren Zerfall der LV Funktion. Dies ist ein Teufelskreis. Bis jetzt scheitern medikamentöse Therapien daran viele dieser potentiellen Mechanismen, die diesen Symptomen zu Grunde liegen, anzusprechen (Dracup K et al. 1994, Larsen AI et al. 2005).

Histologisch zeigten Studien bei der Herzinsuffizienz eine Veränderung der Skelettmuskelfaserzusammensetzung. Eine prozentuale Abnahme der Typ I Fasern und eine prozentuale Zunahme der Typ IIX Fasern wurde nachgewiesen. Diese Typ IIX Fasern zeichnen sich durch ein niedriges aerobes Potenzial und eine frühe Ermüdbarkeit aus (Lipkin DP et al. 1988). Bisher wurde keine Studie durchgeführt, die bei den Herzinsuffizienzpatienten die Muskelveränderungen nach Kraftausdauertraining auf molekularer Ebene untersucht hat. Daher bestehen bei Herzinsuffizienzpatienten nur Daten über die strukturellen Veränderungen im Muskel, bei Studien in denen ein Ausdauertraining durchgeführt wurde. Eine Studie von Vescovo et al. zeigte eine enge Korrelation zwischen der Trainierbarkeit und den biochemischen Veränderungen im Skelettmuskel. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen der VO_2 , dem VT (Ventilatory threshold), dem O_2 pulse ($VO_2 \text{ max/HR}$) und der prozentualen MHC I Menge, sowie eine negative Korrelation zur MHC II. Es wurde vermutet, dass ein hoher Anteil glykolytischer Fasern, aufgrund des frühen anaeroben Metabolismus, die Trainierbarkeit reduziert (Vescovo G et al. 1998). Dies unterstützt die Hypothese, dass die Trainierbarkeit bei der Herzinsuffizienz, welche eine Expression des Muskelfasertyps ist, durch die Veränderungen im Skelettmuskelmetabolismus begrenzt ist (Witte KK et al. 2007).

Eine Studie zeigte eine um 260 % erhöhte Muskelausdauer nach einem Krafttraining (Minotti JR et al. 1990). Diese Verbesserung hing zusammen mit einer verbesserten Muskelenergetik, bei submaximalen Gewichtsbelastungen, ohne Veränderungen der kardialen Hämodynamik. Eine Studie verglich Ausdauer und Krafttraining. Beide Trainingsformen verbesserten die Arbeitskapazität, wobei die Anpassungen

trainingspezifisch waren (Magnusson G et al. 1996). Beim Krafttraining verbesserten sich die Kraft und die Muskelmasse, jedoch die Kapillardichte und die oxidative Enzymkapazität verbesserten sich nur nach dem Ausdauertraining. Pu CT et al. zeigte, dass das Krafttraining keine akuten hämodynamischen Konsequenzen auf die Herzinsuffizienz hat (Pu CT et al. 2001).

Somit ist bekannt, dass das Ausdauertraining einen Einfluss auf die Verbesserung der Muskelfunktion und -struktur hat (Minotti JR et al. 1990). Weiterhin ist bekannt, dass das Krafttraining zu verbesserter Muskelkraft, Muskelausdauer und einer Zunahme der Muskelmasse führt (Meyer K et al. 1996, 2006). Eine Kombination beider Trainingsformen scheint eine an die Herzinsuffizienz angepasste Therapie zu sein.

Die körperliche Belastung, vor allem ein hochintensives Training, kann zu Muskelveränderungen führen. Diese sind aus dem Creatinkinasespiegel ersichtlich. Mit zunehmender HSP70 Akkumulation kann der, durch die körperliche Belastung erhöhte, Creatinkinasespiegel gesenkt werden. Dies zeigt eine HSP70 Chaperonefunktion bei Muskelveränderungen durch ein hochintensives Training (Liu Y et al. 1998). Studien am Herzen zeigten eine maßgebliche Beteiligung des HSP70 bei molekularen Prozessen nach Myokardschädigungen (Dillmann WH et al. 1995, Kelly DA et al. 1996). Die Chaperonfunktion des HSP70 gegen zellulären Stress ist dokumentiert (Heads RJ et al. 1994, Lindquist S 1986, Welch WJ 1992, Goloubinoff P et al. 2007).

Es kommt zu einer hohen HSP70 Expression im gut austrainierten Muskel, unter ischämischen Bedingungen (Echocard L et al. 2000). Eine andere Studie bei gut durchtrainierten Ruderern zeigte aber keine HSP70 Veränderungen bei hochintensivem Krafttraining (Nething KL et al. 2004). Es scheint, dass ein durchtrainierter Muskel durch das Krafttraining weniger unter Stress gerät und somit eine geringere HSP70 Ausschüttung, im Sinne eines molekularen Chaperone und stress sensor, benötigt. Weiterhin scheint es, dass ein gut durchtrainierter Muskel zu einer hohen HSP70 Expression in der Lage ist, falls dies beispielsweise aufgrund einer Überforderung notwendig sein sollte. Somit muss es besonders für Herzinsuffizienzpatienten empfehlenswert sein, einen gut durchtrainierten Skelettmuskel zu besitzen um Stress durch körperliche Belastungen mit möglichst geringem zellulärem Schaden zu überstehen und um bei intensiverer Beanspruchung der Muskulatur besser von der HSP70

Chaperonefunktion profitieren zu können. Jedoch ist das tatsächliche Verhalten der HSP70 Expression bei den Herzinsuffizienzpatienten noch weitgehend ungeklärt. Einerseits kann das Kraftausdauertraining einen Stress für die untrainierten Muskeln bedeuten und eine erhöhte HSP70 Induktion verursachen (Heads RJ et al. 1994, Liu Y et al. 1998, Murlasitis Z et al. 2006, Morton JP et al. 2006). Andererseits ist es möglich, dass das Kraftausdauertraining durch die verbesserte Durchblutung und Senkung der Ischämie zu einer verminderten HSP70 Expression führen kann. Diese Studie soll Aufschluss über das Verhalten des HSP70 nach einem Kraftausdauertraining über einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen bei Herzinsuffizienzpatienten geben.

1.4. Fragestellung

In dieser Studie wurde ein Kraftausdauertraining als Therapiemaßnahme bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz eingesetzt. Dabei ist, neben der Induktion des HSP70 als Schwerpunkt, die Herzfunktion, die Hämodynamik und die körperliche Leistung bestimmt worden. Folgende Fragen sollten dabei beantwortet werden:

1. Hat das in der vorliegenden Studie durchgeführte Kraftausdauertraining positive Auswirkungen auf das klinische Krankheitsbild bei den Patienten mit der Herzinsuffizienz gehabt?
2. Wie hat sich das Kraftausdauertraining auf die Hämodynamik bei der Herzinsuffizienz ausgewirkt?
3. Ist durch das Kraftausdauertraining die körperliche Leistung bei den Patienten mit der Herzinsuffizienz angestiegen?
4. Ist das HSP70, bei den Patienten mit der Herzinsuffizienz, durch das Kraftausdauertraining im betroffenen Skelettmuskel induziert/hochreguliert worden?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der HSP70 Expression und Veränderungen der Hämodynamik und der körperlichen Leistung?

2. Methoden

2.1. Probanden

In der vorliegenden Studie stellten sich 25 männliche Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz zur Verfügung. Nach der NYHA-Klassifikation waren unter den Teilnehmern nur Patienten im Stadium I bis III. Eine der Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie war, dass die Erkrankung seit mindestens drei Monaten stabil war. Weiterhin sollten alle Patienten in der Lage sein an der Herzsportgruppe und an einem mehrwöchigen Kraftausdauertraining teilnehmen zu können. Die anthropometrischen Daten und die NYHA-Klassifikation sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Die klinischen Daten der Probanden sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 2: Anthropometrische Daten und NYHA-Klassifikation der Probanden

(NYHA: New York Heart Association, n: Probandenzahl, kg: Kilogramm, cm: Zentimeter, Min: minimal, Max: maximal)

Teilnehmer (n=25)	Durchschnitt	(Min-Max)
Alter (Jahre)	67,8	48-79
Gewicht (kg)	82,2	60,6-129,6
Größe (cm)	172,9	162,5-180
NYHA I	n=10	
NYHA II	n=6	
NYHA III	n=9	

Tab. 3: Klinische Daten der Probanden

(n: Anzahl, GE: Gefäßerkrankung, HWI: Hinterwandinfarkt, VWI: Vorderwandinfarkt, PTCA: Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie, ACVB: Aortocoronarer Venenbypass, IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, ACE Hemmer: Angiotensin Converting Enzym Hemmer, AT1 Blocker: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist, Ca²⁺-Antagonisten: Calciumkanalblocker)

		n
KHK	1 GE	3
	2 GE	7
	3 GE	13
	Ohne klinisch manifeste GE	2
Infarktereignisse	HWI	9
	VWI	12
Interventionen	PTCA	14
	ACVB	12
Risikofaktoren	Nikotinabusus	0
	Hypertonie	16
	Hyperlipidämie	20
	IDDM	3
	NIDDM	3
Dauermedikation	Betablocker	21
	ACE Hemmer	18
	AT1 Blocker	5
	Ca ²⁺ -Antagonisten	4
	Nitrate	7
	Digitalis	3
	Diuretika	14
	Cumarine	7
	Acetylsalicylsäure	20
	Lipidsenker	22
Antidiabetika	5	

Die Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch und mit mehreren Informationsbögen über den Nutzen, die Art und die Durchführung sowie über das Risiko, des für diese Studie notwendigen Eingriffs in Form einer Feinnadelbiopsie, aufgeklärt. Die

Ethikkommission der Fakultät der Universität Ulm hat die Studie geprüft und genehmigt.
Die Probanden gaben eine schriftliche Einwilligungserklärung ab.

Einschlusskriterien:

KHK Patienten männlich

Stabile Erkrankung mindestens 3 Monaten nach Ereignis (z.B. Infarkt, PTCA, operative Myokardrevaskularisation)

Herzinsuffizienz NYHA-Stadium I bis III

Belastbarkeit mindestens 1,3 W/kg KG

Gleich bleibende Medikation (mindestens die letzten drei Wochen vor Studienbeginn)

Vorliegende Einverständniserklärung

Eine Therapie mit hämodynamisch wirkenden Substanzen (z.B. α - und β -Rezeptorenblocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Diuretika, Acetylsalicylsäure, etc.) führt nicht zum Ausschluss, sondern wird protokolliert und die Medikation wird fortgeführt.

Ausschlusskriterien

Maligne Hypertension

Körpergewicht > 30 % des normalen Körpergewichts

Angina Pectoris oder signifikante Ischämiezeichen im Belastungs-EKG (ST-Senkung > 0,2 mV) bei 50 Watt

Kontraindikationen für Belastung: Instabile Angina pectoris, bekannte ventrikuläre Tachykardien, Unfähigkeit für Belastungen, z.B. NYHA IV

Relative Kontraindikationen für Belastungen: Herzinfarkt oder Apoplex in den letzten drei Monaten, Gleichgewichtsstörungen

Schwere Allgemeinerkrankungen, z.B. Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, etc.

Lungenerkrankungen mit < 50 % der Vitalkapazität oder 1-Sekunden-Kapazität

Fehlende Einverständniserklärung

Symptomatisch führende neurologische und orthopädische Erkrankungen

Die 25 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe umfasste 11 Patienten und führte das reguläre Herzsportprogramm in der Herzsportgruppe durch. Die andere Gruppe führte zusätzlich ein kontrolliertes Kraftausdauertraining über 12 Wochen durch. Diese Gruppe stellte die so genannte Trainingsgruppe (Verumgruppe) dar und umfasste 14 Patienten. Bezüglich der anthropometrischen Daten sowie der Risikofaktoren bestanden zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede.

Eingangs-, und Abschlussuntersuchung:

Anamnese

körperliche Untersuchung

Ruhe EKG

Fahrradergometrie (+Laktat)

LUFU

Echokardiographie

VO₂ max Messung

1 RM (Repetitionsmaximum) (7 Übungen mit Beinpresse, Waden, Latissimus-Zug-Turm, Brustpresse-Turm, Triceps-Turm, Biceps-Freihantel, Beinbeuger)

Muskelbiopsie

Während der Studie kam es zu keinen Zwischenfällen oder Komplikationen.

2.2. Kraftausdauertraining

2.2.1. Die Zusammenstellung eines Kraftausdauertrainings bei der Herzinsuffizienz

Möchte man ein Kraftausdauertraining durchführen, ist es wichtig zu wissen, mit wie viel Prozent der Maximalkraft man trainieren sollte und insbesondere mit welchen Belastungen Herzinsuffizienzpatienten trainieren sollten. Um diesen Wert zu ermitteln wurden in der Vergangenheit verschiedene Studien durchgeführt. Es wurde ein Wert von 30-70 % ermittelt, das entspricht 2.3 W/kg, dies wurde als vertretbar eingestuft, aber auch Empfehlungen mit 40-50 % des 1 RM wurden ausgesprochen (Meyer et al. 1996, Volaklis KA et al. 2005).

Aus diesen Studien wurde deutlich, dass durch ein angemessenes, an den Patienten angepasstes Krafttraining mit 50-80 % des 1 Repetitionsmaximums, eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit und eine damit verbundene verbesserte Lebensqualität, ohne dass die LV Größe, Funktion oder die Hämodynamik beeinflusst wird, erreicht werden kann.

Da unsere Studie erstmalig über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt wurde und keine Studien mit einer Belastung durch Kraftausdauertraining über einen so langen Zeitraum vorlagen, entschieden wir uns für 65 % des 1 RM. Dies ist eine effiziente aber dennoch moderate Belastung.

Nachdem wir festgelegt hatten wie hoch die Maximalkraft sein sollte, war es wichtig zu wissen wie viele Wiederholungen gemacht werden sollten und wie oft man pro Woche trainieren sollte. Es gibt drei wichtige Faktoren beim Erstellen des Kraftausdauertrainings, die alle miteinander zusammenhängen und daher gemeinsam beschrieben werden müssen. Diese drei Faktoren sind die Maximalkraft, die Anzahl der Sätze mit den dazugehörigen Wiederholungen, und wie oft das Training in der Woche stattfinden soll.

Die Therapierichtlinien zum Krafttraining für kardiale Patienten ähneln den Richtlinien, die auch für gesunde Personen empfohlen werden (Feigenbaum MS 1999). Bei Gesunden bestehen klassische Muskelaufbaumethoden aus wiederholten Sätzen derselben Übung mit

mittleren bis submaximalen Widerständen und ein bis drei Minuten Pause zwischen den einzelnen Sätzen (Feigenbaum MS 1999, Delagardelle C et al. 2005). Primäre Unterschiede zu Gesunden sind die bei den Herzinsuffizienzpatienten niedrige Belastungsintensität, die langsamere Progression der Variablen des Trainingsvolumens, sowie die konsequente Patienten- und Programmüberwachung (Feigenbaum MS 1999, Williams MA et al. 2007).

Bei einer ausreichend guten linksventrikulären Funktion des Herzens wurde eine Therapie mit einem Satz von 10-15 Wiederholungen bei 40-50 % der Maximalkraft als empfehlenswert bezeichnet. Es können pro Sitzung 7-10 bedeutsame Muskelgruppen zweimal pro Woche trainiert werden ohne ein kardiales Risiko zu erwarten (Samitz G et al. 1998, Williams MA et al. 2007). Bei schlechter LV Funktion sollte man eher von einem Kraftausdauertraining Abstand nehmen.

Als Therapiemethode der ersten Wahl wurde für kardiale Patienten bisher das Zirkeltraining an Kraftmaschinen gesehen. Zirkeltraining besteht aus einer Kombination von ca. 7 bis 10 Übungen für alle großen Muskelgruppen mit geringen bis mittleren Widerständen (30-60 % 1 RM-Test) und kurzen Ruhepausen (ca. 30-60 s) zwischen den einzelnen Serien (Verrill D 1996, Volaklis KA et al. 2005). Der Vorteil der Kraftmaschinen liegt in der viel exakteren Abstimmung der Dosierung und der Belastungsprogression. Um alle großen Muskelgruppen zu trainieren sind ca. 7-10 verschiedene Stationen notwendig. Die Belastungsintensität sollte 30-60 % des 1 RM betragen. Für asymptotische Patienten kann die Anfangslast alle zwei Wochen erhöht werden (Beinlast +5 kg, Armlast +2,5 kg). Bis weitere Erfahrungen vorliegen ist es ratsam dabei 70 % 1 RM nicht zu überschreiten. Ausgewählte „low risk“ Patienten mit guten aeroben Voraussetzungen (>7 METs) können, nach etwa 12 Wochen und einer kardiologischen Zwischenuntersuchung, die Intensität auf maximal 80 % erhöhen (Feigenbaum MS 1999). Es wurde berichtet, dass Herzpatienten durchaus in der Lage waren die beidbeinige Beinpresse bei 85 % 1 RM noch 9- bis 10-Mal zu wiederholen (Meyer K et al. 1992). Daher sollte man bei dieser Vorgehensweise eher vorsichtig sein, um eine Überlastung zu vermeiden.

Die Krafttherapie sollte in Verbindung mit der regulären aeroben Trainingstherapie, üblicherweise 2-Mal pro Woche, stattfinden. Sie sollte auf ein bis zwei Serien / Sätze

limitiert bleiben. Dies lässt sich in 20-30 Minuten realisieren. Diese Frequenz reicht bereits aus um etwa 80-90 % der Effekte, wie sie mit noch höherem Kraftausdauertraining erreicht werden können, zu erzielen (Feigenbaum MS 1999, Volaklis KA et al. 2005, Williams MA et al. 2007).

Es wurde empfohlen die Belastungsintensität auf der Grundlage des Grades des subjektiven Belastungsempfindens (Rating of Perceived Exertion (RPE)) festzusetzen (Feigenbaum MS et al. 1999, Verrill D et al. 1996). Dabei soll ein RPR-Score von 11-14 auf der 15-Punkt Borgskala, bzw. ein Score von 3-4 (mäßig anstrengend – ein wenig schwer) auf der 10-Punkt Borgskala, eine für den kardialen Patienten geeignete initiale Trainingslast anzeigen. Jedoch ist dieses Vorgehen, wegen der fehlenden objektiven Kontrolle, problematisch.

Zuverlässiger erscheint es von Referenzwerten, basierend auf kardiologischen Krafttherapieprogrammen erfahrener Zentren, auszugehen (Meyer K et al. 1992, 1996, 2006).

Daher haben wir uns für ein Kraftausdauertraining entschieden, bei dem die Patienten 2-Mal pro Woche trainierten. Sie mussten 7 Übungen an Kraftmaschinen absolvieren. Jeweils mit 2 Sätzen und 12 Wiederholungen. Zwischen den einzelnen Sätzen wurde eine Pause von 30-60 s eingehalten. Zwischen den verschiedenen Übungen wurde ebenfalls eine Pause von 30-60 s erlaubt.

2.2.2. Das spezifische Trainingsmodell dieser Studie

Anhand der vorliegenden Literatur haben wir uns in dieser Studie, bezüglich des Krafttrainings unserer Probanden, für die Durchführung der Übungen mit 65 % 1 RM, nach einer 10 minütigen aeroben warm up Phase auf dem Fahrradergometer, entschieden. Diese Belastungsintensität gilt bereits als wirksam, im Sinne einer Leistungssteigerung für den Patienten und lässt keine negativen Effekte auf das Herz oder das Kreislaufsystem erwarten. Von den Patienten wurden sieben Stationen, die jeweils verschiedene Muskelgruppen des Körpers trainieren, durchlaufen. Somit wurde ein vollständiges Training aller großen relevanten Muskelgruppen durchgeführt. Zwischen den einzelnen Stationen wurden kurze Pausen von 30-60 s gemacht. Nach dem Krafttraining erfolgte

wiederum eine aerobe cool down Phase auf dem Fahrradergometer von 10 min. Dieses Trainingsprogramm wurde so moderat zusammengestellt, da bisher unklar war, wie Herzinsuffizienzpatienten auf diese dauerhafte Belastung reagieren.

Der Ablauf des Trainings war wie folgt:

1x wöchentlich Teilnahme am Herzsport für beide Gruppen.

Zusätzliches Training der Trainingsgruppe (Verumgruppe)

3-Mal pro Woche

Warm up:

5 min mit 60 % der Herzfrequenzreserve

5 min mit 70 % der Herzfrequenzreserve

Kraftausdauertraining

7 Übungen für verschiedene Muskelgruppen (65 % von 1 RM)

12 Wiederholungen

2 Serien

Cool down.

5 min FE mit 60 % der Herzfrequenzreserve

5 min mit 70 %

Nach der 4. Woche erneute Festlegung des 1 RM (1 Repetitionsmaximum).

2.3. Messparameter der Hämodynamik

Als Parameter, zur Beurteilung der hämodynamischen Veränderungen, wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Herzfunktion über echokardiographische Untersuchungen ermittelt.

2.3.1. Blutdruck

Der Blutdruck wurde zwischen den Belastungsstufen bei der Fahrradergometrie unblutig mit der Methode nach Riva Rocci mittels Oberarmmanschette gemessen. Die Messungen erfolgten systolisch und diastolisch in Ruhe (vor der Belastung), bei maximaler Belastung und drei Minuten nach dem Ende der Belastung.

2.3.2. Herzfrequenz

Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte zwischen den Belastungsstufen aus dem mitgeschriebenen EKG. Es wurde ein automatisches 6-Kanal EKG-Gerät (Minograf der Firma Siemens) mit den Ableitungen I, III, aVF, V4, V5, V6 (Papiervorschub 50 mm/s) verwendet. Die Messungen wurden in Ruhe (vor der Belastung), bei maximaler Belastung und drei Minuten nach dem Ende der Belastung gemessen.

2.3.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine Ultraschall-Untersuchung des Herzens. Sie ist heute eine Routinemethode zur Diagnose von Herzerkrankungen. Die bildhafte Darstellung der Herzaktion kann dabei von außen, also auf der Vorderseite des Brustkorbs oder von innen über einen in die Speiseröhre geschobenen Schallkopf erfolgen. Für unsere Studie war es ausreichend das Herz von außen zu schallen.

Bei der Echokardiographie wird ein Schallkopf (ein piezo-elektrischer Quarzkristall) durch elektrische Hochfrequenz-Spannung zur Aussendung von Schallwellen angeregt (Sendefunktion). Außerdem kann der Schallkopf reflektierte Schallwellen wieder empfangen (Aufnahmefunktion). Diese werden dann mit Hilfe eines Verstärkers auf einem Bildschirm dargestellt.

Mit Hilfe dieser Echokardiographie haben wir Aufschluss erhalten über:

- Struktur bzw. Funktion von Herzwänden und Herzklappen

- Die systolische sowie diastolische LV-Funktion, den LV-Durchmesser an der endsystolischen und diastolischen shortening Fraktion sowie über das Verhältnis der Flussprofile in der Früh- bzw. Spätfüllungsphase.

2.4. Messparameter der Muskelfunktion und der körperlichen Leistung

Wir haben die Muskelkraft direkt mit dem 1 RM-Test gemessen (die maximale Repetitionskraft). Als Messparameter der körperlichen Leistung wurde die relative, maximal erreichte Leistung mit einem mehrstufigen Belastungsprotokoll auf dem Fahrradergometer im Sitzen ermittelt. Das VO_2 max wurde spirometrisch mit einem Rampenprotokoll bei stufenweiser Erhöhung der Leistung um 25 Watt pro Minute bis zur Erschöpfung gemessen.

2.5. HSP70

2.5.1. Biopsien

Den Probanden wurden bei der Eingangs- sowie bei der Ausgangsuntersuchung, mittels einer Feinnadelbiopsie, 5-10 mg große Muskelgewebestücke aus dem vastus lateralis des M. quadrizeps femoris, ca. in der Mitte des Muskelbauches, entnommen. Da sich an dieser Stelle keine großen Gefäße oder Nerven befinden, ist diese Methode mit einer nur geringen Komplikationsrate behaftet (Bergström J 1962). Bei dieser Methode wird eine dünne Außenkanüle der Größe 13G, nach Desinfektion und Lokalanästhesie mit 1,0 % Mepivacain in der Einstichstelle, in den Muskel eingeführt. In diese Außenkanüle wird eine zweite innere Kanüle eingeführt. Darin ist die Feinnadel mit 14G, an deren Spitze sich eine Kerbe als Gewebetasche befindet. Nun wird mit der Feinnadel, bei feststehender innerer Kanüle, in das Gewebe gestochen. Mit dem rein mechanischen Gerät (MANAN medical Products, Inc, Northbrook, IL 60062) wird nun ein „Schuss“ durchgeführt. Dabei wird die Feinnadel (Biopsienadel) zurückgezogen, wodurch das Muskelgewebe, welches sich in der Gewebetasche befindet, an dem Rand der inneren Kanüle abgeschnitten wird. Anschließend werden die Proben in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bei -80° Celsius

bis zur Auswertung im Labor aufbewahrt. Es kam bei dieser Studie zu keinen Komplikationen, wie z.B. Hämatomen oder Nervenschädigungen.

2.5.2. Proteinbestimmung

Die Proteinkonzentration wurde per photometrischer Extinktion gemessen, um die einzelnen Proben unterschiedlicher Größe und somit auch mit unterschiedlichen Proteinmengen vergleichen zu können. Der Proteinnachweis erfolgte mittels der für Untersuchungen an Muskelproteinen etablierten Methode der Immunodetektion mit spezifischen Antikörpern auf Western-Blot Membranen, nachdem die Proteine durch die Elektrophorese nach ihrer Molekülgröße getrennt wurden (Laemmli UK 1970, Gershoni JM et al. 1982). Die Proteine wurden nach der Immunodetektion auf ECL-Filme übertragen und mit der Digitalkamera abfotografiert. Anschließend wurde, über die Dichte der Banden auf dem Film, die Konzentration der einzelnen mit Antikörpern detektierten Proteine densitometrisch am PC bestimmt.

Nachfolgend wird dieses Verfahren im Detail beschrieben. Zur Extraktion von selektiven zytosolischen Proteinen eignet sich je nach Gewebegröße ein Ultraschallhomogenisator in Verbindung mit der Verwendung spezieller Detergenzien. Diese lösen die Zellstrukturen auf molekularer Ebene auf. Die ausgelösten Detergenzien trennt man durch die Zentrifugation von den festen Zellbestandteilen. Aufgrund der, durch die Abnahme bedingte, unterschiedliche Größe der Biopsien und den damit verbundenen Proteinmengen, ist es erforderlich die Konzentration jeder Probe zu ermitteln um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Durch eine entsprechende Verdünnung können Proben gleicher Konzentration und damit gleicher Menge an Proteinen hergestellt werden.

Die photometrische Absorptionsmethode oder auch Extinktionsbestimmung nach Lowry stellt eine sensitive Methode zur Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration dar (Lowry OH et al. 1951). Das Messprinzip ist dabei die Abschwächung (Absorption) eines Lichtstrahls einer bestimmten Wellenlänge durch eine Probe, die eine Proteinlösung mit einer bestimmten Proteinkonzentration, versetzt mit einem Reagentienzusatz nach Lowry, enthält. Zur Einstellung der Eichkurve, für die photometrische Bestimmung einer unbekanntem Proteinkonzentration, wird bei der Lowry-Methode eine Standardreihe mit

bovinem Serumalbumin (BSA) empfohlen. Dabei wird, bei bekannter Proteinkonzentration der Standardlösung, die Extinktion bestimmt und in einem Diagramm dargestellt.

Anhand der eingestellten Eichkurve mit einer linearen Beziehung konnten die Proteinkonzentrationen der Muskelproben errechnet werden. Auf Grund des sehr guten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,9803$ ($p < 0,0001$) der linearen Beziehung war eine ausreichende Genauigkeit der Bestimmungsmethode gegeben.

Da uns nur ein bestimmtes Protein, nämlich das HSP70, interessierte, musste es von den anderen Proteinen und Bestandteilen in der Lösung, die aus dem Zytosol stammten, getrennt werden. Um diese Proteinproben aufzutrennen haben wir in dieser Arbeit das diskontinuierliche Sodium-Dodecyl-Sulfat-Polyacrylamidgel-Elektrophorese System (SDS-PAGE) nach Laemmli (Laemmli UK et al. 1970) verwendet. Diese Methode trennt während der Elektrophorese Proteine nach ihrer Molekülgröße im SDS Medium.

Um die HSP70 Proben später auf dem Gel quantifizieren zu können, wurden zusätzlich, neben den zu analysierenden Proben, eine Reihe von eingekauften Standardproben verwendet. Nachdem alle Proben in der Elektrophorese gewandert sind und sich somit aufgetrennt haben, wurden die Proben mittels der Western-Blot Methode übertragen. Die Western-Blot Methode ist ein geeignetes Verfahren um gelelektrophoretisch getrennte Proteine von einem fragilen Gel auf eine stabilere und einfacher zu handhabende Matrix zu übertragen, wobei das ursprüngliche Verteilungsmuster weitgehend erhalten bleibt. Dabei verwendet man entweder Nitrozellulosemembranen oder synthetische Materialien, wie z.B. Nylonmembranen mit positiver Ladung, die negativ geladene Proteine binden, oder hydrophob wechselwirkende Polyvinylidene-fluoridmembranen (PVDF-Membran) (Gershoni JM et al. 1983). Prinzipiell gibt es bei der Blotting Methode, welche zuerst für die DNA Übertragung entwickelt wurde (Southern EM 1975), mehrere Verfahrensweisen, wie z.B. Diffusion und Konvektion. Der Proteintransfer kann jedoch die elektrische Ladung der Proteine im SDS, im Sinne einer transversalen Elektrophorese, ausnützen. Als Membran haben wir eine PVDF-Membran von Millipore (Immobilon P) mit einer Porengröße von $0,45 \mu\text{m}$ und einer Bindungskapazität von bis zu 10 kDA kleinen Proteinen verwendet, welche für die Immunodetektion, die Chemiluminiszenz und die Detektion von Proteinen im Pikogrammbereich geeignet ist.

Die Immunodetektion ermöglicht einen spezifischen Nachweis bestimmter, gesuchter Proteine, wie in unserem Fall des HSP70. Dabei werden monoklonale Antikörper verwendet, die sich bei der Inkubation mit hoher Spezifität an ein antigenes Epitop des Proteins binden (Primär-Ak (Antikörper)). Je nachdem von welcher Spezies diese Primär-Ak stammen, verwendet man im zweiten Inkubationsschritt Sekundär-Ak, die Spezies- und Ak-Subklassen-spezifisch gegen die Fc-Enden der Primär Antikörper gerichtet sind. Diese Sekundär-Ak sind mit einem Enzym gekoppelt, welches nach der Substratzugabe, durch Bildung eines signalgebenden Produkts, den Ort der Ak-Bindung, also die Lage der gesuchten Proteine auf der Membran, anzeigt. Aus der Intensität des Signals lässt sich bei einer standardisierten Vorgehensweise die Menge des vorhandenen Proteins ableiten (Motsenbocker MA 1988). Wir haben das Enhanced-Chemilumineszenz-Verfahren von Amersham für die Immunodetektion (ECL Detection System, Amersham Life science, Amersham international plc, England), welches auf der Oxidation eines Luminols durch sekundär-AK-gekoppelte Peroxidase in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) basiert, verwendet. Dieses Luminol wird durch die Oxidation in einen energetisch angeregten Zustand gebracht und erreicht durch die Emission von Licht wieder seinen energetisch stabilen Grundzustand.

Die maximale Lichtemission erfolgt nach 5 bis 20 Minuten und hat eine Wellenlänge von 428 nm. Das Lumineszenzverfahren hat eine sehr hohe Sensitivität. Das Ergebnis kann man dauerhaft festhalten indem man einen ECL-Film wenige Minuten belichtet. Diese ECL-Filme wurden mit einer Digitalkamera abfotografiert.

Durch die Übertragung der Gelbilder von der Digitalkamera auf den Computer konnten die monochromen Bilddateien mit einer Farbtiefe von 8 Bit, dies entspricht 255 Graustufen, bearbeitet werden. Dabei wurden die Pixel jeder einzelnen Proteinbande mit einem Rahmen markiert und als ROI (Region of Interest) bezeichnet. Um die Dichte der Banden vergleichen zu können wurden ROI mit gleicher Rahmengröße verwendet. Zusätzlich wurde um eine leere Region des Bildes ebenfalls ein gleich großer Rahmen gezogen und die Grauwerte dessen Pixel integriert, um den mittleren Grauwert des Bildhintergrundes zu bestimmen. Integrierte man nun die Grauwerte über alle einer ROI zugehörigen Pixel und subtrahierte davon das Integral über die Grauwerte der Pixel des leeren Rahmens, erhielt man die optische Dichte (Optical Density, OD) einer Bandenfläche.

Zur Auswertung wurde ein speziell für diese Aufgabe konzipiertes Programm namens „Mars 98“, der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin der Universität Ulm, verwendet. Zur Kontrolle wurden zu jeder Probe drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert genommen.

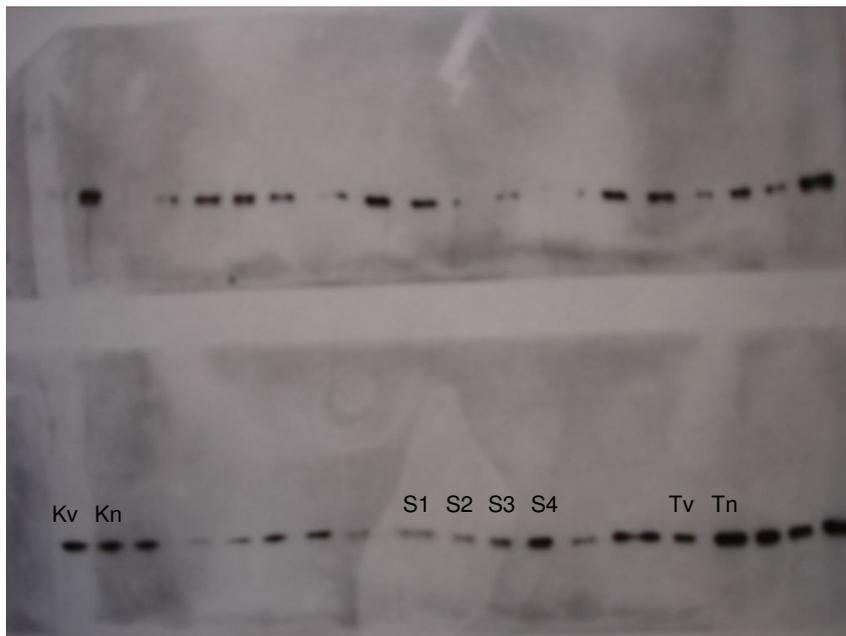


Abb. 3: Darstellung der HSP70 Proteinbanden nach dem Western Blot. Die standardisierten Werte in aufsteigender Konzentration (S1-4) werden zu Hilfe genommen um die Konzentrationsunterschiede der Kontrollgruppe vor (Kv) und nach (Kn) der Beobachtungszeit sowie der Trainingsgruppe vor (Tv) und nach (Tn) dem Training, anhand der Dichte der Schwärzung auf dem Film, mit einem speziellen Computerprogramm, zu berechnen. (S: Standard, Kv: Kontrolle vorher, Kn: Kontrolle nachher, Tv: Training vorher, Tn: Training nachher, HSP70: Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton)

2.5.3. Real time PCR

Bisher wurde in vorangegangenen Studien die Analyse der HSP70 mRNA (messenger Ribonukleinsäure) mit der sog. „end-point product“ Messung durchgeführt. Es ist bekannt, dass während der PCR (Polymerase Chain Reaction) Amplifikation der Logarithmus der Zielgenkopienzahl keinem linearen Verhältnis folgt, sondern sich in einer sigmoidalen Form zeigt. Deshalb ist die konventionelle „end-point product“ Messung nicht ausreichend um die ursprüngliche Kopienanzahl der Zielgene zu bestimmen. Eine neue Technik genannt real-time PCR wurde entwickelt um die mRNA quantitativ zu analysieren. Diese Technik kombiniert die Funktion eines konventionellen Thermocyclers mit der real-time Detektion der Fluoreszenz, welche speziell während der DNA Synthese entsteht, und erlaubt daher eine quantitative Messung.

Von jeder Biopsie (ca. 5 mg) wurde eine Muskelprobe für die Extraktion der gesamten RNA mit Hilfe von Phenol Extraction (RNAClean™ System, AGS Co., Heidelberg, Deutschland) entnommen. Die gesamte RNA wurde in einem Endvolumen von 10 µl pro 1 mg Muskelgewebe aufgelöst. Eine Synthese von cDNA (complementary Deoxyribonucleic Acid) mit Oligoprimer wurde durch den Einsatz von MuLV reverse Transkriptase (Perkin Elmer, Roche Molecular System, Inc., Branchburg, New Jersey) gemäß dem Standardprotokoll des Zulieferers durchgeführt. Die Amplifikation der cDNA für das HSP70 wurde mit einem kommerziell verfügbaren Analysesatz (Human HSP70 LightCycler™ -Primer Set, Search LC GmbH, Heidelberg, Germany), der sich für das real-time PCR am LightCycler (Roche Diagnostics, Basel, Swiss) etabliert hat, durchgeführt. Kurz gefasst, das gesamte Reaktionsvolumen für jede einzelne Probe war 20 µl. Darin enthalten waren 2 µl cDNA Lösung, 10 pmol von jedem einzelnen Primer, 10 µM von jedem dNTP, 4.0 mM MgCl₂, 1 Einheit von der Taq-Polymerase und Syber Green als Indikator. Nach einer heißen Aktivierung bei 95 °C für 10 Minuten folgten 50 Zyklen über 10 s bei 95 °C, danach 15 s Annealing (bei initial 58°C, mit Erhöhung 0.5 °C/s bis 68 °C) und 15 s bei 72 °C. Das Farbzeichen (Syber Green), das sich ausschließlich an die Doppelstrang DNA bindet, wurde am Ende der DNA Synthesephase im real-time Modell gemessen und der Crossing Point (der Punkt, ab dem das Farbzeichen beginnt exponentiell zu wachsen) wurde berechnet. Die Spezifität der DNA Amplifikation wurde durch eine Schmelzkurvenanalyse festgestellt. Die cDNA Kopienanzahl der Proben wurde

automatisch in Bezug zu einer Standardreihe mit bekannten Kopienanzahlen berechnet. Parallel zur DNA Amplifikation der HSP70 wurde dieselbe Prozedur für ein inneres Referenzgen (hypoxanthine phosphoribosyltransferase, HPRT) mit dem Analysesatz (Human HPRT LightCycler™ -Primer Set, Search LC GmbH, Heidelberg, Germany) durchgeführt.

Die HSP70 mRNA wurde, gemäß der Kopienzahl der cDNA von jeder einzelnen Probe, die in Bezug auf die Standardkurve berechnet und dann, in Bezug zu der cDNA Kopienanzahl des HPRT, normalisiert wurde, geschätzt. Das Verhältnis von HSP70/HPRT wurde bei 100 % als Grundlinie gesetzt und mit den nachfolgenden Muskelbiopsien verglichen.

Für die Analyse der HSP70 mRNA wurde eine Standardkurve mit bekannter Gen Kopienanzahl erstellt.

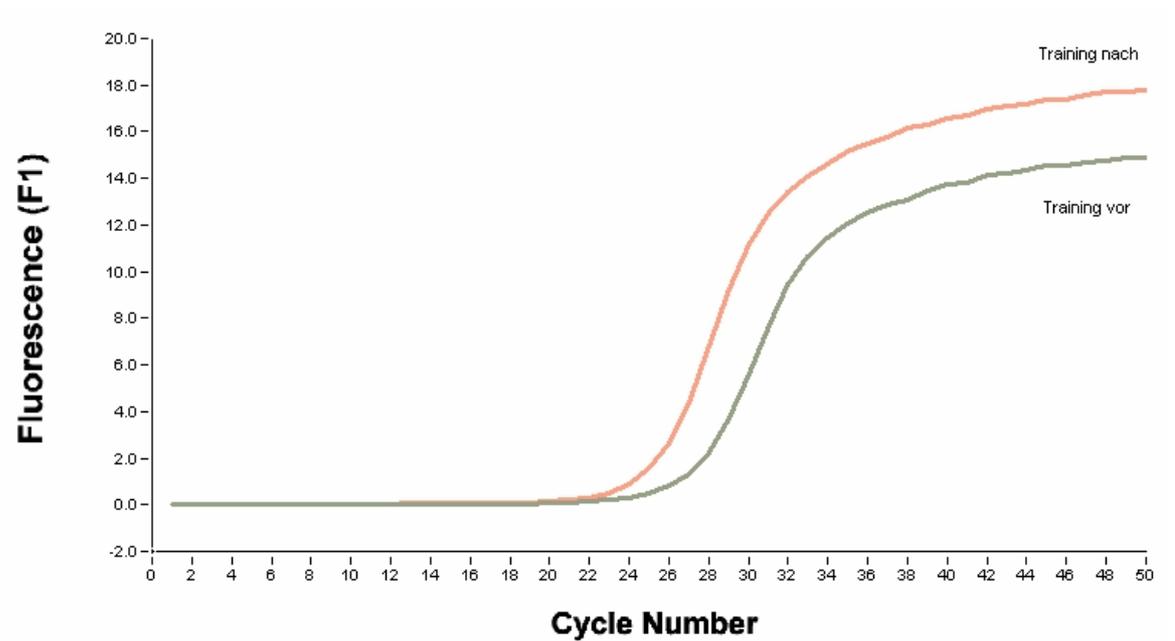
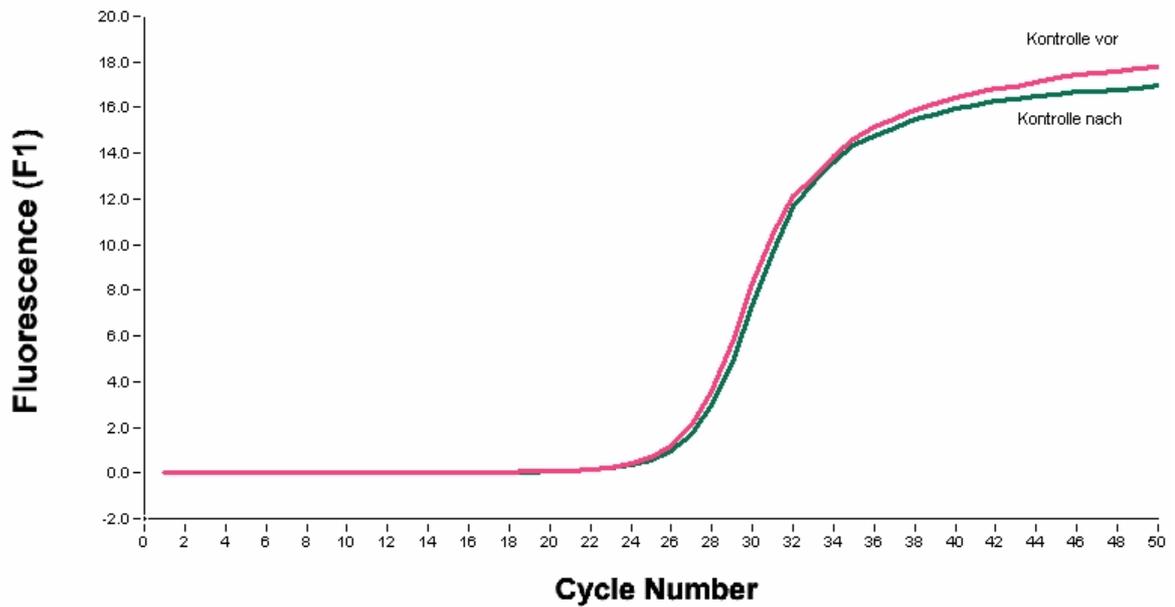


Abb. 4: HSP70 mRNA Auswertung im rt-PCR. Oben sieht man die Kopienzahl der Kontrollgruppe vor und nach dem Beobachtungszeitraum, die Kopienzahl ist beinahe unverändert (N.S.). Unten sieht man die Kopienzahl in der Trainingsgruppe vor und nach dem KAT, nach dem KAT wird der Crossing point früher erreicht und die Kopienzahl ist höher (N.S.). (HSP70: Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton, mRNA: messenger Ribonucleic Acid, rt-PCR: realtime Polymerase Chain Reaction, KAT: Kraftausdauertraining, N.S.: nicht signifikant)

2.6. Statistik

Die Daten wurden quantitativ nach zwei verschiedenen Arten ausgewertet. Die normalverteilten Daten, wie bei der Hämodynamik, wurden nach der Mittelwertstatistik mittels t-Test bestimmt. Bei $p < 0,05$ gilt der Unterschied als signifikant. Die nicht normal verteilten densitometrischen Daten, wie das HSP70 auf Protein und mRNA Ebene, sind als Medianwerte dargestellt. Dabei wurde zur Überprüfung eines Unterschieds zwischen den Biopsien der Wilcoxon-Test für die Medianstatistik verwendet. Bei $p < 0,05$ gilt der Unterschied als signifikant. Der Zusammenhang von diskreten Werten wurde mit einer linearen Regressionsanalyse gemittelt. Als Statistikprogramm wurde StatgraphPlus verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Die Muskelfunktion und die körperliche Leistung

Wir konnten insgesamt feststellen, dass sich die Muskelfunktion sowie die körperliche Leistung verbessert haben.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max) konnte bei allen Probanden ermittelt werden. In der Kontrollgruppe hat sich die VO_2 max über die Beobachtungszeit nicht verändert (vorher: 21 (14/23) ml/min/kg, nachher: 19 (18/21) ml/min/kg, $p=0.3734$). In der Trainingsgruppe blieb die VO_2 max ebenfalls nahezu unverändert (vor dem Training 22 (19/28) ml/min/kg, nach dem Training 23 (21/26) ml/min/kg, $p=0.5879$). Zwischen den beiden Gruppen fanden sich sowohl vor als auch nach dem Training keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der VO_2 max.

In der Kontrollgruppe hat sich das 1 RM über den Beobachtungszeitraum nicht wesentlich geändert. In der Trainingsgruppe zeigten sich dagegen deutliche statistisch signifikante Verbesserungen des 1 RM. (siehe Tab. 4)

Tab.4: 1 Repetitionsmaximum mit Medianen und Quartilen in Kilogramm

(Q: Quartile, Vor: vor dem Beobachtungszeitraum, Nach: nach dem Beobachtungszeitraum)

	Beinpresse Vor	Beinpresse Nach	Wade Vor	Wade Nach	Latissimus Vor	Latissimus Nach
Kontrolle	200	210	165	155	35	37.5
1.Q	180	145	150	127.5	27.5	30
3.Q	245	235	185	187.5	42.5	43.75
Training	175	260	150	260	30	45
1.Q	145	230	120	205	26.25	40
3.Q	200	260	192.5	265	35.	47.5

	Trizeps Vor	Trizeps Nach	Beinbeuger Vor	Beinbeuger Nach
Kontrolle	20	20	30	25
1.Q	15	16.25	21.25	22
3.Q	22.5	23.75	30.5	30
Training	20	25	20	40
1.Q	16.25	22.5	16.25	35
3.Q	20	25	25	45

	Brustpresse Vor	Brustpresse Nach	Bizeps Vor	Bizeps Nach
Kontrolle	40	45	9	8
1.Q	35	41.25	6.5	7
3.Q	47.5	45	9	8
Training	30	45	7.75	10
1.Q	30	45	6.25	9
3.Q	40	50	10	10

Besonders signifikant waren die Werte bei der Beinpresse in der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

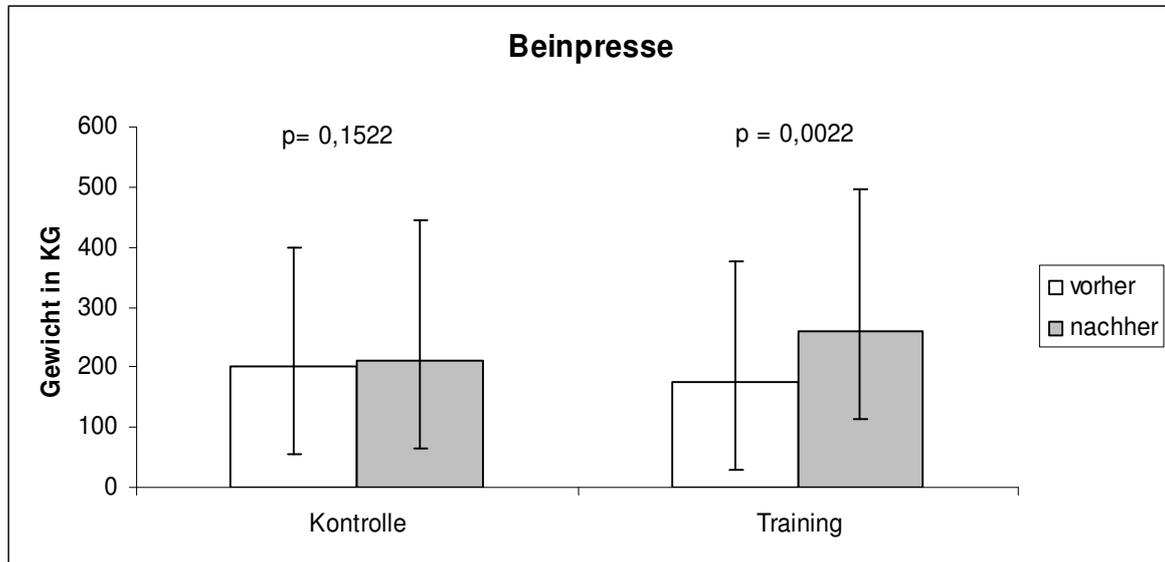


Abb.5: Die Abbildung zeigt Median und Quartilen des bewegten Gewichtes in beiden Gruppen vor und nach dem Beobachtungszeitraum. Dabei zeigt sich ein deutlicher Kraftzuwachs in der Trainingsgruppe, sichtbar anhand der Zunahme des bewegten Gewichtes. (KG: Kilogramm)

Die Leistung in der Fahrradergometrie (FE) konnte bei allen Probanden ermittelt werden. In der Kontrollgruppe hat sich die Leistung über die Beobachtungszeit nicht wesentlich geändert. Bei der Trainingsgruppe konnte in der FE eine signifikante Verbesserung der Leistung festgestellt werden. (siehe Abb. 6)

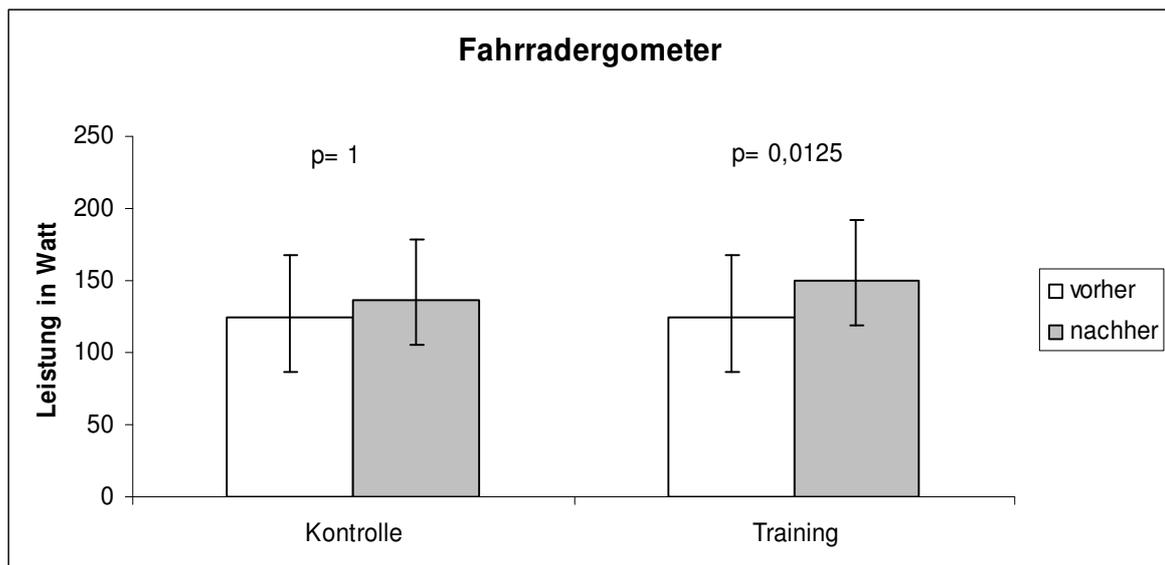


Abb.6: Bei der Leistung auf dem Fahrradergometer kam es nach dem Beobachtungszeitraum in der Trainingsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, zu einem signifikanten Zuwachs der Leistung (Median und Quartilen).

3.2. Hämodynamik

Die Ruhefrequenz in der Kontrollgruppe hat sich über die Beobachtungszeit nicht wesentlich verändert (vorher 73/min, nachher 69/min N.S.). Das Verhalten der Ruheherzfrequenz in der Trainingsgruppe war dem der Kontrollgruppe ähnlich (vorher 69/min, nach dem Training 65/min, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Die maximal erreichte Herzfrequenz auf dem Fahrradergometer in der Kontrollgruppe hat sich in unserer Studie kaum verändert (vorher 113/min, nachher 108/min N.S.). Das Verhalten der maximal erreichten Herzfrequenz in der Trainingsgruppe blieb ebenfalls nahezu unverändert (vorher 120/min, nach dem Training 126/min, N.S.). Es fand sich kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der systolische Blutdruck in Ruhe hat sich bei der Kontrollgruppe über die 12 Wochen kaum verändert (vorher 135 mmHg, nachher 130 mmHg, N.S.). Der Wert des systolischen Blutdrucks in Ruhe blieb bei der Trainingsgruppe ebenfalls nahezu unverändert (vorher 125 mmHg, nach dem Training 130 mmHg, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der maximale systolische Blutdruck in der Kontrollgruppe hat sich über die Studienzeit nicht verändert (vorher 160 mmHg, nachher 160 mmHg, N.S.). Das Verhalten des maximalen systolischen Blutdrucks in der Trainingsgruppe blieb ebenfalls fast unverändert (vorher 180 mmHg, nach dem Training 160 mmHg, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der diastolische Blutdruck in Ruhe bei der Kontrollgruppe hat sich in dieser Studie nicht wesentlich verändert (vorher 80 mmHg, nachher 70 mmHg, N.S.). Der Verlauf des diastolischen Blutdrucks in Ruhe blieb bei der Trainingsgruppe unverändert (vorher 80 mmHg, nach dem Training 80 mmHg, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der maximale diastolische Blutdruck in der Kontrollgruppe hat sich über den Zeitraum der Studie nicht verändert (vorher 80 mmHg, nachher 80 mmHg, N.S.). Die Reaktion des maximalen diastolischen Blutdrucks in der Trainingsgruppe blieb beinahe unverändert (vorher 90 mmHg, nach dem Training 80 mmHg, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (EDD) in der Kontrollgruppe hat sich im Verlauf nicht wesentlich verändert (vorher 58.4 mm, nachher 56.35 mm, N.S.). Der Wert des EDD blieb in der Trainingsgruppe fast unverändert (vorher 58.5 mm, nach dem Training 60.0 mm, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels (ESD) in der Kontrollgruppe hat sich bei den Untersuchungen nicht wesentlich verändert (vorher 45.3 mm, nachher 44.5 mm, N.S.). Der ESD in der Trainingsgruppe blieb nahezu unverändert (vorher 45.0 mm, nach dem Training 44.4 mm, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Die Verkürzungsfraction, $(VF) = ((EDD - ESD) / EDD) \times 100 \%$, hat sich in der Kontrollgruppe über die Beobachtungszeit kaum verändert (vorher 21.4 %, nachher 24.0 %, N.S.). Der Verlauf der VF war in der Trainingsgruppe beinahe unverändert (vorher 24.1 %, nach dem Training 24.05 %, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Der E/A (Quotient schnelle Füllung/atricula Füllung) hat sich in der Kontrollgruppe über die Studienzeit nicht wesentlich verändert (vorher 0.79, nachher 0.71, N.S.). Die Reaktion des E/A in der Trainingsgruppe zeigte sich nahezu unverändert (vorher 0.82, nach dem Training 0.87, N.S.). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl vorher als auch nachher.

Zusammenfassend hat sich die Hämodynamik über den Beobachtungszeitraum nicht wesentlich verändert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Herzfunktion durch das Training nicht beeinträchtigt wurde. Während die systolische LV-Funktion gleich blieb, zeigte die diastolische Funktion in der Trainingsgruppe eher eine tendenzielle Verbesserung. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

3.3. HSP70 auf Proteinebene

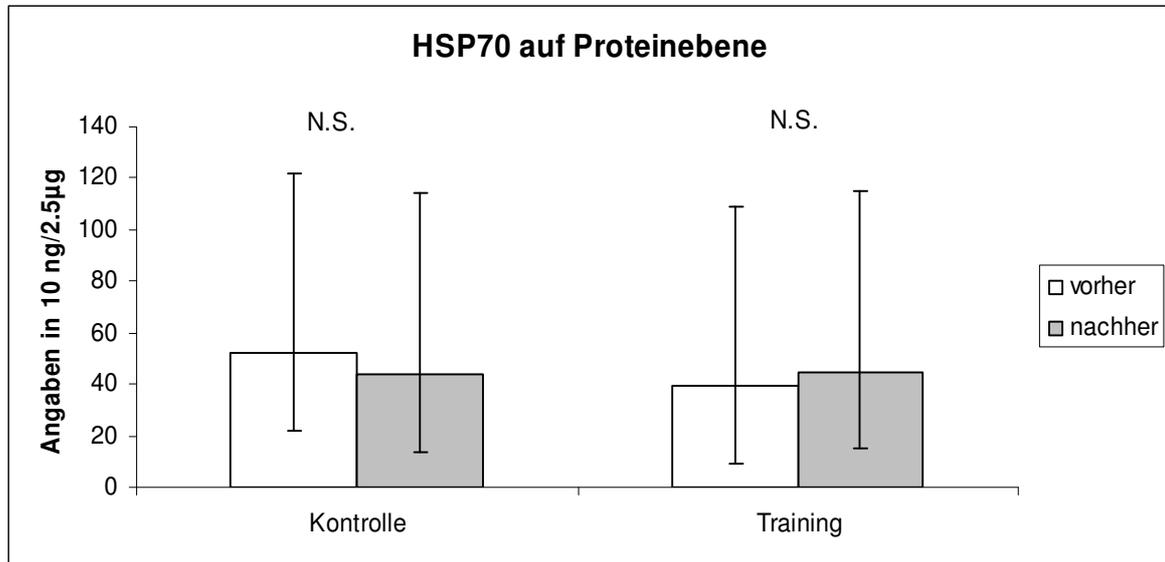


Abb.7: HSP70 Expression im Skelettmuskel bei CHF, ohne (Kontrolle) und nach einem KAT (Training). Es wurden in beiden Gruppen, vor und nach dem Beobachtungszeitraum, Muskelbiopsien entnommen. Im Vergleich zur Voruntersuchung zeigt sich in der Kontrollgruppe eine nichtsignifikante Abnahme des HSP70 Gehalts. In der Trainingsgruppe zeigt sich hingegen eine nichtsignifikante Zunahme des HSP70 Gehalts. (Median und Quartilen). (HSP70: Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton, N.S.: nicht signifikant, ng/µg: Quotient Nanogramm/Mikrogramm, CHF: Chronic Heart Failure, KAT: Kraftausdauertraining)

Bei der Kontrollgruppe konnte man eine nicht signifikante Tendenz zur Abnahme der HSP70 Konzentration auf der Proteinebene feststellen. Vorher zeigte sich ein HSP70-Gehalt von 52.0 ± 23.4 ng pro $2.5 \mu\text{g}$ Gesamtprotein. Bei der Ausgangsuntersuchung zeigte sich ein HSP Gehalt von 44.0 ± 29.5 ng pro $2.5 \mu\text{g}$ Gesamtprotein (N.S.). Es fand sich in der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied über den Beobachtungszeitraum.

Die HSP70 Expression innerhalb der Kontrollgruppe war sehr unterschiedlich. Bei 5 der Kontrollprobanden konnte ein Anstieg der HSP70 Werte festgestellt werden. Bei den anderen 5 konnte ein Abfall der HSP70 Werte festgestellt werden. Von einem Probanden der Kontrollgruppe konnten aus organisatorischen Gründen und wegen privaten Verpflichtungen keine Muskelbiopsien entnommen werden.

Insgesamt konnte bei den 13 Probanden der Trainingsgruppe keine signifikante Veränderung der HSP70 Werte auf der Proteinebene im Muskelgewebe, als Reaktion auf das Krafttraining, festgestellt werden.

In der Trainingsgruppe zeigte der HSP70-Gehalt von 38.8 ± 17.5 ng pro 2.5 μ g Gesamtprotein vor dem Training, im Vergleich zu der Kontrollgruppe vor dem Beobachtungszeitraum, keinen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 7). Nach dem Training stieg der HSP-Gehalt auf $45.7 \pm 15,4$ ng pro 2.5 μ g Gesamtprotein. Dies entsprach einer Veränderung von 18 %. Allerdings ist dies statistisch nicht signifikant. Des Weiteren fand sich ein großer individueller Unterschied hinsichtlich der HSP70-Reaktion auf das Training. Während 6 von den 13 Probanden (Von einem Probanden konnte aus privaten Gründen keine Biopsie entnommen werden) einen Anstieg zeigten, fand sich ein Abfall bei 5 Probanden, 2 blieben unverändert.

3.4. HSP70 auf mRNA Ebene

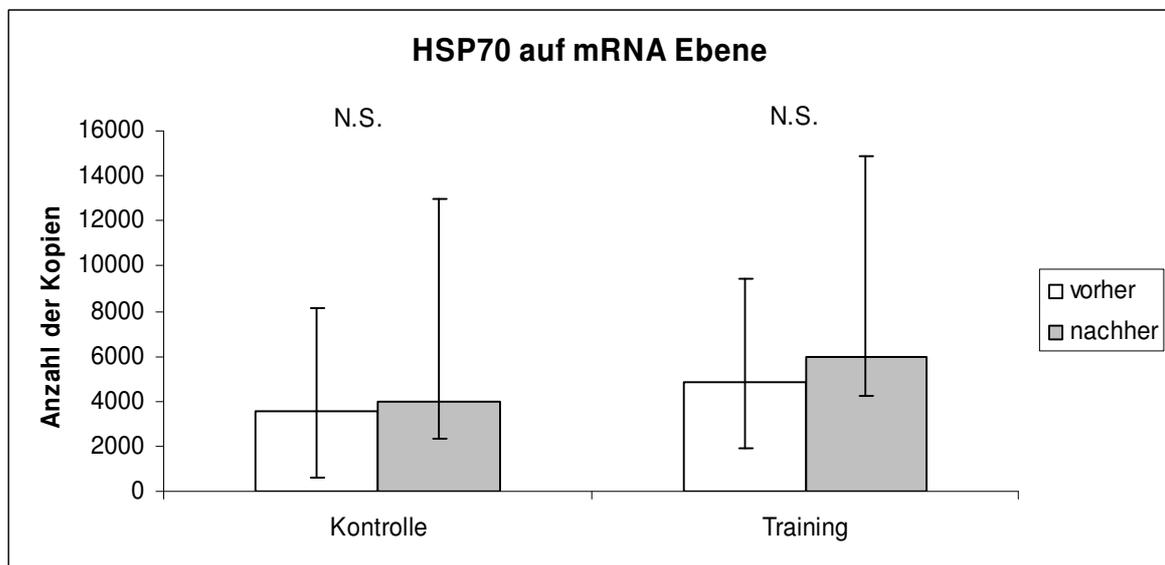


Abb.8: Median und Quartilen der Kopienzahlen. HSP70 Expression auf der mRNA Ebene ohne und mit Kraftausdauertraining (KAT). Dargestellt sind die Kopienzahlen in den beiden Gruppen vor und nach dem Beobachtungszeitraum. Die Gruppe mit dem KAT (Training) zeigt, im Vergleich zur Kontrollgruppe, eine vermehrte Kopienzahl (N.S.). (HSP70: Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton, mRNA: messenger Ribonucleic Acid, N.S.: nicht signifikant)

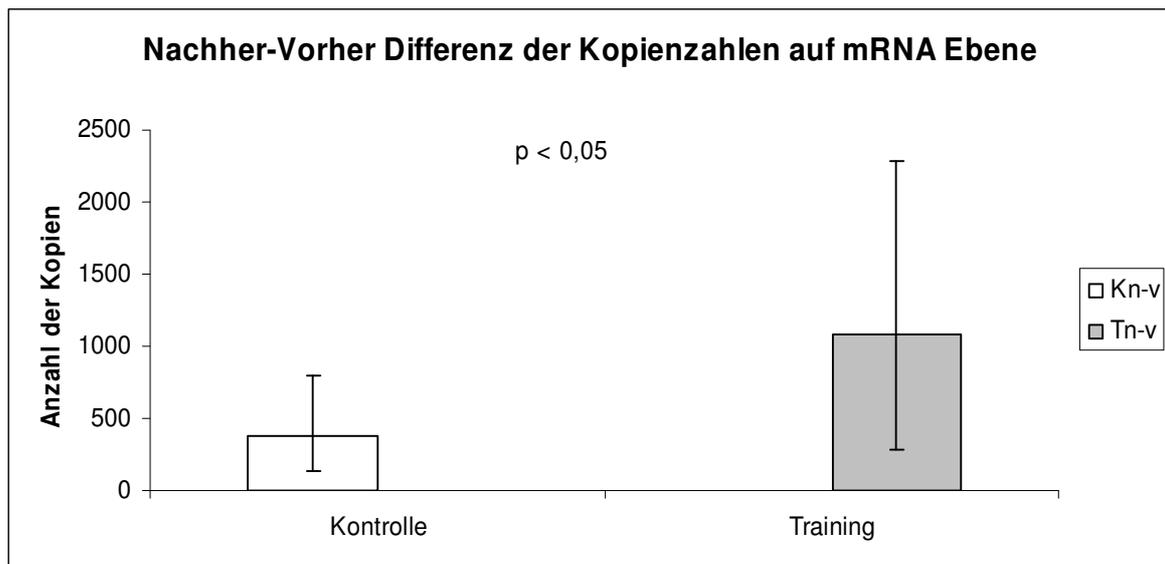


Abb.9: Median und Quartilen der Kopienzahlen. Die Differenz der Kopienzahlen in der Kontrollgruppe nachher-vorher (Kn-v) und der Trainingsgruppe (Tn-v) im Vergleich. Die Differenz zwischen den Werten, vor und nach dem Beobachtungszeitraum, zeigt einen deutlich erhöhten Kopienzahlenwert der HSP70 mRNA für die Gruppe, die das Kraftausdauertraining durchgeführt hat (Training). (mRNA: messenger Ribonucleic Acid, HSP70: Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton)

In der Kontrollgruppe zeigte der HSP70-Gehalt von 3573 Kopienzahlen vor dem Beobachtungszeitraum, im Vergleich zur Trainingsgruppe vor dem Beobachtungszeitraum, keinen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 8). Nach dem Beobachtungszeitraum stieg der HSP70-Gehalt auf 3954 Kopienzahlen. Dies entsprach einer Veränderung von 10 %. Allerdings ist dies statistisch nicht signifikant. Des Weiteren fand sich ein großer individueller Unterschied hinsichtlich der HSP70-Reaktion. Während 5 der 10 Probanden (von einem Probanden konnte aus privaten Gründen keine Biopsie entnommen werden) einen Anstieg zeigten, fand sich ein Abfall bei 5 Probanden.

In der Trainingsgruppe zeigte der HSP70-Gehalt von 4848 Kopienzahlen vor dem Training, im Vergleich zu der Kontrollgruppe vor dem Beobachtungszeitraum, keinen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 8). Nach dem Training stieg der HSP70-Gehalt auf 5927 Kopienzahlen. Dies entsprach einer Veränderung von 22 %. Allerdings ist dies statistisch nicht signifikant. Weiterhin fand sich ein großer individueller Unterschied hinsichtlich der HSP70-Reaktion auf das Training. Während 7 von den 13 Probanden (von einem Probanden konnte aus privaten Gründen keine Biopsie entnommen werden) einen Anstieg zeigten, fand sich ein Abfall bei 6 Probanden.

Vergleicht man aber die nachher-vorher Differenz der TG (1079 KZ) mit der nachher-vorher Differenz der KG (381) (s. Abb. 9), ist nach dem Wilcoxon-test in der TG ein signifikant höherer Wert nachzuweisen, der auf eine erhöhte HSP70 Aktivität auf der mRNA Ebene in der Trainingsgruppe hinweist.

Zusammenfassend kann eine Signifikanz im Anstieg der HSP70-Werte auf der mRNA Ebene festgestellt werden, wenn man den durchschnittlichen Anstieg der Kopienzahlen der TG mit den Werten der KG vergleicht (bei $p < 0.05$).

Die Werte auf der mRNA Ebene sind, im Vergleich von vorher zu nachher, in beiden Gruppen gestiegen. Die Werte in der Kontrollgruppe sind um 10 % leicht gestiegen. Wohingegen die Werte der Trainingsgruppe um 22 % gestiegen sind.

Vor dem KAT war die Kopienzahl in der Trainingsgruppe nur leicht gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (35 %). Nach dem KAT allerdings um ein vielfaches (50 %).

Es zeigt sich eine signifikante Differenz zwischen den Werten der Kontroll-, und Trainingsgruppe

4. Diskussion

Die aus verschiedenen Ursachen resultierende Herzinsuffizienz (CHF) führt zu einer Reihe von Veränderungen, die unter anderem auch in der Skelettmuskulatur auftreten können. Die durch die Herzinsuffizienz verursachte Minderperfusion beeinflusst die Funktion bzw. Struktur der Skelettmuskulatur und gerade diese pathophysiologischen Veränderungen tragen zur Manifestation der Herzinsuffizienz im Wesentlichen bei (Cohen-Solal A et al. 2004, Clark AL et al. 2006). Damit befindet sich die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz in einem Teufelskreis. Daher beinhaltet die Therapie der Herzinsuffizienz sowohl die ursächliche Beseitigung der Pathogenesen, die Entlastung des Herzkreislaufs und die Kräftigung der kardialen Kontraktilität, aber nicht zuletzt auch die Wiederherstellung der Funktionalität bzw. Struktur der Muskulatur (Levinger I et al. 2005, Williams MA et al. 2007). Studien zeigen, dass die alleinige medikamentöse Therapie zur Entlastung des Herzens nicht den gewünschten Effekt bei der körperlichen Leistungsverbesserung erbringen kann (Sullivan MJ et al. 1988). Durch andere Studien mit einem körperlichen Training kann jedoch gezeigt werden, dass durch ein körperliches Training die Symptome der Herzinsuffizienz verbessert und die körperliche Leistung gesteigert werden kann (Crawford MH et al. 1992, Fletcher GF et al. 1996, Freimark D et al. 2007, Ventura-Clapier R et al. 2007). Deshalb muss ein körperliches Training ein fester Bestandteil der Therapie der Herzinsuffizienz sein. Bisher wurden hauptsächlich Ausdauerprogramme durchgeführt. Um jedoch die Skelettmuskulatur effektiv zu trainieren ist ein zusätzliches Krafttraining notwendig. Somit wurde in dieser Studie eine Kombination aus Kraft und Ausdauertraining durchgeführt: das Kraftausdauertraining.

Bei den durch die Herzinsuffizienz bedingten pathophysiologischen Veränderungen und bei den durch das körperliche Training bedingten Anpassungen in der Skelettmuskulatur spielen sich viele zelluläre Prozesse ab. Dazu zählen die Muskelhypertrophie bzw. Atrophie und die Muskelfasertransformation. Als ein essentieller Mechanismus der zellulären Anpassung spielen so genannte Stressproteine, insbesondere das HSP70, eine wichtige Rolle. Zahlreiche Studien zeigen, dass das HSP70 durch den zellulären Stress, wie z.B. die Minderperfusion/Ischämie und körperliche Belastung, in der Skelettmuskulatur induziert wird und dass die HSP70-Ausschüttung die muskuläre Regeneration, Hypertrophie und Muskelfasertransformation begünstigen kann (Heads RJ

et al. 1994, Lindquist S 1986, Welch WJ 1992, Liu Y et al. 2006, Goloubinoff P et al. 2007).

In unserer Studie wird der therapeutische Effekt eines Kraftausdauertrainings bei Patienten mit Herzinsuffizienz dargestellt und es wird dabei das Verhalten bzw. die Rolle des HSP70 untersucht.

4.1. Die pathophysiologischen Aspekte der Herzinsuffizienzpatienten

Bei den Herzinsuffizienzpatienten fällt bei körperlicher Belastung eine frühe Ermüdung, begleitet von Dyspnoe, auf. Dies führt zu einer sinkenden Trainingskapazität (Coats AJ et al. 1993, Clark AL et al. 2006, Witte KK et al. 2007). Die Patienten sind körperlich eingeschränkt und brauchen eine beachtliche medizinische Betreuung. Sogar kleine Verbesserungen ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit können ihnen nutzen, da sie viele alltägliche Tätigkeiten bereits an die Grenzen ihrer kardiopulmonalen Belastbarkeit bringen.

Diese Einschränkung der körperlichen Leistung hat eine multifaktorielle Ätiologie. Es ist bekannt, dass anstatt der Veränderungen der linksventrikulären Leistung, die Determinanten für die eingeschränkte Trainingskapazität v. a. in der Peripherie zu finden sind (Wilson JR et al. 1996, Witte KK et al. 2007). Dies sind Veränderungen in der Skelettmuskulatur (eine reduzierte Masse und veränderte Zusammensetzung) und Veränderungen des psychologischen Zustands. Dies spiegelt sich wieder in einer verminderten Aktivität und einem verminderten Wohlbefinden (Coats AJ 1993, Cohen-Solal A et al. 2004).

Die körperliche Leistung der Herzinsuffizienzpatienten nimmt ab. Größtenteils sind muskuläre Veränderungen für diesen Leistungsabfall verantwortlich. Die Muskeln werden atrophisch bzw. Muskelzellen gehen durch die Apoptose unter. Die Minderperfusion bei der Herzinsuffizienz führt zu einer verminderten Oxygenierung und Nährstoffversorgung, die die Muskelfunktion und -struktur beeinträchtigt und somit zu muskulären Veränderungen führt. Weitere Faktoren, wie eine verminderte Aktivität durch die Hypertonie und Adipositas, führen zusätzlich zu muskulären Veränderungen (Coats AJ 1993, Clark AL et al. 2006).

4.1.1. Die hämodynamischen Veränderungen bei der Herzinsuffizienz

Es ist wohl bekannt, dass bei den Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine Reihe von Veränderungen in der Hämodynamik auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Hämodynamik beobachtet. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Herzfrequenz und der Blutdruck bei der Eingangsuntersuchung vor dem Beobachtungszeitraum, unter einer standardisierten Therapie, im Normbereich liegen. Die echokardiographischen Parameter waren der Herzinsuffizienz entsprechend vermindert und änderten sich nicht.

Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Herzinsuffizienz zu einem Anstieg der Herzfrequenz führt (Sullivan MJ et al. 1989, Cohen-Solal A et al. 1990, Borlaug BA et al. 2006). Einer der Gründe dafür ist v.a. die Aktivierung des Sympathikus. Deshalb ist der Einsatz von β -Blockern bei der Therapie der Herzinsuffizienz sinnvoll. In der vorliegenden Arbeit wurden 21 Patienten (84 %) mit β -Blockern behandelt. Daher war die Ruheherzfrequenz im Normbereich. Die Herzfrequenz ist ein wichtiger hämodynamischer Parameter für die Beurteilung der Herzfunktion bzw. der Therapieeffekte bei der Herzinsuffizienz. Eine Verbesserung der Herzfunktion bzw. eine erfolgreiche Therapie der Herzinsuffizienz kann zur Senkung der Herzfrequenz führen (Sullivan MJ et al. 1989, Cohen-Solal A et al. 1990, Hambrecht R et al. 1995, Levinger I et al. 2005). Umgekehrt führt eine Verschlechterung der Herzfunktion zu einem Anstieg der Herzfrequenz in Ruhe (Sullivan MJ et al. 1989, Cohen-Solal A et al. 1990, Clark AL et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit fand sich über die Beobachtungszeit keinerlei Anstieg der Herzfrequenz in Ruhe, so dass man davon ausgehen kann, dass die Herzfunktion durch das Training nicht beeinflusst wurde. Die durch das Training gesteigerte maximale Herzfrequenz war zwar nicht signifikant, konnte jedoch auf eine bessere Belastbarkeit des Herzens hindeuten.

Der Blutdruck ist ein weiterer wichtiger Parameter für die Beurteilung der Hämodynamik. Einerseits hängt der Blutdruck von der Herzfunktion bzw. vom peripheren Widerstand ab, andererseits stellt er die Nachlast des Herzens dar. Deshalb kann eine Verschlechterung der Herzfunktion zu einem Anstieg des Blutdrucks führen. Dies wiederum belastet das Herz, so dass es sich negativ auf die Hämodynamik auswirkt. Der Blutdruck veränderte sich nach

dem Training nicht, somit besteht kein Hinweis für eine negative Auswirkung des Trainings auf die Hämodynamik.

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Echokardiographie ist eine etablierte Methode zur Beurteilung der Herzfunktion. Anhand der Parameter, wie z.B. der Verkürzungsfraktion sowie dem E/A Verhältnis, können sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion des linken Ventrikels beschrieben werden. Die hierfür erhobenen Daten zeigen keinerlei Veränderungen, bedingt durch das körperliche Training. Daher kann man auch hier sagen, dass die Herzfunktion durch das Training nicht beeinträchtigt wurde.

4.1.2. Die Veränderungen im Skelettmuskel bei der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz führt zu einer peripheren Ischämie, besonders im Bereich der Skelettmuskulatur. Es resultieren daraus pathophysiologische Skelettmuskelveränderungen (Coats AJ 1993). Diese Veränderungen zeigen sich nicht nur in einem Muskelverlust (Drexler H et al. 1992, Tyni-Lenne R et al. 1999), sondern auch in einer Abnahme der Muskelkraft und des Muskeldurchmessers (Magnussen G et al. 1994, Minotti JR et al. 1993, Miyagi K et al. 1994, Clark AL et al. 2006). Es zeigt sich, dass unter diesen Umständen der Skelettmetabolismus im Ruhezustand und während des Trainings abnormal ist (Kemp GJ et al. 1996, Andrews R et al. 1997, Witte KK et al. 2007). Die Kraft und die Leistung bei den Herzinsuffizienzpatienten kann durch ein moderates Kraftausdauertraining deutlich gesteigert werden. Dies zeigt, dass die Patienten durch die Herzinsuffizienz und den damit verbundenen Symptomen weniger Kraft als gleichaltrige Menschen aufweisen, aber dieser Zustand durch das Kraftausdauertraining gut beeinflussbar ist. Eine durch das Kraftausdauertraining gesteigerte Kraft bei den Herzinsuffizienzpatienten ist trotz der Symptomatik der Herzinsuffizienz möglich.

Die Herzinsuffizienz führt zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Skelettmuskel (Coats AJ et al. 1994, Clark AL et al. 2006). Afferente Nerven im Skelettmuskel führen zu einer überhöhten Ergoreflexaktivität und schneller Dyspnoe (Coats AJ et al. 1994, Clark AL et al. 2006, Piepolie M et al. 2006). Müdigkeit entsteht durch einen schnellen anaeroben Metabolismus und die Laktatakkumulation. Die Herzinsuffizienzpatienten haben somit eine verminderte Muskelausdauer. Die Fasertypen

ändern sich, der Anteil der langsamen oxidativen Muskelfasern nimmt ab. Der Anteil der schnellen glykolytischen Fasern nimmt zu (Lipkin DP et al. 1988). Neben dieser Veränderung der Faserzusammensetzung entsteht auch eine Veränderung der MHC Isoformen, von MHC I zu MHC IIx (Vescovo G et al. 2001, Carvalho RF et al. 2003, Toth MJ et al. 2005). Die MHC IIx erreichen durch ihren hohen ATP Verbrauch die anaerobe Phase schneller. Daher sind diese Muskeln schneller ermüdet.

Auf der biochemischen Ebene macht sich dieser strukturelle Wandel durch eine verminderte Anzahl an oxidativen Enzymen und einem erhöhten glykolytischen Metabolismus bemerkbar (Sullivan MJ et al. 1990, Drexler H et al. 1992, Clark AL et al. 2006). Somit entsteht eine frühe massive Laktatakkumulation, die aufgrund des frühen anaeroben Metabolismus, zu einer raschen Ermüdung führt (Reddy HK et al. 1988). Weiterhin entsteht eine frühe Erschöpfung von hochenergetischen Phosphatbindungen und eine massive, frühe intramuskuläre Übersäuerung (Massie B et al. 1987, Sullivan MJ et al. 1990, Clark AL et al. 2006).

In Muskelbiopsien wurden Defekte der oxidativen und glykolytischen Enzyme nachgewiesen, welche diese muskulären Abnormalitäten erklären könnten (Sullivan MJ et al. 1990, Drexler H et al. 1992, Witte KK et al. 2007). Diese histologischen und metabolischen Störungen sind zum Teil ähnlich denen, die man bei einer schweren Dekonditionierung sehen kann und ihnen kann durch ein körperliches Training zumindest teilweise vorgebeugt werden (Hambrecht R et al. 1995, Minotti JR et al. 1990, Adamopoulos S et al. 1993, Hambrecht R et al. 1997, Hambrecht R et al. 2005). Aufgrund dieser Veränderungen sind bei der Herzinsuffizienz ein subklinischer Muskelverlust (Atrophie) und Abnormalitäten der Muskelfunktion, in Form von einer frühen Ermüdung und der Reduktion der Maximalkraft, sehr häufig (Harrington D et al. 1997, Wilson JR et al. 1993, Anker SD et al. 1997, Clark AL et al. 2006). Eine grundlegende Ursache scheint die Abnahme der körperlichen Aktivität der Patienten zu sein, da sie dadurch eine Zunahme der Symptome vermeiden wollen. Eine Herzinsuffizienz bezügliche Erhöhung des Plasmazytokinlevel wurde angenommen. Tatsächlich können auch die Insulinresistenz, erhöhte Spiegel des Tumornekrosefaktors- α und massiv erhöhte Noradrenalinpiegel einen Beitrag zu den Skelettmuskelabnormalitäten leisten. Dies kann zu massiven Skelettmuskelverlusten führen. Das ist charakteristisch für den katabolischen Zustand des

kardialen Kachexiesyndroms bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (Anker SD et al. 1997, Gielen S et al. 2003).

Bei Herzinsuffizienz entsteht im Skelettmuskel eine Muskelatrophie. Die Muskelmasse nimmt ab und somit die Trainierbarkeit. Die Muskelkraft und der Muskeldurchmesser korrelieren bei den Herzinsuffizienzpatienten mit der VO_2 max. (Volterani M et al. 1994, Volaklis KA et al. 2005). An die relative Ischämie im Skelettmuskel, durch die verminderte Durchblutung und durch die endotheliale Dysfunktion, passt sich der Muskel mit der Synthese von anaeroben MHC isoformen an. Die Atrophie kann durch die Apoptose entstehen, die bei der Herzinsuffizienz vermehrt vorkommt (Vescovo G et al. 2000, Dalla L et al. 2001). Daher korreliert die Apoptose mit der verminderten Trainierbarkeit, der VO_2 max und der Faseratrophie. Weiterhin scheinen bei der Herzinsuffizienz Zytokine (TNF alpha) als Trigger für die Apoptose eine Rolle zu spielen (Dalla L et al. 2001, Gielen S et al. 2003).

Es wurde berichtet, dass bei der PAVK, einer Erkrankung die ebenfalls zu einer Ischämie führt, Veränderungen der Muskelfasertypen auftreten (Hedberg B et al. 1989, Jennische A 1985, Syöström M et al. 1982, Liu Y et al. 2002). Es ist bekannt, dass bei der Herzinsuffizienz ähnliche Veränderungen der Muskelfasertypen stattfinden (Coats AJ 1993, Liu Y et al. 2002). Da den Veränderungen der Muskelfasertypen histologisch die MHC Isoformen zugrunde liegen, ist es möglich, dass die Veränderungen der MHC Isoformen bei der Herzinsuffizienz, wie bei der PAVK, stattfinden.

In einer Studie wurde bei der PAVK II (ischämisch bedingte Schmerzen bei Belastung), im Vergleich zu gesunden, keine MHC Veränderung festgestellt. Bei höhergradiger PAVK wurden eine MHC IIa und MHC IIx Abnahme mit einer entsprechenden Zunahme der MHC I festgestellt (Steinacker JM et al. 2000). Botinelli et al. vermuteten, dass durch die Beeinträchtigung des Sauerstoffangebotes und des Energiemetabolismus eine Ökonomisierung der Arbeit stattfindet und weil die MHC I die am arbeitseffizienteste Isoform, im Vergleich zu den anderen IIa und IIx ist (Botinelli R et al. 1994, Pette D et al. 1997, Schiffiano S et al. 1996), diese am ehesten erhalten wird. Bei einer hochgradigen PAVK findet keine Belastung mehr statt. Es wird dem Muskel keine Kraft und Schnelligkeit mehr abverlangt, sondern am ehesten statische Haltearbeit, welche die Domäne der MHC I Isoform ist (Pette D et al. 1997, Schiffiano S et al. 1996, Toth MJ et

al. 2005). Da die Herzinsuffizienzpatienten auch eher zur Immobilität neigen und an Muskelkraft und -masse verlieren, ist es nicht auszuschließen, dass sie in ähnlicher Weise, wie Patienten mit einer PAVK, reagieren.

Wir können in einem anderen Teil dieser Studie nicht nachweisen, dass die Herzinsuffizienzpatienten auf eine zunehmende Ischämie mit einer Veränderung ihrer MHC Isoformen reagieren. Es ist denkbar, dass sich die muskulären Veränderungen auf der MHC Ebene gegenseitig die Waage halten, so dass die Patienten aufgrund der Immobilität zwar weniger Muskeln haben, diese jedoch eher aus der MHC I Isoform bestehen. Allerdings müssen hierzu weitere Studien folgen.

Der zelluläre Stress, wie bei der durch die Herzinsuffizienz bedingten Ischämie, kann zu biochemischen Veränderungen führen. Es gab neben unserer Studie einige andere Studien, in denen bei Herzinsuffizienzpatienten eine Erhöhung des HSP70 auf der mRNA Ebene beschrieben wurde. Das HSP70 korreliert mit der Schwere der Erkrankung, jedoch nicht mit der Morbidität (Genth-Zotz S et al. 2004). Allerdings wurde diese HSP70 Erhöhung nur im Serum untersucht. Das Blut ist ein anderes Kompartiment als der Skelettmuskel, daher ist ein Vergleich nur eingeschränkt möglich. Da aber auch bei unseren Patienten eine durch Herzinsuffizienz bedingte Ischämie vorgelegen hat, hatten die Patienten einen erhöhten Ausgangswert an HSP70 im Skelettmuskel. Es ist möglich, dass obwohl bei unterschiedlichen zugrunde liegenden Ursachen der Ischämie, wie bei der Herzinsuffizienz oder der PAVK, bei denen auch unterschiedliche Mechanismen auf verschiedenen Ebenen transkriptional, translational, posttranskriptional usw. abliefen, die gemeinsame Hypoxie bzw. Anoxie die Ursache für die HSP70 Induktion ist. Die muskulären Veränderungen bei gesunden Menschen, PAVK Patienten und Herzinsuffizienzpatienten sind unterschiedlich. Dies zeigt sich auch in unserer Studie, da wir durch die körperliche Belastung die Ischämie bei der Herzinsuffizienz vermindern konnten, wohingegen besonders bei höhergradiger PAVK ein ischämischer Dauerzustand herrscht, der durch körperliche Belastung kaum zu verbessern, eher zu verschlechtern ist (Liu Y et al. 2002).

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei den Herzinsuffizienzpatienten Veränderungen in der Skelettmuskulatur einen großen Einfluss auf die reduzierte Trainingstoleranz und die erhöhte Ermüdbarkeit haben. Diese Erkenntnisse führen dazu, dass ein Rehabilitationstraining zunehmend zu einem festen Bestandteil der

Herzinsuffizienztherapie wird (Fletcher GF et al. 1996, Williams MA et al. 2007, Delagardelle C et al. 2005). Unklar bleibt der Zusammenhang zwischen hämodynamischen Veränderungen und dem Skelettmuskelmetabolismus, da es keine nachweisliche Korrelation zwischen den hämodynamischen Parametern und den Veränderungen im Skelettmuskelmetabolismus gibt (Schaufelberger M et al. 1996, Cohen-Solal A et al. 2004). Da sich deswegen die Veränderung des Skelettmuskelmetabolismus beim Training der Patienten mit Herzinsuffizienz nicht schlüssig auf eine Verbesserung der Hämodynamik zurückführen lässt, liegt die Vermutung nahe, dass ein Training, das lediglich auf die Verbesserung der Hämodynamik abzielt, keine ausreichenden peripheren Effekte auf die Skelettmuskulatur haben wird. Ein speziell auf die Muskulatur abzielendes Krafttraining erscheint deswegen sinnvoll.

4.2. Die Effekte des Kraftausdauertrainings auf die Herzinsuffizienzpatienten

Wie bereits erwähnt, stellt körperliches Training einen wichtigen Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie dar. Studien zeigen, dass sich ein körperliches Training auf die Herzinsuffizienz vielseitig auswirken kann (Sullivan MJ et al. 1989, Cohen-Solal A et al. 1990, Dimopoulos S et al. 2006, Jonsdottir S et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurden die Effekte eines 12-wöchigen Kraftausdauertrainings auf die Hämodynamik, die Muskelfunktion sowie die HSP70 Expression im Skelettmuskel untersucht.

4.2.1. Der Charakter des speziellen Kraftausdauertrainings in dieser Studie

Da in dieser Studie erstmals ein Trainingsprogramm mit einem Kraftausdauertraining über 12 Wochen für Patienten mit einer Herzinsuffizienz durchgeführt wurde, liegen über die Intensität, den Umfang und den damit verbundenen Ergebnissen bisher keine vergleichbaren Studien vor. Anhand der Daten für die Trainingsintensitäten und den damit verbundenen Ergebnissen in anderen Studien, die über einen Zeitraum von 8 Wochen durchgeführt wurden, haben wir uns für das vorliegende Trainingsprogramm entschieden. Wir können nach dem Trainingsprogramm, eine signifikante Verbesserung der Kraft und des Muskelumfangs nachweisen. Aufgrund der Belastungsintensität von 65 % des 1 RM, die trotz Ihrer Effizienz bei der Entstehung signifikanter Ergebnisse als eher moderat

einestufen ist, kam es bei keinem der Patienten zu Komplikationen, einem vorzeitigen Abbruch oder gar zu einer hämodynamischen Verschlechterung, wie beispielsweise einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion.

Bei der Trainierbarkeit der Patienten mit einer Herzinsuffizienz muss man darauf achten, dass die Trainingsintensität und das Trainingsvolumen den speziellen Bedürfnissen dieser Patienten angepasst ist. Dies ist notwendig, um einen Effekt auf die grundlegenden Symptome der Herzinsuffizienz zu erzielen, ohne die hämodynamische Situation des Patienten zu überlasten und somit die Symptome seiner Herzinsuffizienz zu verstärken (Piepoli M 2001, Meyer K et al. 2006). Bei der Ausarbeitung unseres Trainingsprogrammes haben wir darauf geachtet, anhand verschiedener bereits durchgeführter Studien, eine effiziente aber auch sichere Trainingsintensität für unsere Herzinsuffizienzpatienten festzulegen (Meyer K et al. 1996, 2006). In dieser Studie wurde für die Trainingsgruppe ein Kraftausdauertrainingsprogramm entwickelt, in dem die Patienten 3 Mal pro Woche trainiert haben. Mit dieser Häufigkeit hatten bereits Delagardelle C et al., Magnusson G et al. und Gordon A et al. signifikante Steigerungen bei der Kraft und Ausdauer ihrer Patienten erzielt (Delagardelle C et al. 1999, Magnusson G et al. 1996, Gordon A et al. 1999, Volaklis KA et al. 2005). Insbesondere bei einem Trainingsplan mit einem höheren Zeitaufwand ist während und nach der Studie mit der Gefahr der sinkenden Compliance der Patienten zu rechnen. Weiterhin bleiben die Ergebnisse so vergleichbarer als wenn an mehr oder weniger Tagen, mit damit verbundenen anderen Intensitäten, gearbeitet wird. Darüber hinaus dient dieser Zeitplan dazu die Patienten vor einer Überlastung zu schützen und eine Regelmäßigkeit des Trainings und des Trainingseffektes zu erzielen. Gemäß Belardinelli R et al. wurde das Training immer mit einem Warm Up von 5 min FE mit 60 % der Herzfrequenzreserve und anschließenden 5 min mit 70 % der Herzfrequenzreserve begonnen (Belardinelli R et al. 1999). Diese Warm Up Phase diente zur Vorbereitung der Muskulatur und des Herzkreislaufsystems auf das bevorstehende Training. Die Intensität und Dauer ergab sich aus der Anlehnung an vorherige Studien (Meyer K et al. 1996).

Bei unserem beidseitigen Kraftausdauertraining wurden 7 Übungen für verschiedene Muskelgruppen mit 65 % des 1RM in 2 Serien mit jeweils 12 Wiederholungen durchgeführt. Dieses Programm wurde in Anlehnung an verschiedene Studien zusammengestellt, in denen mit einem Training bei Intensitäten von 60-80 % des 1 RM

gute Ergebnisse, im Sinne einer Leistungssteigerung der Probanden, erreicht wurden (Meyer K et al. 1996, Delagardelle C et al. 1999, Williams AD et al. 2007). In unserer Studie entschlossen wir uns für eine relativ geringe Trainingsintensität, da diese Studie mit beidseitig belastendem Kraftausdauertraining an den oberen und unteren Extremitäten über einen erstmalig langen Zeitraum von 12 Wochen geplant war.

Es gab einige Studien in denen festgestellt wurde, dass die Belastung des Herzkreislaufsystems davon abhängig war, ob die Arme bzw. Beine einseitig oder beidseitig trainiert wurden. Beidseitiges Krafttraining mit den Armen führte zu einer höheren Belastung des Herzkreislaufsystems als einseitiges. Es wurde empfohlen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, bzw. einer stark verminderten Trainingskapazität, das Krafttraining in einer segmentalen Art und Weise durchzuführen. Damit ist gemeint, dass kleinere Muskelgruppen oder Muskelmassen trainiert werden sollen (Douard H et al. 1997, Koch M et al. 1992, Volaklis KA et al. 2005). Somit wurden bisher kurze Arbeitsphasen mit wenigen Wiederholungen und einem Arbeits-/Erholungsverhältnis von 1:2 empfohlen. Nach unseren Ergebnissen ist es bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA I-III) nicht erforderlich ein rein einseitiges Krafttraining durchzuführen, bzw. nur kleine Muskelgruppen zu trainieren. Dies widerlegt die Vorgabe von Tyni-Lenne, dass das Training kleiner Muskelmassen besser für die Hämodynamik ist als das Trainieren großer Muskelmassen (Tyni-Lenne R 1999). Die Muskelgruppen sollten demnach nacheinander und nicht gemeinsam trainiert werden. Diese Vorgehensweise ist sicherlich sinnvoll bei Patienten mit einer sehr eingeschränkten Trainingskapazität. Andererseits verteilt sich die Belastung beim Trainieren großer Muskelgruppen auf eine größere Muskelmasse und kann somit eher besser verträglich für die Patienten sein als das Trainieren kleiner Muskelmassen. Zudem ist ein effizientes Training kaum zu erwarten, wenn kleine Muskelmassen trainiert werden und dies auch noch mit einem geringen 1 RM stattfindet. Wir haben gezeigt, dass auch bei beidseitigem Kraftausdauertraining, mit der richtigen Anleitung und der richtigen Atemtechnik, die Gefahr einer Drucküberbelastung nicht zu erwarten ist.

Den Abschluss jeder Trainingseinheit bildete die Cool Down Phase bei der eine FE über 5 min mit 60 % und danach über weitere 5 min mit 70 % der maximalen Herzfrequenz durchgeführt wurde. Diese Phase dient der Verringerung der Körpertemperatur sowie der Entfernung und Verteilung von Abfallprodukten aus dem arbeitenden Muskel, wie

beispielsweise das durch die anaerobe Arbeit gebildete Laktat. Weiterhin vermindert es den Adrenalinanteil im Blut und ist somit, wie auch das Warm Up, ein wichtiger Bestandteil des Kraftausdauertrainingsprogramms. Die dynamischen Muskelkontraktionen führen zu einem Abbau des Laktats (Sullivan MJ et al. 1988, Williams MA et al. 2007). Somit nimmt der glykolytische Metabolismus ab, das Laktat wird schneller abgebaut und die Trainingskapazität erhöht sich. Der Patient erfährt eine Beschwerdeerleichterung.

4.2.2. Die Effekte des Kraftausdauertrainings auf die hämodynamischen Parameter

Das Kraftausdauertraining wurde eingeführt nachdem die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Herzinsuffizienz besser Verstanden wurden. Danach findet eine kardiale Entlastung durch das Training weniger durch eine Verbesserung der LV Funktion (Fink LI et al. 1986, Sullivan MJ et al. 1989, Cohen-Solal A et al. 2004), sondern vielmehr durch eine Verbesserung der Muskelfunktion und –struktur, statt (Meyer K et al. 1996, 2006, Clark AL et al. 2006). Diese wirken sich u.a. auch auf die verbesserte Gefäßfunktion mit einer entsprechenden Vasodilatation und einer kardialen Entlastung aus. Nachdem einige Studien die Sicherheit eines Kraftausdauertrainings bestätigt haben (Meyer K et al. 1996, 2006, Levinger I et al. 2005), also keine Verschlechterung der LV Funktion vorlag, wurde dieses Training zunehmend eingeführt.

Einige Autoren befürchteten beim Kraftausdauertraining einen hohen Blutdruckanstieg (Lentini AC et al. 1993, Mac Dougall JD et al. 1992), andere komplexe Herzrhythmusstörungen, eine akute/chronische LV Überlastung oder eine akute koronare Insuffizienz (Hanson P et al. 1987, Mitchell JH et al. 1974). Diese Befürchtungen wurden durch einige Studien bei Herzinsuffizienzpatienten mit einer guten LV Funktion ausgeräumt (Bertagnoli K et al. 1990, Mckelvie RS et al. 1995, Levinger I et al. 2005, Delagardelle C et al. 2005). Diese Ergebnisse zeigen, dass keine akute Verschlechterung der Hämodynamik stattfindet, allerdings sind langfristige Auswirkungen des Kraftausdauertrainings auf die Hämodynamik unklar.

Es wurde in der Literatur (Meyer K et al. 1999, Mc Kelvie RS et al. 1995, Williams MA et al. 2007) beschrieben, dass das Kraftausdauertraining bei den Herzinsuffizienzpatienten zu einer verminderten Herzfrequenz führt. Eine Erniedrigung der Herzfrequenz weist auf eine Verminderung des Sympathikus hin. Es gab Studien in denen, zusammen mit einer

signifikanten Verbesserung des NYHA Status und der Leistungsfähigkeit, auch Veränderungen der Hämodynamik stattgefunden haben. Die Ruheherzfrequenz sank, die submaximale Herzfrequenz sank (Delagardelle C et al. 1999). Dies zeigt, dass das Kraftausdauertraining auch einen Nutzen für die hämodynamische Situation des Patienten haben kann (Williams MA et al. 2007, Volaklis KA et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurden allerdings keine signifikanten Veränderungen der Ruhe-, bzw. maximal erreichten Herzfrequenz beobachtet. Dies könnte unseres Erachtens durch die Medikation erklärt werden (Testa M et al. 2000, Levinger I et al. 2005). Es bleibt daher noch ungeklärt, wie sich unser Training auf diese Parameter ohne Medikamente auswirkt. Zu diesem Zeitpunkt kann man zumindest sagen, dass durch das Kraftausdauertraining die Herzfrequenz in Ruhe nicht gestiegen ist. Somit hat das in der vorliegenden Studie durchgeführte Training zu keiner Verschlechterung der Hämodynamik geführt.

Es kam in unserer Studie, bei einer optimalen Medikamenteneinstellung, zu keiner Abnahme der LV Funktion oder der klinischen Stabilität bei den Herzinsuffizienzpatienten, dies wurde auch von anderen Studien beschrieben (Meyer K et al. 1999, Levinger I et al. 2005). Die Ruhe und Trainings LV-EF, LV-ESV und LV-EDV verbesserten sich ebenfalls nicht, dies zeigten auch andere Studien beim Kraftausdauertraining (Jette M et al. 1991, Sullivan MJ et al. 1988, Volaklis KA et al. 2005). Jedoch zeigte sich in einer Studie (Meyer K et al. 1999) bei einem Training mit einer beidseitigen Beinpresse bei 60-80 % des 1 RM im Intervallmodus, dass es bei den Herzinsuffizienzpatienten zu einem erhöhten LV Stroke Work Index und einem verminderten systemischem Gefäßwiderstand kam. Dies führte zur Annahme, dass eine verbesserte LV Funktion stattgefunden hatte (Meyer K et al. 1999). Der verminderte systemische Gefäßwiderstand erklärt sich durch die Abnahme des Muskelergo reflexes, der zur Öffnung der Kapillaren und schließlich zu einer besseren Durchblutungssituation mit den bekannten positiven Effekten geführt hat. Ob die LV-SWI auf eine verbesserte LV Funktion zurückzuführen ist blieb eher fraglich, da sich neben der LV Funktion eher die periphere Skelettmuskelstruktur verändern sollte. Hierzu gibt jene Studie keinen Aufschluss.

Wir können mit unserem Kraftausdauertraining, dass zu einer erhöhten Ausdauer, einer erhöhten Trainingskapazität und einer NYHA Verbesserung geführt hat, nicht bestätigen,

dass es, wie in der Literatur beschrieben, zu einer SV Erhöhung in Ruhe und zu einer Erhöhung der Ruhe EF kam (Hambrecht R et al. 2000). Obwohl eine gesteigerte Leistungsfähigkeit in unserer Studie nachzuweisen ist, wie auch bei Hambrecht R et al., konnten wir eine Erhöhung des Trainingsspitzenherzauswurfs (Keteyian S et al. 1999) und weitere hämodynamische Veränderungen, wie einen sinkenden TPR (totaler peripherer Widerstand), ein steigendes Schlagvolumen oder einen reduzierten EDD (Hambrecht R et al. 2000), nicht beobachten.

Hierbei stellt sich die Frage, ob das Kraftausdauertraining überhaupt, mit einem anderen Trainingsplan, eine Verbesserung der Hämodynamik erzielen kann. Neben der Möglichkeit die Belastung durch ein Anheben des prozentualen Anteils des 1 RM zu erhöhen, besteht auch die Möglichkeit die Anzahl der Trainingstage pro Woche zu erhöhen. Es ist anzunehmen, dass ein zusätzlicher Trainingstag in der Woche zu einer weiteren Verbesserung der Trainingsleistung unserer Patienten führen kann. Zudem würde damit die Ausdauer und somit die hämodynamische Komponente des Trainings besser zum Vorschein kommen. Jedoch liegen hierzu keine Ergebnisse, weder von uns noch von der bisherigen Literatur vor, inwieweit mehr als drei Trainingstage in der Woche vom Patienten vertragen werden können. Da zu jedem Training auch die entsprechende Erholungsphase gehört und die Mehrbelastung zu einer Problematik der Compliance führen kann, sollte dieser erhöhte Trainingsumfang, wenn überhaupt, eher nur sehr motivierten Patienten vorbehalten sein. Wenn man, im Gegensatz dazu, die Anzahl der Trainingstage beibehalten würde und die Belastung erhöht, ist dies sicherlich zugunsten des Kraftzuwachses. Nach unseren Ergebnissen deutet nichts darauf hin, dass die Belastung durch unser Kraftausdauertraining, bei medikamentös eingestellten Patienten, zu einer hämodynamischen Verschlechterung geführt hat. Die Patienten waren nach dem 12 wöchigen Training in einem guten AZ und hätten höhere Belastungen vertragen.

4.2.3. Die Effekte des Kraftausdauertrainings auf die Muskelfunktion

Erstmalig können wir mit dieser Studie aufzeigen, dass wir mit einem moderaten Kraftausdauertraining über 12 Wochen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine signifikante Verbesserung der Muskelfunktion erreichen können. Alle Probanden in der Trainingsgruppe steigerten ihre Leistung und ihr 1 RM deutlich, wohingegen die Kontrollgruppe keine Veränderungen der Muskelfunktion vorweisen konnte. Die körperliche Leistung, gemessen in der FE, erhöhte sich um 20 % und die maximale Kraft verbesserte sich im Durchschnitt um 50 %.

Der Vorteil eines wenig intensiven Krafttrainings ist, dass es einerseits effizient ist, aber andererseits, aufgrund seiner geringen Intensität und seines Umfangs, eine hohe Compliance bei den Patienten sichert. Entgegen der alten Befürchtung, dass Widerstandstraining gegenteilige Effekte auf die Herzfunktion haben könnte, kamen bei unserem Kraftausdauertraining keine Veränderungen in den kardialen Volumina zu Stande. Diese Ergebnisse wurden auch von anderen Studien ermittelt (McKelvie RS et al. 1995, Delagardelle C et al. 2005).

Wir haben ein dynamisches Kraftausdauertraining durchgeführt und können zeigen, dass dieses von den Patienten gut vertragen wird. Beim dynamischen Kraftausdauertraining entstehen rhythmische Muskelkontraktionen, dabei wird u.a. die Muskelpumpe aktiviert, dies führt zu einer besseren Durchblutung und somit Nährstoffversorgung des Gewebes. Unsere Patienten haben durch dieses Training einen Kraftzuwachs erlangt, ohne eine Verschlechterung ihrer Symptome befürchten zu müssen. Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Verminderung der Symptome der Herzinsuffizienz, bei gleich bleibender Hämodynamik und Herzfunktion unter Medikation, deuten auf eine Verbesserung der peripheren Ischämie hin. Dies ist v.a. auf eine verbesserte Muskelfunktion zurückzuführen. Durch die dynamischen Kontraktionen wird die Muskelmasse gesteigert, die Muskelkoordination optimiert, der Muskelergoreflex minimiert und der Blutkreislauf verbessert. Die periphere Ischämie wird somit vermindert. Die Abfallprodukte werden schneller aus dem Gewebe geschwemmt. Durch den verminderten peripheren Widerstand wird die Herzfunktion entlastet und ist bei gleich bleibenden hämodynamischen Parametern zu mehr Effizienz fähig. Eine Verbesserung der

Muskelfunktion führt bei den Herzinsuffizienzpatienten zu einer kardialen Entlastung und Symptomerleichterung (Meyer K et al. 1999, Volaklis KA et al. 2005, Williams MA et al. 2007).

Beim Kraftausdauertraining werden 2 Sätze mit 12 Wiederholungen und einer Pause zwischen den Sätzen durchgeführt. Es wurden zudem Pausen zwischen dem Training der verschiedenen Muskelgruppen gemacht. Wenn dieses Kraftausdauertraining mit mehreren Sätzen bzw. mehreren Wiederholung durchgeführt werden sollte, ist durch die dauerhafte Belastung eine Verbesserung der Kraftausdauer zu erwarten. Jedoch könnte die muskuläre Belastung dabei zu sehr zunehmen und die Patienten überlasten. Es wäre möglich mit weniger als 65 % des 1 RM und dafür mit mehr Wiederholungen und Sätzen zu trainieren, jedoch würde dies die Krafttrainingskomponente des Trainings vermindern. Denkbar ist auch das Training öfter in der Woche durchzuführen, um einen höheren Ausdauererfolg zu erzielen. Dies wäre jedoch nur bedingt sinnvoll, da bekannt ist, dass bei der Herzinsuffizienz v. a. periphere Veränderungen im Skelettmuskel zu einer Abnahme der Symptome führen, und somit, trotz der Mehrbelastung der Patienten, der Nutzen für die Patienten eher gering gewesen wäre. Deshalb ist eine Konzentration auf die Veränderungen des Skelettmuskels, mit einer Betonung der Krafttrainingskomponente im Kraftausdauertraining, einer weiteren Ausweitung der Ausdauerkomponente vorzuziehen. Hierbei ist v.a. die Erhöhung des prozentualen Anteils des 1 RM anzustreben.

Die direkte mechanische Stimulation des Muskels beim Kraftausdauertraining bei Herzinsuffizienzpatienten kann zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Skelettmuskel führen (Hambrecht R et al. 2005). Es erhöht die vaskulären Scheerkräfte und verbessert die autonome Funktion (Hambrecht R et al. 1998). Die durch den Blutfluss entstehenden vaskulären Scheerkräfte verbessern die Endothelfunktion und die NO Ausschüttung in den Koronarien und in den Skelettmuskelgefäßen. Dadurch verbessert sich die LV und Skelettmuskelfunktion. Die verbesserte autonome Funktion führt zur Senkung der Herzfrequenz, Katecholamin induzierten Endothelin-1 Ausschüttung und des Gefäßwiderstands. Dies führt zu einer Senkung des kardialen Sauerstoffbedarfs, einer Verbesserung der Endothelfunktion und zu einer Verbesserung der Blutversorgung des trainierten Muskels. Somit entsteht durch das Kraftausdauertraining eine Ökonomisierung der Muskelarbeit, die sich auch auf das Gefäßsystem auswirkt und bei den

Herzinsuffizienzpatienten eine Entlastung des Herzens gewährleistet (Williams MA et al. 2007).

4.2.4. Die Mechanismen des Kraftausdauertrainings auf die Herzinsuffizienz

Wir können im Gegensatz zu anderen Studien in der Literatur keinen Zusammenhang zwischen einer zentralen hämodynamischen, bzw. VO_2 max Veränderung und der verbesserten Trainingskapazität nachweisen. Ein Zuwachs an Kraft und Belastbarkeit bei rückläufigen Symptomen ist dennoch nachzuweisen. Die Ursachen hierfür müssen in peripheren Veränderungen liegen (Witte KK et al. 2007). Die periphere Struktur, die auf physiologische Veränderungen am umfassendsten reagieren kann, ist die gut durchblutete Skelettmuskulatur. Eine verbesserte Durchblutung, eine Verminderung des Muskelergo reflexes und eine verminderte Laktatakkumulation müssen hierbei stattfinden. Somit erhöht sich die Leistungsfähigkeit der Herzinsuffizienzpatienten indem sich die Muskelfunktion verbessert (Delagardelle C et al. 2005). Dadurch verringert sich die Minderperfusion und die Symptome der Herzinsuffizienz gehen zurück. Bereits Piepolie M et al. beschrieben, dass die Überaktivität des Skelettmuskelergo reflexes durch körperliches Training teilweise vermindert werden und somit die Trainingskapazität und Belastbarkeit zunehmen kann (Piepolie M et al. 1996, 2006).

Es kommt zu einer Zunahme der Muskelmasse und der Kraft. Es kam in einigen Studien auch zu strukturellen Veränderungen der Skelettmuskulatur (Toth MJ et al. 2005). Jedoch konnten wir in einem noch nicht veröffentlichten Teil unserer Studie, trotz steigender Kraft bei den Probanden, keine Muskelfaserverschiebung nachweisen. Andererseits erschienen Untersuchungen an der Muskulatur in anderen Studien, wie z.B. der Wade oder des Unterarms, die angaben, dass durch körperliches Training eine Rückbildung von den Muskelfasern Typ II zu I, begleitet von einem Anstieg der oxidativen Enzyme und der Kapillardichte, erzielt werden konnte (Williams MA et al. 2007). Weitere Studien zeigten ebenfalls, wie unsere Studie, dass ein Training mit Gewichten nach 4-6 Wochen zu Verbesserungen bei der Kraft und Ausdauer führt, dies ging allerdings, entgegen unserer Ergebnisse, ebenfalls mit einer Vermehrung der Typ I Fasern und der oxidativen Aktivität einher (Pu CT et al. 2001, Volaklis KA et al. 2005). Es ist möglich, dass durch unser moderates Training die funktionellen Effekte noch keinen ausreichenden Reiz erhalten haben um strukturell nachweisbare Skelettmuskelfaserveränderungen zu verursachen. Es ist möglich, dass im Bereich des Muskels zunächst nur funktionelle Veränderungen, wie

eine verbesserte Muskelkoordination, stattgefunden haben. Es wurden ganze Muskelpartien trainiert, daher besteht die Möglichkeit, dass sich die strukturellen Veränderungen in den verschiedenen Muskelpartien verteilt haben und an einer Entnahmestelle nicht signifikant genug sind um nachgewiesen zu werden. Eine große Muskelmasse zu trainieren ist nicht nötig, dies zeigte auch Tyni-Lenne (Tyni-Lenne R et al. 1999). Somit kann, trotz nicht nachweisbarer strukturellen Veränderungen, eine Verbesserung der Trainingskapazität erzielt werden. Dies bedeutet, dass es bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz sinnvoll sein kann, einzelne Muskelgruppen zu trainieren um die Ansprüche an das kardiale Schlagvolumen zu minimieren, bevor man mit dem üblichen aeroben Training beginnt. Daher wurde bereits Kraftausdauertraining in der kardialen Rehabilitation an Patienten mit Herzinsuffizienz und Z. n. Bypass durchgeführt (Minotti JR et al. 1993, Miyagi K et al. 1994). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls, wie unsere Studie, dass ein Kraftausdauertraining zu Verbesserungen bei der Kraft und Ausdauer führte (Pu CT et al. 2001). Jedoch lief diese Studie nur 6 Wochen und konnte somit keine dauerhaften Langzeitergebnisse, wie es in unserer Studie der Fall ist, präsentieren.

In dieser Studie können wir nachweisen, dass ein dynamisches Kraftausdauertraining über 12 Wochen, mit einer Belastung von 65 % 1 RM, vertretbar ist. Wir können in unserer Studie einen Kraftzuwachs und eine Zunahme des Muskelumfangs in Verbindung mit einem Rückgang der Symptome feststellen. Dies entspricht auch anderen Studien (Belardinelli R et al. 1999, Meyer K et al. 2006, Volaklis KA et al. 2005), die sogar eine Belastbarkeit von bis zu 70 % der Maximalkraft für vertretbar eingestuft haben. Gordon beschrieb bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Steigerung der Kraft durch ein lokales Muskeltraining (Gordon A et al. 1996). Magnusson beschrieb bei einem Knie-Extensor Training, das an 3 Tagen/Wo stattfand und über 8 Wochen durchgeführt wurde, eine Erhöhung der Kraft und der oxidativen Enzymaktivität (Magnusson G et al. 1996). Dies bedeutet, dass die Herzinsuffizienzpatienten durch ein Kraftausdauertraining über längere Zeit belastbar sind, da ihre periphere und zentrale Hämodynamik anpassungsfähiger ist, als zunächst vermutet wurde. Sogar wenn ein beidseitiges Kraftraining durchgeführt wird, wie dies in unserer Studie der Fall war, sind keine Symptomverschlechterungen für die Herzinsuffizienzpatienten zu erwarten. Meyer et al. haben dieses Ergebnis zumindest für die beidbeinige Beinpresse bei 80 % des 1 RM bestätigt. Dennoch haben sie bei einem Druck-Frequenzprodukt, das 85 % der Fmax entspricht, lediglich eine Empfehlung für 40-

50 % des 1 RM ausgesprochen (Meyer K et al. 1996). Dies ist nach unseren Erkenntnissen sicherlich zu wenig. Wir können eine Empfehlung von mindestens 65 % des 1 RM für wenigstens 12 Wochen aussprechen.

Trotz der vielen Studien, die zeigen, dass die Skelettmuskelabnormalitäten zu den CHF Symptomen beitragen (Anker SD et al. 1997, Clark A et al. 1996, Clark A et al. 1995, Harrington D et al. 1997, Piepoli M et al. 1996, Witte KK et al. 2007, Clark AL et al. 2006), sind frühere Programme größtenteils entworfen worden ohne an den Anabolismus zu denken. Somit ist das gesamte Potential des Trainings noch nicht definiert. Periphere Muskelanpassungen bei den Herzinsuffizienzpatienten wurden in einigen Studien nach nicht ausdauerorientiertem Training festgestellt (Meyer K et al. 2006, Levinger I et al. 2006, Williams MA et al. 2007). Eine Studie zeigte nach dem Krafttraining eine um 260 % erhöhte Muskelausdauer (Minotti JR et al. 1990). Diese Verbesserung hing zusammen mit einer verbesserten Muskelenergetik, bei submaximalen Gewichtsbelastungen ohne Veränderungen der kardialen Hämodynamik. Eine Studie verglich Ausdauer mit Krafttraining. Beide Trainingsformen verbesserten die Arbeitskapazität, wobei die Anpassungen trainingspezifisch waren (Magnusson G et al. 1996). Beim Krafttraining verbesserten sich die Kraft und die Muskelmasse, jedoch die Kapillardichte und die oxidative Enzymkapazität verbesserte sich nur nach dem Ausdauertraining. Eine Studie mit Ausdauer und Krafttraining zeigte signifikante Verbesserungen der kardiopulmonalen Indexe, der Muskelausdauer (18-25 %) und der NYHA Klassifikation, aber nur minimale Veränderungen bei der Kraft. Allerdings kann dies durch die relativ niedrige Gewichtsbelastung resultiert sein (48-64 % von 10 RM). Die Limitationen in diesen unkontrollierten Studien erlauben keine definitiven Schlussfolgerungen über die Signifikanz der Ergebnisse. Pu CT et al. zeigten, dass ein Krafttraining keine akuten hämodynamischen Konsequenzen bei der Herzinsuffizienz hat (Pu CT et al. 2001). Dies bestätigt die bisherige Literatur (Mc Kelvie RS et al. 1995, Meyer K 1999, Delagardelle et al. 2005). Auch eine Veränderung der Typ I und II Faserzusammensetzung konnte nicht signifikant nachgewiesen werden (Pu CT et al. 2001).

Bisher wurde keine Studie durchgeführt, die die Muskelveränderungen bei den Herzinsuffizienzpatienten auf molekularer Ebene unter Kraftausdauertraining untersucht hat. Daher bestehen nur Daten über die strukturellen Veränderungen im Muskel bei Studien in denen ein Ausdauertraining bei den Herzinsuffizienzpatienten durchgeführt

wurde. Eine Studie von Vescovo G et al. zeigte eine enge Korrelation zwischen der Trainierbarkeit und den biochemischen Veränderungen im Skelettmuskel (Vescovo G et al. 1998). Wobei als Parameter für die Trainierbarkeit das VO_2 max, der VT (Ventilatory threshold) und der O_2 pulse (VO_2 max/HR) gemessen wurden (Itoh H et al. 1990, Weber KT et al. 1985, Wassermann K et al. 1973, Wassermann K et al. 1984). Weiterhin wurde die MHC Zusammensetzung als ein Marker für die biochemischen Veränderungen im Skelettmuskel von Herzinsuffizienzpatienten herangezogen. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen der VO_2 , dem VT, dem O_2 pulse und der prozentualen MHC I Menge, mit einer negativen Korrelation zum MHC II. Es wurde vermutet, dass ein hoher Anteil glykolytischer Fasern, aufgrund des frühen anaeroben Metabolismus, die Trainierbarkeit reduziert. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Trainierbarkeit bei der Herzinsuffizienz durch die Veränderungen im Skelettmuskelmetabolismus, welche eine Expression des Muskelfasertyps ist, begrenzt ist. Ob diese Skelettmuskelfaserveränderungen primär myopathisch, oder sekundär durch Atrophie (Mancini DM et al. 1992), dem hämodynamischen Muster der Herzinsuffizienz (Wilson JR et al. 1984, Sullivan MJ et al. 1989), der veränderten Ergorezeptorenaktivität (Coats AJ et al. 1994, Stern DA et al. 1991, Piepolie M et al. 2006) oder den zirkulierenden Faktoren (Zytokine, TNF- α , Insulin) (Levine B et al. 1990, Mc Murray J et al. 1991, Gielen S et al. 2003, Hambrecht R et al. 2005) auftreten, ist noch unklar. Es wurde vermutet, dass der erhöhte Anteil an glykolytischen Isoformen eine Anpassung sei, da in dieser Situation der anaerobe Metabolismus vorherrscht. Dies kann sich negativ auf die Trainierbarkeit auswirken, da die langsameren Fasern ermüdungsresistenter sind.

Es ist bekannt, dass das Ausdauertraining einen Einfluss auf die Verbesserung der Muskelfunktion und -struktur hat (Minotti JR et al. 1990, Hambrecht R et al. 2005). Weiterhin ist bekannt, dass das Krafttraining zu einer verbesserten Muskelkraft, Muskelausdauer und einer Zunahme der Muskelmasse führt (Meyer K et al. 1996, 2006). Eine Kombination beider Trainingsformen scheint eine an die Herzinsuffizienz angepasste Therapie zu sein (Degache F et al. 2007, Gunn E et al. 2006).

Die körperliche Belastung, vor allem durch ein hochintensives Training, kann zu Muskelveränderungen führen. Diese sind aus dem Creatinkinasespiegel ersichtlich. Mit zunehmender HSP70 Akkumulation kann der durch die körperliche Belastung erhöhte Creatinkinasespiegel gesenkt werden. Dies zeigt eine HSP70 Chaperonefunktion bei Muskelveränderungen durch hochintensives Training (Liu Y et al. 1999). Studien am

Herzen zeigten eine maßgebliche Beteiligung des HSP70 bei molekularen Prozessen nach Myokardschädigungen (Dillmann WH et al. 1995, Kelly DA et al. 1996, Goloubinoff P et al. 2007). Die Chaperonefunktion vom HSP70 gegen den zellulären Stress ist dokumentiert (Heads RJ et al. 1994, Lindquist S 1986, Welch WJ 1992, Goloubinoff P et al. 2007). Es kommt zu einer hohen HSP70 Expression im gut austrainierten Muskel unter ischämischen Bedingungen (Echocard L et al. 2000, Mursalitis Z et al. 2006, Noble EG et al. 2006). Somit scheint es besonders für Herzinsuffizienzpatienten empfehlenswert zu sein einen gut trainierten Skelettmuskel zu besitzen, um bei einer Überlastung von der HSP70 Chaperonefunktion zu profitieren.

4.3. Die HSP70-Antwort auf das Kraftausdauertraining bei der Herzinsuffizienz

Wir können in der Trainingsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, eine HSP70 mRNA Erhöhung in der Differenz der Werte vor und nach dem Training nach einem 12 wöchigen Kraftausdauertraining feststellen. Dies erweitert die bisherigen Studien, die von kürzerer Dauer waren. Da eine Verbesserung der Muskelfunktion bei unbeeinträchtigter Hämodynamik stattfand, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass periphere Veränderungen stattgefunden haben und dass das HSP70 daran beteiligt war. Auf der Proteinebene war kein Nachweis eines HSP70 Anstieges zu erbringen. Dies kann ein Hinweis dafür sein, dass das HSP70 auf mRNA Ebene ein Indikator für Langzeittraining ist.

4.3.1. Die HSP70-Antwort auf das Kraftausdauertraining im Skelettmuskel

Die Herzinsuffizienzpatienten leiden durch die Minderperfusion unter einer Schädigung ihrer Organe, Geweben und Zellen. Diese Schädigung findet auch im Skelettmuskel statt. Dieser ischämisch geschädigte Skelettmuskel zeigt verschiedene Veränderungen auf zellulärer Ebene (Bonventre JV 1988). Diese Veränderungen können zu einer Leistungsminderung führen und als Stressoren bezeichnet werden, die eine HSP70 Produktion induzieren (Lindquist S 1986, Lindquist S & Craig EA 1988, Tanonaka K et al. 2007). Daher nimmt die Ischämie bei der verminderten Leistungsfähigkeit im Zustand der Herzinsuffizienz, v.a. im Skelettmuskel, eine zentrale Rolle ein.

In unserer Studie wurde die Ischämie und gleichzeitig die HSP70 Reaktion bei den Herzinsuffizienzpatienten untersucht. Weiterhin die Veränderungen des HSP70 im Skelettmuskel nach dem Kraftausdauertraining bei der Herzinsuffizienz. Durch die weitgehend gleich bleibende HSP70 Ausschüttung bei verbesserter Leistungsfähigkeit können wir zeigen, dass die Ischämie, die die HSP70 Expression auslöst, rückläufig ist. Diese Aussage stützt sich auf die Ergebnisse einiger Studien, die im Folgenden beschrieben sind.

Die Höhe der HSP70 Expression schien in den bisherigen Studien zunächst mit der klinischen Schwere der Symptome der Ischämie (PAVK) zusammenzuhängen. Nach einer Ischämie/Reperfusion (10 min/15 min) fand sich eine geringe Induktion von HSP70 im Skelettmuskel (Lepore D & W 2000). Eine ähnliche Studie zeigte eine Erhöhung der HSP70 Expression und eine Verringerung des ATP Niveaus (Bushell AJ et al. 2002). Unklar bleibt jedoch ob die Ischämie auf direktem Weg zu einer HSP70 Induktion im Skelettmuskel führen kann, da in diesen Studien auch andere Faktoren neben der Ischämie eine Rolle spielten (z.B. Reperfusion, Inaktivität, systemische Veränderungen durch die Arteriosklerose, metabolische Störungen und MHC Isoform Veränderungen).

Eine Studie zeigte, im Skelettmuskel bei Patienten mit einer PAVK bedingten Ischämie, eine Veränderung der MHC Zusammensetzung von Typ IIx zu Typ I (Steinacker JM et al. 2000). Gleichzeitig zeigte die HSP70 Expression im ischämischen Skelettmuskel ein signifikant erhöhtes HSP70 Niveau (Liu Y et al. 2002). Hier ist ein Zusammenhang denkbar.

Eine reine Ischämie am Schweineskelettmuskel zeigte nach 2 und 4 Stunden jeweils deutliche Anstiege in der HSP70 mRNA (Gampert L et al. 2004). Dies deutet auf eine Beziehung zwischen der HSP70 Antwort und dem Ischämiegrad hin. Jedoch war der Anstieg auf der Proteinebene nicht signifikant. Dies kann bedeuten, dass sich bei einer anhaltenden Ischämie die Proteinsynthese verschlechtert oder eine zeitliche Verzögerung der HSP70 Akkumulation auf der Proteinebene stattfindet.

Das Training ist ein ausreichender physiologischer Stimulus zur Induktion der HSP im menschlichen Körper (Hammond GL et al. 1991, Paulsen G et al. 2007), insbesondere im Skelettmuskel (Locke M et al. 1995, Morton JP et al. 2006). Bei Tieren kann durch ein

Training, neben anderen Geweben (Fehrenbach E et al. 2001, Ryan AJ et al. 1991, Salo DC et al. 1991), auch eine HSP70 Antwort im Skelettmuskel auftreten (Liu Y et al. 2001, Murlasits Z et al. 2006, Noble EG et al. 2006). Zunehmend werden nun Studien mit dem menschlichen Skelettmuskel durchgeführt. Eine Studie berichtete als erste über eine HSP70 Antwort im Skelettmuskel nach einem Training (Puntschart A et al. 1996).

Jedoch wurde, wie bei unserer Studie, die Erhöhung der HSP70 mRNA nicht von einem erhöhten HSP70 Proteingehalt begleitet. Es ist möglich, dass das einmalige Training nicht ausreichend war um einen Effekt auf den bereits hohen Basalwert des HSP70 Proteins zu haben. Möglich ist auch, dass der Beobachtungszeitraum zu kurz war um eine signifikante Akkumulation des HSP70 Proteins nachweisen zu können. Trotzdem zeigte eine weitere Studie, dass das HSP70 Protein nach dem Training im Skelettmuskel signifikant induziert werden kann (Liu Y et al. 1999). Dabei wurde ein langfristiges Trainingsprogramm bei gut trainierten Ruderern durchgeführt. Zusätzlich wurde über 4 Wochen das HSP70 im Skelettmuskel bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass sich das HSP70 Protein signifikant erhöhte. Zunächst fiel auf, dass die HSP70 Antwort zumindest bei Ruderern vom Trainingsumfang abhängig ist (Liu Y et al. 1999). Eine weiterführende Studie ergänzte, dass die HSP70 Antwort auf das Training am Skelettmuskel eher von der Trainingsintensität als vom Trainingsumfang abhing (Liu Y et al. 2000).

Eine anschließende Studie mit Ruderern zeigte einen signifikanten Anstieg des HSP70 während des hochintensiven Trainings und blieb unverändert während des niedrig intensiven Ausdauertrainings (Liu Y et al. 2004, Liu Y et al. 2000). Andererseits zeigten andere Untersuchungen mit niedrig intensivem Ausdauertraining eine HSP70 Induktion bei Tieren und untrainierten Menschen (Khassaf MR et al. 2001, Samelman TR et al. 2000, Noble EG et al. 2006). Weitere Ergebnisse mit Ruderern, die hoch intensives Krafttraining und niedrigintensives Ausdauertraining machten, zeigten Stunden nach dem Training keine Veränderungen des HSP70 auf der mRNA oder der Proteinebene (Nething KL et al. 2004). Dies zeigte, dass im gut durchtrainierten menschlichen Skelettmuskel die HSP70 Antwort vermindert ist. Dies legt nahe, dass der Trainingsstatus eine Rolle bei der HSP70 Antwort spielt. Unsere Herzinsuffizienzpatienten waren aufgrund der Beschwerden ihrer Herzinsuffizienz überwiegend inaktiv. Daher war ihr Trainingszustand zu Beginn als eher schlecht einzustufen. Dennoch war in der Ausgangsuntersuchung nach dem Kraftausdauertraining keine signifikante Veränderung beim HSP70 auf Proteinebene

nachzuweisen. Dies deutet darauf hin, dass das Kraftausdauertraining den Trainingszustand der Herzinsuffizienzpatienten verbessert haben muss.

Die körperliche Belastung, vor allem hochintensives Training, kann zu Anpassungen des Muskels führen. Diese sind zu einem gewissen Umfang aus dem Creatinkinasespiegel ersichtlich. Es wurde festgestellt, dass mit zunehmender HSP70 Akkumulation eine Senkung des Creatinkinasespiegels einhergeht. Dies kann auf die Chaperone-, bzw. stress sensing Funktion des HSP70 bei Skelettmuskelveränderungen durch ein hochintensives Training hinweisen (Liu Y et al. 1999). Diese Funktion des HSP70 sorgt dafür, dass die molekularen Veränderungen, wie beispielsweise der Proteinaufbau und -abbau, zügig, in ausreichendem Umfang und effizient, stattfinden. Studien am Herzen zeigten eine Chaperonefunktion des HSP70 bei Myokardveränderungen (Dillmann WH et al. 1995, Kelly DA et al. 1996). Die Chaperonefunktion von HSP70 bei verschiedenen molekularen Veränderungen und seine Funktion beim stress sensing sind bekannt (Heads RJ et al. 1994, Lindquist S 1986, Welch WJ 1992, Liu Y et al. 2006, Goloubinoff P et al. 2007). Es kommt im gut austrainierten Muskel unter ischämischen Bedingungen zu einer hohen HSP70 Expression (Echocard L et al. 2000, Murlasits Z et al. 2006, Noble EG et al. 2006). Somit ist es besonders für Herzinsuffizienzpatienten empfehlenswert einen gut trainierten Skelettmuskel zu besitzen, um bei Ischämie von der HSP70 Chaperone-, und stress sensing Funktion zu profitieren.

Da die HSP70 Antwort muskelfasertypspezifisch ist und die meisten Studien die HSP70 Antwort im M. vastus lateralis untersucht haben, der aus einem vorwiegend relativ langsamen Muskelfasertyp besteht, wurde auch die HSP70 Antwort im M. trizeps brachii, der eine höhere Zusammensetzung an schnellen Muskelfasern besitzt, durchgeführt (Brkic M et al. 2004). Dabei fand sich auf der Protein- und mRNA Ebene im untersuchten Skelettmuskel eine signifikante HSP70 Antwort. Dies zeigt, dass die schnellen Muskelfasern ebenfalls HSP70 in signifikanten Mengen induzieren und eine Chaperone und stress sensing Funktion übernehmen können.

In einigen Studien passte sich der Muskel bei einer Beanspruchung strukturell wie auch biochemisch an. Die Mitochondrien des beanspruchten Muskels erhöhten sich, die Enzymaktivität für die aerobe Energiegewinnung stieg. Der Sauerstoffbinder Myoglobin, der bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck eine hohe Sauerstoffsättigung hat, stieg an. Das

Glykogenangebot stieg ebenfalls an. Bei einer submaximalen Belastung kam es zur Glykogenschonung durch die Fettsäureverbrennung. Es kam in der Skelettmuskulatur zu einem Strukturwandel mit einer Verschiebung der Zusammensetzung der MHC Isoformen von schnellen, bei der Herzinsuffizienz entstehenden MHC II isoformen, zu den langsamen, ausdauernderen und kräftigeren MHC I Isoformen. Dieser Umbauprozess steht wahrscheinlich in einem Zusammenhang mit der HSP70 Expression, da das HSP70 auch hier in seiner Funktion als molekulares Chaperone eine Rolle gespielt haben kann. Tatsächlich ist es in einigen Studien gelungen einen Zusammenhang zwischen Muskelstrukturveränderungen und der HSP70 Expression nachzuweisen (Liu Y et al. 1999).

Wir konnten allerdings, in einem noch unveröffentlichten Teil dieser Studie, keinen Nachweis für eine strukturelle Muskelveränderung erbringen. Dies kann, wie bereits angesprochen, daran liegen, dass die Trainingsintensität zu gering war, bzw. zunächst die üblichen koordinativen Veränderungen stattgefunden haben und somit für eine strukturelle Veränderung der Muskulatur nicht ausreichend Reize vorhanden waren. Eine weitere Möglichkeit ist auch, dass das Training nicht ausreichend aerobe Reize gesetzt hat, um Umbauprozesse bei den MHC Fasern einzuleiten. Wenn der signifikante Zuwachs der HSP70 Differenz auf der mRNA Ebene in der Trainingsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht auf eine Veränderung der MHC Isoformen zurückzuführen ist, müssen andere Gründe für die HSP70 Induktion verantwortlich sein. Dies kann im Rahmen der Chaperone oder stress sensing Funktion des HSP70 geschehen sein. Möglich ist auch, dass ein Schwellenwert an Belastung nicht erreicht wurde, um eine hohe HSP70 Ausschüttung auf der mRNA und Proteinebene zu erreichen. Andererseits kann man sagen, dass eine fehlende strukturelle Veränderung der Skelettmuskulatur zur nicht vorhandenen HSP70 Expression auf der Proteinebene korreliert. Die HSP70 Expression auf der mRNA Ebene scheint zumindest nicht direkt mit einer strukturellen Veränderung der Skelettmuskulatur zu korrelieren. Weiterhin ist möglich, dass sich der Trainingszustand des Muskels durch das 12 Wochen lange Kraftausdauertraining verbessert hat und dadurch am Ende der Beobachtungszeit keine HSP70 Induktion stattfand. Die Verbesserung des Trainingszustandes muss hierbei auch ohne Veränderungen in der Skelettmuskelstruktur stattgefunden haben. Weitere Studien müssen hierzu folgen, da die vorhandenen Daten nur einen kleinen Einblick in das komplexe Geschehen bieten.

Die HSP70 Antwort auf ein Training kann von verschiedenen weiteren Faktoren beeinflusst sein. Während eine mechanische Belastung beim Training eine HSP70 Induktion im Skelettmuskel verursacht hat, hat eine statische Belastung durch Zentrifugation keine HSP70 Expression, im gegen die Schwerkraft arbeitenden Muskel, verursacht, obwohl dieser Muskel eine Hypertrophie zeigte (Ueno S et al. 2004). Das Alter reduziert die Bindungsfähigkeit des Transkriptionsfaktors HSF1, dies führt zu einer Störung der HSP70 Antwort (Vasilaki A et al. 2003, Vasilaki A et al. 2002). Die HSP70 Antwort auf ein Training kann auch geschlechtsabhängig sein (Paroo Z et al. 1999). Östrogen verschlechtert beim und nach dem Training die HSP70 Expression im Skelettmuskel bei männlichen Ruderern (Paroo Z et al. 1999).

4.3.2. Die Mechanismen der HSP70 Induktion

Die Herzinsuffizienz führt ähnlich wie bei der PAVK zu einer HSP70 induzierenden Ischämie. Dies geschieht u.a. auch im Skelettmuskel. Die Mechanismen der HSP70 Induktion durch die Ischämie sind nicht völlig verstanden und können sehr komplex sein. Die zellulären Veränderungen, die durch die Ischämie verursacht werden, können die Zelle unter Stress setzen um schützende HSP für das Überleben der Zelle zu produzieren. Veränderungen in der zellulären Ladung oder des Redoxpotentials, aufgrund des verminderten oxidativen Metabolismus, können die Struktur bestimmter Proteine destabilisieren und dieselben Schritte, wie sie durch den Hitzeschock induziert werden, auslösen (Storz G et al. 1990).

Eine Reperfusion, eine Proteindegradation sowie eine Muskelfaserveränderung, die durch eine Ischämie verursacht werden, können zur HSP70 Induktion beitragen. Die Anoxie/Hypoxie kann eine Hauptrolle bei der ischämieinduzierten HSP70 Antwort im Skelettmuskel spielen. Eine zeitabhängige Expression von HSP70 und HSP90 wurde bei Schildkröten festgestellt (Ramaglia V et al. 2004). In der Frühphase der Anoxie fand sich keine Veränderung der HSP. Nach 24 Stunden jedoch erhöhten sich das HSP70 und 90 auf das 2-4 fache. Dies zeigt, dass Stressproteine eine Rolle bei der langfristigen Toleranz gegen die Anoxie spielen können.

Die Hypoxie/Anoxie spielt bei der Ischämie eine Rolle in der Induktion der Skelettmuskelantwort (Nething K et al. 2005). Hier zeigte sich, dass sich der Hypoxia-inducible-factor-1- α (HIF 1 α) konsistent mit dem HSP70 bei Patienten mit einer PAVK bedingten Ischämie, die unter einem Ischämie/Reperfusion bedingten Stress litten, erhöht (PAVK gefolgt von angiographischer Intervention). Ein anschließendes 4 wöchiges Lauftraining konnte die HIF 1 α und HSP70 Antwort abschwächen. Ein anderer Mechanismus der ischämieinduzierten HSP70 Antwort im Skelettmuskel kann der oxidative Stress sein, der durch die Ischämie erzeugt wird. Obwohl die durch CHF bedingte Ischämie eher systemisch als in verstärktem Ausmaß lokal, wie die PAVK auftritt, lassen diese Ergebnisse vermuten, dass parallelen im Induktionsmechanismus des HSP70 bestehen. Somit ist es nicht ungewöhnlich, dass sich bei unseren Patienten durchschnittlich leicht erhöhte HSP70 Werte im Skelettmuskel fanden. Es ist möglich, dass diese HSP70 Expression nicht sehr hoch war, weil bei der Herzinsuffizienz kein akut hypoxisches Ereignis, wie eine Ischämie/Reperfusion, voranging und eher von einer chronischen Hypoxie auszugehen ist. Unsere Patienten mit seit Jahren bestehender Herzinsuffizienz zeigten, im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden, durchschnittlich erhöhte HSP70 Werte auf der Proteinebene und auf dem mRNA Niveau. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die individuellen Unterschiede sehr groß sein können.

Die Mechanismen der HSP70 Antwort, die durch ein Training verursacht werden, können kompliziert und multifaktoriell sein (Locke M et al. 1997). Die Hyperthermie, die während des Trainings auftritt (Brooks G et al. 1971), kann teilweise mitverantwortlich sein. Über eine Hitzeaktivierung von HSP bezogenen Promotern im Muskel, durch eine mittels Ultraschall erzeugten Hyperthermie, wurde berichtet (Xu L et al. 2004). Jedoch kann durch Ultraschall direkt keine HSP70 Aktivierung stattfinden (Locke M et al. 2001). Eine Studie zeigte, dass sich das HSP70 im Skelettmuskel auf das zweifache erhöhte, gemessen nach 4 min Erholung, nach einer 60 minütigen Hyperthermie (42°C) (Oishi Y et al. 2001). Weiterhin fanden sich in der Erholungsphase nach dem Hitzestress unterschiedliche HSP70 Antworten bei unterschiedlichen Faserzusammensetzungen (Oishi Y et al. 2003). Allerdings kann die HSP70 Induktion durch das Training auch unabhängig von der Körpertemperatur sein. Daher müssen auch andere zelluläre Veränderungen, die durch das Training induziert werden, zur HSP Induktion beitragen.

Das Training verursacht eine Reihe von zellulären Veränderungen (Liu Y et al. 2000, Ingalls CP et al. 1998, Kraniou Y et al. 2000). Alle können zur HSP70 Induktion führen (Lindquist S 1986). Eine Belastung des Energiemetabolismus kann eine HSP70 Antwort induzieren. Ein Glycogen- und ein ATP-Zerfall können das HSP70 induzieren (Liu Y et al. 2001, Steinacker JM et al. 2002). Die Glucoseaufnahme kann die trainingsbedingte Erhöhung von zirkulierendem HSP70 und HSP60 beim Menschen abschwächen (Febbraio MA et al. 2004). Ein trainingsbedingter Abfall des pH kann zu einer HSP70 Induktion führen. (Whelan SA et al. 1985). Die HSP mRNA Induktion nach dem Training korrelierte mit der maximalen Blutlaktatkonzentration (Poso AR et al. 2002).

Eine wichtige zelluläre Veränderung durch das Training ist eine Zunahme des oxidativen Stresses mit freien oxidativen Radikalprodukten (Donati YRY et al. 1990, Khassaf M et al. 2001). Weiterhin ist bekannt, dass die HSP70 Expression durch Produkte freier Radikale induziert werden kann (Donati YRY et al. 1990, Kinnunen S et al. 2005, McArdle A et al. 2000, McArdle A et al. 2002, McDuffee AT et al. 1997, Servais S et al. 2003, Wallen ES et al. 1997). Dies zeigt sich auch dadurch, dass das Vitamin C die HSP70 Expression, induziert durch die Fahrradergometrie, abschwächen kann (Khassaf M et al. 2003).

Während der Muskelkontraktion ist die intramuskuläre Blutversorgung zeitweise unterbrochen und erholt sich während der Muskelrelaxation. Daher ist der Skelettmuskel regelmäßig mit Ischämie und Reperfusion konfrontiert. Wie oben beschrieben, können eine Ischämie und Reperfusion die HSP70 Expression induzieren. Daher kann die trainingsbedingte HSP70 Antwort im arbeitenden Muskel teilweise mit der Ischämie/Reperfusion zusammenhängen.

Muskelverletzungen durch das Training können ein weiterer Mechanismus sein, der die HSP70 Antwort zugrunde liegt (Clarkson PM et al. 1999). Eine Muskelverletzung, die bei langandauerndem Training deutlich wird durch die Creatinkinaseerhöhung, wurde begleitet von einem Anstieg von HSP70 im Skelettmuskel (Liu Y et al. 1999). Auch ein einmaliges exzentrisches Training kann Veränderungen der Entzündungsmediatoren hervorrufen (Hirose L et al. 2004). Es ist wahrscheinlich, dass trainingsinduziertes HSP70 in Zusammenhang steht mit dem IL-6, da das IL-6 die HSP70 Gen Expression im menschlichen Skelettmuskel aktivieren kann (Febbraio MA et al. 2002).

Unser Kraftausdauertraining hätte eine hohe HSP70 Expression verursachen müssen, da das Training sehr kontraktionsintensiv war. Kontraktionsassoziierte zelluläre Veränderungen unter Belastung, wie eine intrazelluläre Kalziumakkumulation und ein mechanisches Stretching der Muskelfasern, induzieren HSP70 (Ding XZ et al. 1996, Locke M 1997). Dies war nicht der Fall. Wenn man jedoch bedenkt, dass in vielen Studien der HSP70 Anstieg nach Stunden und Tagen wieder abnahm, ist es bei einer Messung nach 12 Wochen möglich, dass sich der Trainingszustand schon längst auf die dauerhafte Mehrbelastung eingestellt hat.

Wir nehmen an, dass bei einem erhöhten mRNA eine HSP70 Induktion auf der Proteinebene stattgefunden hat und vor der Messung, aufgrund des besseren Trainingszustandes der Herzinsuffizienzpatienten, bereits wieder abgebaut wurde. Es zeigt sich dabei, dass anhand der HSP70 Erhöhung auf der mRNA Ebene, eine HSP70 Reaktion bei langfristigem Kraftausdauertraining stattfindet und somit eine Rolle bei den stattfindenden muskulären Veränderungen spielt. Weiterhin kann man davon ausgehen, dass bei einer fehlenden HSP70 Expression auf der Proteinebene und einer gleichzeitigen Zunahme an Leistung und Kraft der Herzinsuffizienzpatienten durch das Kraftausdauertraining, eine Abnahme der Ischämie stattgefunden hat.

4.3.3. Die Bedeutung der HSP70-Antwort

Das HSP70 ist beteiligt an einer Reihe von zellulären Prozessen und erfüllt verschiedene Funktionen, darunter den zellulären Schutz gegen Stress, die Unterstützung des Proteinmetabolismus, wie bei der Proteindegradation, der Proteinfaltung und -synthese, die Vereinfachung von zellulären Anpassungen an Stress und an die Entwicklung. Weiterhin hat es auch Effekte auf den zellulären Energiemetabolismus (Lindquist S et al. 1988, Lindquist S et al. 1990, Liu Y et al. 2001, Goloubinoff P et al. 2007). All diese Funktionen des HSP70 können hinzugezählt werden zu seinen zwei grundlegenden Funktionen als molecular Chaperone und dem stress sensing.

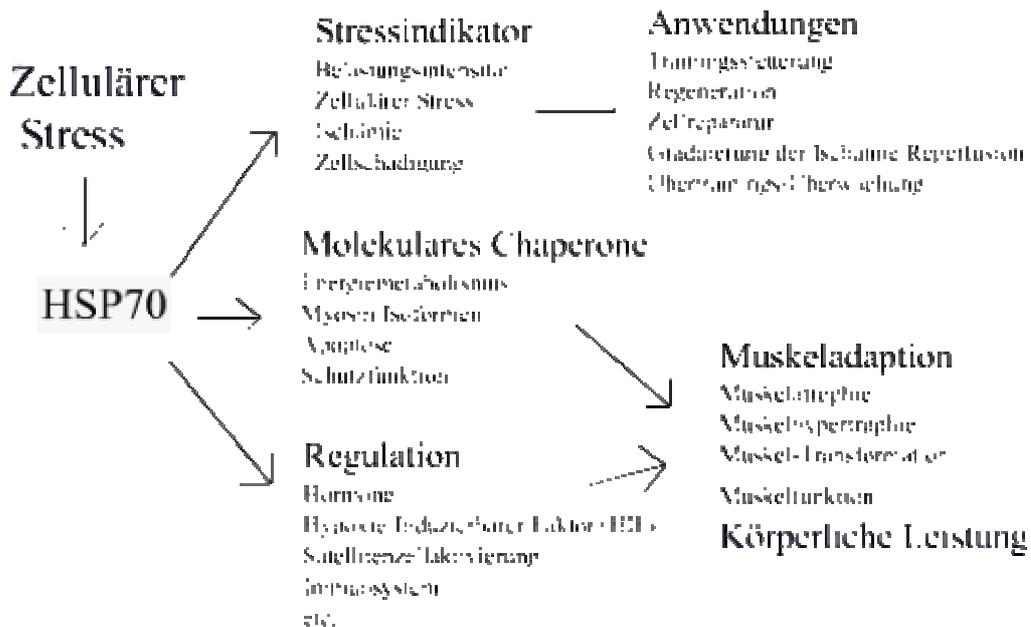


Abb. 10: Darstellung der HSP70 Funktion (HSP70: Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilodalton). (Liu Y et al. 2002)

Die Hauptfunktion des HSP70 ist die eines molekularen Chaperones. Chaperone sind definiert als Proteine und Proteinketten die anderen Proteinen helfen sich in ihre natürliche Form zu falten. Sie verhindern die fehlerhafte Faltung sowie die Anhäufung während der de Novo Synthese und bei Stresszuständen (Zheng Z et al. 2006). Zuerst gibt das HSP70 die neusynthetisierten, ungefalteten Proteine an Mitglieder des HSP60 weiter. Dies führt zur Faltung der Proteine. Zweitens trägt das HSP70 dazu bei, dass Proteine für die Translokation in verschiedene zelluläre Bereiche gelangen. Schließlich kann das HSP70 als Kohortenprotein für andere Proteine, wie das glial-axon transfer Protein, dienen (Kiang JG et al. 1998). Danach kann das HSP70 nützlich zum Design von drug-delivery Vehikeln und somit ein potenziell therapeutisches Ziel für eine Gentherapie sein.

Die andere wichtige Grundfunktion des HSP70 ist das stress sensing. Verschiedene Stressformen, wie z.B. die Hyperthermie, verursachen primäre Veränderungen mit denaturierten Proteinen (Hightower LE et al. 1991). Diese Proteine, kombiniert mit regulierenden Proteinen, können ein zelluläres Thermometer bilden (Craig EA et al. 1991). Die denaturierten Proteine können von dem HSP70 erkannt und gebunden werden, dies löst die Stressantwort aus (Hightower LE et al. 1991). Es gibt Hinweise über eine zelluläre Proteindenaturierung in Bakterien- und Säugerzellen innerhalb des Temperaturbereichs der HSP70 Induktion (Kiang JG et al. 1998, Lepock JR et al. 1988).

Es gibt eine weitere Möglichkeit für die Funktion als zelluläres Thermometer, nämlich durch das HSF selbst. Das biochemische Umfeld kann das HSF zum oligomerisieren bringen. Dies geschieht wahrscheinlich durch die Beeinflussung der Proteinzusammensetzung, die durch verschiedene Arten von Stress verursacht werden kann (Hightower LE et al. 1991).

Die Herzinsuffizienz führt zu einer Leistungsverminderung durch muskuläre Veränderungen, die hervorgerufen werden durch eine Minderperfusion, bzw. durch die bei der Herzinsuffizienz noch stärker ins Gewicht fallenden Ischämie-, und Reperusionsintervalle bei den alltäglichen Belastungen der Patienten. Die Untersuchung der HSP70 Expression im ischämischen Skelettmuskel kann von großer Bedeutung sein. Nicht nur weil das HSP70, das durch die Ischämie induziert wird, einen Schutz gegen die Ischämie bietet und die zellulären Funktionen erhalten kann (Plumier JC et al. 1995, Liu WL et al. 2007), sondern auch, weil die Expression von HSP als ein Indikator für den zellulären Stress dienen kann.

Den ischämischen Zustand unserer Herzinsuffizienzpatienten kann man zum Teil mit der PAVK Fontaine II bis III vergleichen. Da alle Patienten gut medikamentös eingestellt sind, spielen ischämische Symptome in Ruhe eher eine untergeordnete Rolle. Bei einer Belastung und den damit verbundenen zunehmenden Symptomen der Ischämie, wie der Dyspnoe und der Leistungsminderung, kann man den Vergleich zur PAVK II-III, zumindest in Bezug auf die ischämische Situation im Skelettmuskel, ziehen. Der höchste HSP70 Spiegel im Wadenmuskel bei den PAVK Patienten wurde auf der Stufe Fontaine III gefunden (Liu Y et al. 2002), wobei der Muskel unter einer Ischämie in Ruhe leidet aber lebensfähig bleibt. Im Kontrast dazu war der HSP70 Gehalt bei Patienten mit PAVK IV, ein Zustand in dem der Muskel seine Lebensfähigkeit verliert, vermindert. Der Verlust der Muskellebensfähigkeit scheint mit der reduzierten HSP70 Expression zusammenzuhängen. Wobei nicht klar ist, ob die Überlebenswahrscheinlichkeit des Muskels von der abgeschwächten HSP70 Antwort herrührt oder umgekehrt. Es wäre von klinischer Bedeutung, wenn die Untersuchung der HSP70 Expression in der ischämischen Skelettmuskelzelle Licht in die Mechanismen der zellulären Veränderungen bringen kann. Insbesondere beim derzeitigen Mangel von etablierten Methoden um die Durchblutung des Skelettmuskels bei Patienten mit einer Ischämie, wie beispielsweise bei der CHF, zu bestimmen (Liu Y et al. 1997, Liu Y et al. 1995, Liu Y et al. 1996).

Wir konnten bei den Patienten, die das Kraftausdauertraining absolvierten, nach dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen eine deutliche Leistungssteigerung am FE und eine Steigerung der Kraft beim Gewichtheben feststellen. Zusätzlich besserten sich die Beschwerden bei alltäglichen Belastungen mit einer verringerten Dyspnoe und einer verzögerten Ermüdung. Dies war in der Kontrollgruppe nicht der Fall. In der Kraftausdauertrainingsgruppe war die HSP70 mRNA im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Das HSP70 auf Proteinebene war in beiden Gruppen zum Messzeitpunkt unverändert. In der Kraftausdauertrainingsgruppe kann die Belastung ausreichend gewesen sein um eine HSP70 Reaktion auf der mRNA Ebene zu erfordern. Jedoch angesichts der Tatsache, dass das HSP70 auf der Proteinebene unverändert war, zeigt sich, wenn man die deutliche Leistungssteigerung der Kraftausdauertrainingsgruppe berücksichtigt, dass das Kraftausdauertraining eine optimale Belastung für die Herzinsuffizienzpatienten darzustellen scheint. Die Ergebnisse unterstützen die These, dass das HSP70 eine Konsistenz mit dem zellulären Stress darstellt.

In einigen Studien, mit einer der Herzinsuffizienz ähnlichen ischämischen Situation, wurden zwei Gruppen von Patienten mit PAVK Stadium Fontaine II einbezogen, davon hatte eine Gruppe ein vierwöchiges Training nach einer angioplastischen Intervention. Die andere Gruppe ohne Training diente als Kontrollgruppe. Eine Ischämie/Reperfusion, wie bei der PAVK, besteht auch in ähnlicher Weise beim Kraftausdauertraining bei der Herzinsuffizienz, da auch hier durch die Muskelkontraktionen ein Ischämie-/Reperusionsmechanismus besteht. Beim Training, nach der Intervention bei der PAVK, wird dieser Mechanismus weitergeführt. Es zeigte sich, dass das Training nach der angiographischen Intervention zu einer viel größeren Verbesserung in der schmerzfreien Gehstrecke und zu einer zugenommenen Mikroperfusion im Vergleich mit der Kontrollgruppe, führt. In der Gehgruppe erhöhten sich die myogenen Faktoren (Myo D und myogenin) auf dem mRNA Niveau signifikant, während die HIF 1 α und die HSP70 Expression unverändert blieben. Im Gegensatz dazu war die HIF 1 α und die HSP70 Expression in der Kontrollgruppe signifikant erhöht, ohne eine Erhöhung der myogenen Faktoren auf dem mRNA Niveau (Nething K et al. 2005). Dies deutet darauf hin, dass in der Konsistenz mit der HIF 1 α , die HSP70 Antwort den zellulären Stress bei der Ischämie/Reperfusion anzeigt und, dass das Training einen weit reichenden Vorteil für die Muskelfunktion und die zelluläre Adaption hat. Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass bei Veränderungen in der Muskulatur, angezeigt durch die Expression von myogenen Faktoren, die HSP70 Expression, aufgrund des verminderten Stresses, ausbleibt. Auf der

mRNA Ebene konnten wir dies nicht zeigen, da in der Kraftausdauertrainingsgruppe das HSP70 nachzuweisen war, obwohl sich die Muskelfunktion, sichtbar durch die verbesserte Leistung und Kraft, deutlich gebessert hatte. Unklar ist inwieweit sich die vorbestehende Ischämie auf die Ischämie/Reperfusion durch das Kraftausdauertraining und die damit verbundene HSP70 Expression auswirkt.

Basierend auf den Grundfunktionen des HSP70 kann die HSP70 Expression im Skelettmuskel nützliche Informationen in Bezug auf das Training bieten. Die HSP70 Antwort zum Training ist von der Trainingsintensität abhängig (Liu Y et al. 2004, Liu Y et al. 2000, Milne KJ et al. 2002, Liu Y et al. 1999). Daher kann die Expression im Skelettmuskel als ein Indikator für den zellulären Stress, in Bezug auf die Trainingsintensität, dienen. Dies kann helfen ein Übertraining zu erkennen oder zu verhindern. Das Übertraining zeigt ein Missverhältnis von Training und Regeneration, dies führt zu einer Reihe von Veränderungen bei den Hormonen, in der neuromuskulären Erregbarkeit des Metabolismus, und der Leistung (Lehmann M et al. 1998). Da die HSP70 Antwort durch entzündliche Prozesse, die durch das Training ausgelöst werden, induziert werden kann, kann die HSP70 Expression Informationen über die trainingsinduzierten Muskelschäden liefern. Im Skelettmuskel, der während oder nach dem Training einen Schaden nimmt, ist die Creatinkinase zusammen mit einer HSP70 Expression erhöht (Thompson HS et al. 1994, Thompson HS et al. 2001, Thompson HS et al. 2002). Darüber hinaus können trainingsbedingte zelluläre Veränderungen, die eine ATP-, und Glycogenzersetzung, eine Verminderung des pH und eine Erhöhung des Laktat zeigen, zu einer HSP70 Induktion führen. Dies lässt annehmen, dass die, durch ein Training induzierte HSP70 Antwort, zu einem gewissen Grad, das Ausmaß der zellulären Schädigung durch ein Training reflektieren kann.

Es ist bekannt, dass das HSP70 einen Schutz gegen den zellulären Stress und Schaden bietet (Hightower LE 1991, Plumier JCL et al. 1995). Die Schutzfunktion des HSP70 gegen den zellulären Stress wurde ausgiebig am Myokard untersucht (Donnelly TJ et al. 1992, Currie RW et al. 1993, Currie RW et al. 1993). Jedoch gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Skelettmuskel befassen (Lepore D et al. 2000, Lepore DA et al. 2001, Lepore DA et al. 2000, Paulsen G et al. 2007, Morton JP et al. 2006). Eine Studie zeigt, dass zusammen mit der Erhöhung des HSP70 eine Creatinkinaseerniedrigung während langfristigen Training einherging (Liu Y et al. 1999). Dies lässt annehmen, dass das

HSP70 einen Schutzeffekt hat. Eine Studie, in der eine hohe HSP70 Expression Zellen gegen thermischen Stress schützt, stützt diese Ergebnisse (Oishi Y et al. 2001). Eine andere Studie zeigte, dass eine verminderte HSP70 Induktion in einer temperaturempfindlichen mehrkernigen Zelllinie zu einer verminderten Thermotoleranz führt (Cao Y et al. 1998). Eine Vorkonditionierung der HSP70 Induktion scheint einen Schutz gegen einen Muskelschaden zu bieten, der durch wiederholte exzentrische Muskelkontraktion verursacht wird (Thomson HS et al. 2002).

Basierend auf der biologischen Rolle als molekulares Chaperone kann die HSP70 Antwort auf das Training wichtig für die Muskelregeneration und -reparatur sein. Muskelkontraktionen können eine Vielzahl von Herausforderungen an die Temperatur, den Energiemetabolismus und die Proteinumwälzung stellen. Während der Regeneration von Stress entstehen im Skelettmuskel eine Reihe von zellulären Prozessen bei denen das HSP70 beteiligt sein kann. Eine Überexpression von HSP70 kann die myokardiale Erholung von einer Ischämie signifikant vereinfachen (Plumier JCL et al. 1995). Bei der Erholung vom Hitzeschock war die HSP70 Expression im Skelettmuskel signifikant erhöht (Oishi Y et al. 2002). Bei einem Skelettmuskel mit mechanischer Entlastung (z.B. eine Entlastung der hinteren Extremität bei Tieren) kann ein Ausdauertraining die Erholung oder das Remodelling des betroffenen Skelettmuskels verbessern. Dies kann mit einer Erhöhung der HSP70 Akkumulation im Muskel in Verbindung stehen (Desplanches D et al. 2004). Das lässt annehmen, dass das HSP70 einen Einfluss auf die Vereinfachung der Muskelregeneration und -reparatur hat. Diese Ergebnisse werden von einer Studie unterstützt, in der nach einer langen Entlastung (9 Wochen), das Gewicht des Skelettmuskels zusammen mit dem HSP70 (ca. 38 %) abnahm und nach einer Wiederbelastung von 2 Wochen zum Kontrolllevel zurückführte (Oishi Y et al. 2003). In dieser Studie erhöhte sich das HSP70 nach zwei Wochen mit erneuter Belastung über den Kontrolllevel und kehrte dann nach acht Wochen mit erneuter Belastung auf den Kontrolllevel zurück. Eine Regeneration des atrophischen Muskels, die aufgrund der Nichtbelastung (Aufhängung) entstand, konnte durch einen Hitzeschock signifikant beschleunigt werden, wobei die HSP70 Expression klar induziert wurde (Golo K et al. 2004). Diese Betrachtung wurde von einer weiteren Studie unterstützt (Golo K et al. 2003).

Eine Studie (Liu Y et al. 2004) zeigte, dass eine hochintensive Trainingsphase, die eine HSP70 Expression induzierte und von einer Transformation der MHC Isoformen gefolgt

wurde, eine Erhöhung des MHC IIa aufwies (Liu Y et al. 2003). Eine andere Studie zeigte, dass eine Erhöhung der HSP70 Expression durch ein Krafttraining mit einer Hochregulation der MHC I α mRNA in dem hypertrophierenden Muskel einhergeht (Liu Y et al. 2003, Brkic M et al. 2004). Es ist bekannt, dass die Veränderung der MHC Isoformen ein wichtiger Mechanismus für die muskuläre Anpassung an das Training ist (Pette D et al. 1997, Pette D et al. 1998, Pette D et al. 2000, Clark AL et al. 2006). Da die Proteinsynthese unverzichtbar bei dem Prozess der MHC Isoform Veränderung ist, ist es nicht schwer zu verstehen, dass das HSP70 eine wichtige Rolle bei diesem Prozess, aufgrund seiner Basisfunktion als molekulares Chaperone, spielt (Ku Z et al. 1995, Beckmann RP et al. 1990, Liu Y et al. 2006, Goloubinoff P et al. 2007). Einige Studien zeigen, dass die HSP70 Antwort an der Muskelfaserveränderung in der muskelfaserspezifischen Art beteiligt ist (Flanaggan SW et al. 1995, Manzerra P et al. 1997, Locke M et al. 1991, Neuffer PD et al. 1996).

Unsere Studie bestätigt eine HSP70 Expression auf der mRNA Ebene bei zugenommener Kraft und Trainierbarkeit der CHF Patienten. Wir können durch die verbesserte Trainingsleistung unserer Probanden nicht ausschließen, dass das HSP70 eine Rolle bei der muskulären Anpassung spielt, da auch hier viele zelluläre Prozesse ohne eine MHC Veränderung ablaufen, die eine molekulare Chaperone Funktion benötigen, z.B. der Proteinzerfall und die Proteinsynthese.

Die Leistungssteigerung unserer Patienten, ohne Veränderungen der hämodynamischen Parameter, zeigt, dass ein Mechanismus abgelaufen sein muss, der eine optimale Anpassung der Muskulatur und eine Verbesserung der Muskelfunktion gewährleistet. Somit können wir feststellen, dass das HSP70 in einem gewissen Umfang, durch seinen Nachweis auf der mRNA Ebene, eine Chaperonefunktion im Skelettmuskel bei zellulärem Stress hat. Anhand seiner Grundfunktion als molekulares Chaperone bindet es denaturierte Proteine reversibel. Somit werden diese denaturierten Proteine, die schädlich für die Zellen sind, abgebaut ohne die Zellen zu schädigen (Hightower LE 1991). Das HSP70 bindet auch reversibel an neusynthetisierte Proteine, so dass diese Proteine, die sonst nicht stabil und funktionsfähig sind, weiterhin zu Endprodukten umgesetzt werden können (Welch WJ 1992). Die Chaperonefunktion vom HSP70 bei zellulärem Stress ist dokumentiert worden (Heads RJ et al. 1994, Lindquist S 1986, Welch WJ 1992, Liu Y et al. 2006, Goloubinoff P et al. 2007).

Die Rolle des HSP70 ist trotz vieler Studien noch nicht ganz verstanden. Weiterhin ist die HSP70 Expression im Skelettmuskel noch nicht systematisch untersucht. Das HSP hat eine Rolle beim Energiemetabolismus, bei der Signaltransduktion und bei der Myosintransformation im Sinne einer muskulären Anpassung an ein Training. Zudem hat das HSP70 eine Bedeutung als Chaperone und eine Rolle beim stress sensing, beispielsweise bei Transformationen im Skelettmuskel und vor allem bei der körperlichen Belastung. Das HSP70 sichert das Überleben bei bestimmten Gegebenheiten unter Stress indem es vom ernsthaften Zellschaden bis hin zum Zelltod an verschiedenen Mechanismen beteiligt ist und für deren effizienten Ablauf sorgt (Locke M et al. 1995, Liu Y et al. 2006, Goloubinoff P et al. 2007). Damit zeigt sich, dass die Wahrnehmung von aktuellem Stress, also das stress sensing, eine lebenswichtige Funktion darstellt.

5. Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) führt zu hoher Mortalität und reduzierter Lebensqualität. Insbesondere kommt es hierbei zu einer eingeschränkten Belastbarkeit, bzw. einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit. Dies beruht nicht nur auf einer verminderten Herzfunktion, welche zu einer Minderperfusion der Peripherie führt, sondern auch auf der veränderten Struktur bzw. Funktion des Skelettmuskels. Deshalb ist die Therapie der CHF so zu konzipieren, dass die zur CHF führenden Ursachen zu beseitigen, die abgeschwächte Herzfunktion zu steigern und gleichzeitig die veränderte Struktur, bzw. Funktion des Muskels wieder herzustellen sind. Studien zeigen, dass körperliches Training bei der CHF zur Verbesserung der klinischen Symptomatik, zur Steigerung der Herzfunktion sowie zur Entlastung des Herzens führen kann. Jedoch sind die Mechanismen solcher Trainingseffekte weitgehend ungeklärt. Vor allem ist nicht klar, ob dabei die muskuläre Anpassung eine wichtige Rolle spielt und welches Training einen guten Effekt erzielt. Es ist bekannt, dass das Hitze Schock Protein mit der Molekülmasse 70 Kilo Dalton (HSP70) bei der muskulären Anpassung an körperliches Training, als so genanntes molekulares Chaperone, eine wichtige Rolle spielt. Ziel der vorliegenden Studie war es den Effekt eines speziellen Trainingsprogramms, in Form des Kraftausdauertrainings (KAT), auf die Herzinsuffizienz hinsichtlich der klinischen Symptomatik, der Hämodynamik sowie der Muskelfunktion zu untersuchen und gleichzeitig festzustellen, ob dabei die HSP70 Antwort eine Rolle spielt.

14 männliche Patienten mit CHF (New York Heart Association (NYHA) I-III) im Alter von durchschnittlich 68 Jahren, in einem klinisch stabilen Zustand, wurden für die Studie rekrutiert. Dazu wurde mit 11 Patienten, vergleichbar in Hinsicht auf die anthropometrischen und klinischen Aspekte, die Kontrollgruppe (KG) zusammengestellt. Alle Probanden erhielten ihre bisherige Medikation sowie die übrigen Maßnahmen zur Therapie der CHF, inklusive des Herzsports. In der Trainingsgruppe (TG) wurde ein 12-wöchiges, kontrolliertes KAT mit 3 Einheiten pro Woche, 2 Serien pro Übung und 12 Wiederholungen pro Serie für verschiedene Muskelgruppen (Arme und Beine) bei 65 % des 1 Repetitionsmaximums durchgeführt. Vor und nach dem Training unterzogen sich alle Probanden klinischen Untersuchungen, Muskelfunktionstests mit der Beinpresse und ließen Muskelbiopsien aus dem M. vastus lateralis durch Feinnadeln entnehmen. Die Hämodynamik wurde durch echokardiographische Untersuchungen, anhand der systolischen bzw. diastolischen Funktion des linken Ventrikels sowie der Herzfrequenz und des Blutdrucks, untersucht. Eine Fahrradergometrie im Sitzen wurde ebenfalls vor und

nach dem Training durchgeführt um die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max) bzw. die körperliche Leistung zu ermitteln. Aus den Muskelbiopsien wurde die HSP70-Expression auf Proteinebene mittels Western-Blot, bzw. auf messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Ebene durch das realtime Polymerase Chain Reaction (rt-PCR) Verfahren quantitativ bestimmt. Das KAT wurde bei allen Probanden in der TG erfolgreich, ohne Komplikationen, absolviert und die Trainingsintensität konnte während des 12-wöchigen Programms progressiv gesteigert werden. In der KG haben sich die Muskelfunktion, die körperliche Leistung auf der Fahrradergometrie sowie die Hämodynamik und das VO_2 max nicht wesentlich verändert. In der TG stieg die maximale Kraft, gemessen bei der Beinpresse, deutlich an (von 175 auf 260 kg, $p < 0.01$). Ebenfalls nahm die körperliche Leistung auf dem Fahrradergometer signifikant zu (von 125 auf 150 Watt, $p < 0.01$). Allerdings blieb die VO_2 max nach dem Training unverändert (von 22 ml/min/kg auf 23 ml/min/kg, nicht signifikant (N.S.)). Die Hämodynamik, in Bezug auf die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe, bzw. die maximal erreichte Herzfrequenz und der maximal erreichte Blutdruck auf dem Fahrradergometer sowie die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion, blieb unverändert. Insgesamt geben die Probanden in der TG ein besseres Wohlbefinden an. In der KG hat sich die HSP70-Expression während der Beobachtungszeitdauer sowohl auf Proteinebene (Median \pm Standard Deviation (SD)) (vorher: 52.0 ± 23.4 ng von 2.5μ g Gesamtprotein (GP), nachher 44.0 ± 29.5 ng, N.S.), als auch auf der mRNA Ebene (Kopienzahl (KZ) vorher: 3573, nachher: 3954, N.S. Median) nicht signifikant verändert. In der TG fand sich ein leichter Anstieg der HSP70-Expression auf Proteinebene (von 38.8 ± 17.5 ng von 2.5μ g GP auf 45.7 ± 15.4 ng $p > 0.05$). Diese Veränderung war allerdings statistisch nicht signifikant. Auf der mRNA Ebene stieg die HSP70 Expression in der TG nach dem Training deutlich an (von 4848 auf 5927 KZ, N.S.), so dass sich die Veränderung der KZ in der TG im Vergleich zu der in der KG signifikant unterschied ($p < 0.05$).

Ein 12-wöchiges KAT bei den Patienten mit CHF führt somit zur deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik, der Muskelfunktion, sowie der gesamten körperlichen Leistung, ohne die Hämodynamik negativ zu beeinflussen. Dabei wurde eine Hochregulation der HSP70 Expression in der Skelettmuskulatur beobachtet. Dies deutet auf eine Involvierung der HSP70 Antwort in die muskuläre Anpassung an körperliches Training bei Patienten mit einer CHF hin und impliziert eine Rolle des HSP70 bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, Dunn JF, Stratton J, Kemp GJ, Radda GK, and Rajagopalan B. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 21: 1101–1106, (1993).
2. Andersen K, Jonsdottir S, Sigurethsson AF, Sigurethsson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Laeknabladid* 92: 759-764, (2006).
3. Andrews R, Walsh JT, Evans A, Curtis S, Cowley AJ. Abnormalities of skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure: evidence that they are present at rest. *Heart* 77: 159–163, (1997).
4. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, and Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 349: 1050–1053, (1997).
5. Asmussen E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. *Circ Res* 48: 1-10, (1981).
6. Beckmann RP, Mizzen LA, Welch WJ. Interaction of HSP70 with newly synthesized proteins: Implications for protein folding and assembly. *Science* 248: 850-854, (1990).
7. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Circulation* 91: 2775-2784, (1995).
8. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, and Pucaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26: 975–982, (1995).

9. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173–1182, (1999).
10. Bertagnoli K, Hanson P, Ward A. Attenuation of exercise induced ST depression during combined isometric and dynamic exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65: 314-317, (1990).
11. Bergström J. Obtaining the muscle samples. *Scand J Clin & Lab Invest* 68: 11-13, (1962).
12. Billeter R, Weber H, Lutz H, Howald H, Eppenberger HM, Jenny E. Myosin types in human skeletal muscle fibers. *Histochem* 65: 249-269, (1980).
13. Bonventre JV. Mediators of ischemic renal injury. *Ann Rev Med* 39: 531-544, (1988).
14. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 114: 2138-2147, (2006).
15. Bottinelli R, Betto R, Schifano S, Reggiani C. Unloaded shortening velocity and myosin heavy chain and alkali light chain composition in rat skeletal muscle. *J Physiol* 478: 341-349, (1994).
16. Brassard P, Maltais F, Noel M, Doyon JF, LeBlanc P, Allaire J, Simard C, Leblanc MH, Poirier P, Jobin J. Skeletal muscle endurance and muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol* 22: 387-392, (2006).
17. Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defence mechanism. *Diabetes* 52: 2338-2345, (2003).

18. Brkic M, Liu Y, Schlumberger A, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM. Arm muscle HSP70 response to strength training. *Med Sci Sports Exerc* 36: 318-320, (2004).
19. Brooks GA, Hiltellmann KJ, Faulkner JA, Beyer RE. Tissue temperatures and whole-animal oxygen consumption after exercise. *Am J Physiol* 221: 427-431, (1971).
20. Buck JA, Amundsen LR, Nielsen DH. Systolic blood pressure responses during isometric contractions of large and small muscle groups. *Med Sci Sports Exerc* 12: 145-147, (1980).
21. Bushell AJ, Klenerman L, Davies H, Grierson I, McArdle A, Jackson MJ. Ischemic preconditioning of skeletal muscle 2. Investigation of the potential mechanisms involved. *J Bone Joint Surg Br* 84: 1189-1193, (2002).
22. Cao Y, Matsumoto T, Motomura K, Ohtsuru A, Yamashita S, Kosaka M. Impaired induction of heat shock protein implicated in decreased thermotolerance in a temperature-sensitive multinucleated cell line. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 437: 15-20, (1998).
23. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GE, De Assis JM, Padovani CR, Okoshi MP, Pai-Silva MD. Myosin heavy chain expression and atrophy in rat skeletal muscle during transition from cardiac hypertrophy to heart failure. *Int J Exp Pathol* 84: 201-206, (2003).
24. Chen HS, Shan YX, Yang TL, Lin HD, Chen JW, Lin SJ, Wang PH. Insulin deficiency downregulated heat shock protein 60 and IGF-1 receptor signalling in diabetic myocardium. *Diabetes* 54: 175-181, (2005).
25. Clark A, Sparrow J, and Coats A. Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin. *Eur Heart J* 16: 49–52, (1995).

26. Clark A, Poole-Willson P, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 28: 1092–1102, (1996).
27. Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 92: 12-16, (2006).
28. Clarkson PM, Sayers SP. Etiology of exercise-induced muscle damage. *Can J Appl Physiol* 24: 234-248, (1999).
29. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, and Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 335: 63–66, (1990).
30. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 85: 2119–2131, (1992).
31. Coats AJ. Exercise rehabilitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2: 172–177, (1993).
32. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterani M, Poole Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure. The muscle hypothesis. *Br Heart J* 72: 36-39, (1994).
33. Cohen-Solal A, Beauvais F, Tabet JY. Physiology of the abnormal response of heart failure patients to exercise. *Curr Cardiol Rep* 6: 176-181, (2004).
34. Cohen-Solal A, Chabernaud J, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 16: 80–85, (1990).
35. Craig EA, Gross CA. Is hsp70 the cellular thermometer? *Trends Biochem Sci* 16: 135-139, (1991).
36. Crawford MH. Related Articles Physiologic consequences of systematic training. *Cardiol Clin* 10: 209-218, (1992).

37. Currie RW, Karmazyn M, Kloc M, Mailer K. Heat-shock response is associated with enhanced post ischemic ventricular recovery. *Circ Res* 63: 543-549, (1988).
38. Currie RW, Tanguay RM, Kingma JG. Heat-shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion/reperfusion in rabbit hearts. *Circulation* 87: 963-971, (1993).
39. Dalla Libera L, Sabbadini R, Renken C, Ravara B, Sandri M, Betto R, Angelini A, Vescovo G. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. *J Mol Cell Cardiol* 33: 1871-1878, (2001).
40. Degache F, Garet M, Calmels P, Costes F, Bathelemy JC, Roche F. Enhancement of isokinetic muscle strength with a combined training programme in chronic heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging* 27: 225-230, (2007).
41. Delagardelle C, Feiereisen P. Strength training for patients with chronic heart failure. *Eura Medicophys* 41: 57-65, (2005).
42. Delagardelle C, Feiereisen P, Krecke R, Essamri B, and Beissel J. Objective effects of a 6 months' endurance and strength training program in outpatients with congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 31: 1102-1107, (1999).
43. Delagardelle C, Feiereisen P, Autier P, Shita R, Krecke R, Beissel J. Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 34: 1868-1872, (2002).
44. Desplanches D, Ecochard L, Sempore B, Mayet-Sornay MH, Favier R. Skeletal muscle HSP72 response to mechanical unloading: influence of endurance training. *Acta Physiol Scand* 180: 387-394, (2004).
45. Dillmann W, Mehta H, Barrieux A, Gath BD, Neeley W and Ross J. Ischemia of the dog heart induces the appearance of a cardiac mRNA coding for a protein with migration characterizations similar to heat shock/stress proteins. *Circ Res* 59: 110-114, (1986).

46. Dillmann WH, Mestral R. Heat shock proteins in myocardial stress. *Z Kardiol* 84: 113-128, (1995).
47. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Drakos S, Kapsimalakou S, Maroulidis G, Roditis P, Papazachou O, Vogiatzis I, Roussos C, Nanas S. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 67-73, (2006).
48. Ding XZ, Smallridge RC, Galloway RJ, Kiang JG. Increases in HSF1 translocation and synthesis in human epidermoid A-431 cells: role of protein kinase C and Ca^{2+} . *J Invest Med* 44: 144-153, (1996).
49. Donati YRY, Slosman DO, Polla BS. Oxidative injury and the heat shock response. *Biochem Pharmacol* 40: 2571-2577, (1990).
50. Donnelly TJ, Sievers RS, Vissern FLJ, Welch WJ, Wolfe CL. Heat shock protein induction in rat hearts. A role for improved myocardial salvage after ischemia and reperfusion? *Circulation* 85: 769-778, (1992).
51. Douard H, Patel P, and Broustet JP. Exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Failure* 10: 80-87, (1994).
52. Douard H, Thiaudière E, Broustet JP. Value of segmental rehabilitation in patients with chronic heart failure. *Heart Failure* 13: 77-82, (1997).
53. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, Dacey RA, Brooks NH, Johnson JC, Oken C, and Massie BM. Management of heart failure. II. Counseling, education and lifestyle modifications. *JAMA* 272: 1442-1446, (1994).
54. Drexler H, Hayoz D, Munzel T. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69: 1596-1601, (1992).

55. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 85: 1751-1759, (1992).
56. Ecochard L, Lhenry F, Sempore B, and Favier R. Skeletal muscle HSP72 level during endurance training: influence of peripheral arterial insufficiency. *Pflügers Arch* 440: 918-924, (2000).
57. Eder KJ, Leutenegger CM, BW Wilson, Werner I. Molecular and cellular biomarker responses to pesticide exposure in juvenile chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *Mar Environ Res* 58: 809-813, (2004).
58. Ehsani AA, Ogawa T, Miller TR. Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation* 83: 96-103, (1991).
59. Elkayam U, Roth A, Weber L, Hsueh W, Nanna M, Freidenberger L, Chandranatna PAN, Rahimtoola SH. Isometric exercise in patients with chronic advanced heart failure: hemodynamic and neurohumoral evaluation. *Circulation* 72: 975-981, (1985).
60. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet* 352: 759-762, (1998).
61. European Heart Failure Trials Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure: protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. *Eur Heart J* 19: 466-475, (1998).
62. Febbraio MA, Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Hiscock N, Pedersen BK. IL-6 activates HSP72 gene expression in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 1264-1266, (2002).
63. Febbraio MA, Mesa JL, Chung J, Steenberg A. Glucose ingestion attenuates the exercise-induced increase in circulating heat shock protein 72 and heat shock protein 60 in humans. *Cell Stress Chaperones* 9: 390-396, (2004).

64. Fehrenbach E, Niess AM, Schlotz E, Passek F, Dickhutt HH, Northoff H. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *J Appl Physiol* 89: 704-710, (2000).
65. Fehrenbach E, Niess AM, Veith R, Dickhutt HH, Northoff H. Changes of HSP72-expression in leukocytes are associated with adaption to exercise under conditions of high environmental temperature. *J Leukoc Biol* 69: 747-754, (2001).
66. Feigenbaum MS, Pollock ML. Prescription of resistance training for health and disease. *Med Sci Sports Exer* 31: 38-45, (1999).
67. Fiatarone Singh M, Ding W, Manfredi T, Solares G, O'Neill E, Clements K, Ryan N, Kehayias J, Fielding R, Evans W. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weightlifting exercise in frail elders. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 277: 136-143, (1999).
68. Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable heart failure. *Am J Cardiol* 57: 249-253, (1986).
69. Flanagan SW, Pyan AJ, Gisolfi CV, Moseley PL. Tissue-specific HSP70 response in animals undergoing heat stress. *Am J Physiol* 268: 28-32, (1995).
70. 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: 857-862, (1996).
71. Forissier JF, Maillard L, Toban P, Sirinelli A, Casset-Senon D, Eder V, Bertrand P, Pacouret G, Raynaud P, Charbonnier B. Diagnostic value of stress echocardiography under dobutamine and myocardial scintigraphy for restenosis at 6 months after angioplasty of the left anterior descending artery. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93: 711-717, (2000).

72. Freimark D, Shechter M, Schwammenthal E, Tanne D, Elmaleh E, Shemesh Y, Motro M, Adler Y. Improved exercise tolerance and cardiac function in severe chronic heart failure patients undergoing a supervised exercise program. *Int J Cardiol* 116: 309-314, (2007).
73. Gampert L, Gebhardt A, Reinelt H, Schmidt S, Marx T, JM Steinacker. Ischemia induces HSP70 expression in porcine skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 36: 318-319, (2004).
74. Genth-Zotz S, Bolger AP, Kalra PR, von Haehling S, Doehner W, Coats AJ, Volk HD, Anker SD. Heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure: relation to disease severity and survival. *Int J Cardiol* 96: 397-401, (2004).
75. Gershoni JM, Palade GE. Electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulphate-Polyacrylamide gels to a positively charged membrane filter. *Analyt Biochem* 124: 396-405, (1982).
76. Gershoni JM, Palade GE. Protein Blotting: Principles and applications. *Analyt Biochem* 131: 1-15, (1983).
77. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U. Attenuation of unfavourable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 96: 1790-1797, (1997).
78. Goloubinoff P, Rios PD. The mechanism of Hsp70 chaperones: (entropic) pulling the models together. *Trends Biochem Sci* 32: 372-380, (2007).
79. Gordon A, Tyni-Lenne R, Persson H, Kaijser L, Hultman E, Sylven C. Markedly improved skeletal muscle function with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 19: 568-574, (1996).

80. Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E, Jensen-Urstad M, Kaijser L. Beneficial effects of exercise training in heart failure patients with low cardiac output response to exercise - a comparison of two training models. *J Intern Med* 246: 175-182, (1999).
81. Goto K, Okuyama R, Sugiyama H, Honda M, Kobayashi T, Uehara K, Akema T, Sguira T, Yamada S, Ohira Y, Yoshioka T. Effects of heat stress and mechanical stretch on protein expression in cultured skeletal muscle cells. *Pflugers Arch* 447: 247-253, (2003).
82. Goto K, Honda M, Kobayashi T, Uehara K, Kojima A, Akema T, Sugiura T, Yamada S, Ohira Y, Yoshioka T. Heat stress facilitates the recovery of atrophied soleus muscle in rat. *Jpn J Physiol* 54: 285-293, (2004).
83. Gunn E, Smith KM, McKelvie RS, Arthur HM. Exercise and the heart failure patient: aerobic vs. strength training - is there a need for both? *Prog Cardiovasc Nurs* 21: 146-150, (2006).
84. Hambrecht R, Neibauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Reide U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 25: 1239-1249, (1995).
85. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, Adams V, Riede U, Schuler G. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructural and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29: 1067-1073, (1997).
86. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98: 2709-2715, (1998).
87. Hambrecht R, Gielen S, Linke A. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA* 283: 3095-3101, (2000).

88. Hammond GL, Lai YK, Marker CL. Diverse forms of stress lead to new patterns of gene expression through common and essential pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 3485-3488, (1991).
89. Hanson P, Nagle F. Isometric exercise: cardiovascular responses in normal and cardiac populations. *Cardiol Clin* 5: 157-170, (1987).
90. Harrington D, Coats AJ. Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 12: 224–232, (1997).
91. Harrington D, Anker S, Chua T, Webb-Peploe K, Ponikowski P, Poole-Wilson P, Coats A. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 30: 1758–1764, (1997).
92. Harrington D, Coats A. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 18: 1865–1872, (1997).
93. Heads RJ, Latchman DS, Yellon DM. Stable high level expression of a transfected human HSP70 gene protects a heart-derived muscle cell line against thermal stress. *J Mol Cell Cardiol* 26: 695-699, (1994).
94. Hedberg B, Ängquist KA, Henriksson-Larsen K, Sjöström M. Fiber loss and distribution in skeletal muscle from patients with severe peripheral arterial insufficiency. *Eur J Vasc Surg* 3: 315-322, (1989).
95. Hightower LE. Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity. *Cell* 66: 191-197, (1991).
96. Hirose I, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev* 10: 75-90, (2004).

97. Ingalls CP, Warren GL, Armstrong RB. Dissociation of force production from MHC and actin contents in muscles injured by eccentric contractions. *J Muscle Res Cell Motil* 19: 215-224, (1998).
98. Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 81: 31-37, (1990).
99. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 339-343, (1988).
100. Jennische A. Ischemia-induced injury in glycogen-depleted skeletal muscle: selective vulnerability of FG-fibres. *Acta Physiol Scand* 125: 727-734, (1985).
101. Jette M, Heller R, Landry F, Blumchen G. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 84: 1561-1567, (1991).
102. Johnson PH, Cwoley AJ, Kinnear WJ. A randomised controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 19: 1249-1253, (1998).
103. Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 8: 97-101, (2006).
104. Kavanagh T. Exercise training in chronic heart failure: the European experience. *Eur Heart J* 19: 363-364, (1998).
105. Kelly DA, Tiidus PM, Houston ME, Noble EG. Effect of vitamin E deprivation and exercise training on induction of HSP70. *J Appl Physiol* 81: 2379-2385, (1996).
106. Kemp GJ, Thompson CH, Stratton JR, Brunotte F, Conway M, Adamopoulos S, Arnolda L, Radda GK, Rajagopalan B. Abnormalities in exercising skeletal muscle in congestive heart failure can be explained in terms of decreased mitochondrial ATP synthesis, reduced metabolic efficiency, and increased glycogenolysis. *Heart J* 76: 35-41, (1996).

107. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124: 1051–1057, (1996).
108. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 138: 233-240, (1999).
109. Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie DA, Esanu C, Jackson MJ. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol* 90: 1031-1035, (2001).
110. Khassaf M, McArdle A, Esanu C, Vasilaki A, Mcardle F, Griffiths RD, Brodie DA, Jackson MJ. Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol* 549: 645-652, (2003).
111. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: Molecular biology, biochemistry, and physiology. *Pharmacol Ther* 80: 183-201, (1998).
112. Kinnunen S, Hyypä S, Lappalainen J, Oksala N, Venojärvi M, Nakao C, Hanninen O, Sen CK, Atalay M. Exercise-induced oxidative stress and muscle stress protein responses in trotters. *Eur J Appl Physiol* 93: 496-501, (2005).
113. Klomkleaw W, Kasashima Y, Fuller GA, Kobayashi A, Yoshihara T, Oikawa MA, Izumisawa Y, Yamaguchi M. Horse lubrical muscle: possible structural and functional reorganization in regressive muscle. *Anat Histol Embryol* 31: 85-98, (2002).
114. Kivowitz C, Parmley WW, Donoso R. Effects of isometric exercise on cardiac performance: the grip test. *Circulation* 44: 994-1002, (1971).
115. Koch M, Douard MD, Broustet JP. The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. *Chest* 101: 231–235, (1992).

116. Kraniou Y, Cameron-Smith D, Misso M, Collier G, Hargreaves M. Effects of exercise on GLUT-4 and glycogenin gene expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 88: 794-796, (2000).
117. Ku Z, Yang J, Menon V, Thompson DB. Decreased polysomal HSP70 may slow polypeptide elongation during skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol* 268: 1369-1374, (1995).
118. Kurucz I, Morva A, Vaag A, Eriksson KF, Huang X, Groop L, Koranyi L. Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. *Diabetes* 51: 1102-1109, (2002).
119. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685, (1970).
120. Lehmann M, Foster C, Dickhutt HH, Gastmann U. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 30: 1140-1145, (1998).
121. Lentini AC, McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson CW, MacDougall JD. Left ventricular response in healthy young men during heavy-intensity weight-lifting exercise. *J Appl Physiol* 75: 2703-2710, (1993).
122. Lepock JR, Frey HE, Rodahl AM, Kruuv J. Thermal analysis of CHL V79 cells using differential scanning calorimetry: implications for hyperthermic cell killing and the heat shock response. *J Cell Physiol* 137: 14-24, (1988).
123. Lepore DA, Hurley JV, Stewart AG, Morrison WA, Anderson RL. Prior heat stress improves survival of ischemic-reperfused skeletal muscle in vivo. *Muscle Nerve* 23: 1847-1855, (2000).
124. Lepore D, Morrison W. Ischemic preconditioning: lack of delayed protection against skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Microsurgery* 20: 350-355, (2000).

125. Lepore DA, Knight KR, Anderson RL, Morrison WA. Role of priming stresses and HSP70 in protection from ischemia-reperfusion injury in cardiac and skeletal muscle. *Cell stress Chaperones* 6: 93-96, (2001).
126. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323: 236-241, (1990).
127. Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *Int J Cardiol* 102: 493-499, (2005).
128. Lexell J, Henriksson-Larsen K, Wimblod B, Sjostrom M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve* 6: 588-595, (1983).
129. Lindquist S. The heat-shock response. *Ann Rev Biochem* 55: 1151-1191, (1986).
130. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Ann Rev Genet* 22: 631-677, (1988).
131. Lindquist S, Petersen R. Selective translation and degradation of heat shock messenger RNAs in *Drosophila*. *Enzyme* 44: 147-166, (1990).
132. Linke A, Schoene N, Gielen S. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 37: 392-397, (2001).
133. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 18: 187-195, (1988).
134. Liu WL, Chen SJ, Chen Y, Sun LM, Zhang W, Zeng YM, Zhou TH, Si JM. Protective effects of heat shock protein 70 induced by geranylgeranylacetone in atrophic gastritis in rats. *Acta Pharmacol Sin* 28: 1001-1006, (2007).

135. Liu Y, Steinacker JM, Stauch M. Transcutaneous oxygen tension and Doppler ankle pressure during upper and lower body exercise in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 56: 689-698, (1995).
136. Liu Y, Steinacker JM, Opitz-Gress A, Clausen M, Stauch M. Comparison of whole-body thallium imaging with transcutaneous PO₂ in studying regional blood supply in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 47: 879-886, (1996).
137. Liu Y, Opitz-Gress A, Rott A, Liewald F, Sunder-Plassmann L, Lehmann M, Steinacker JM. Effect of felodipine on regional blood supply and collateral vascular resistance in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 2: 13-18, (1997).
138. Liu Y, Mayr S, Opitz-Gress A, Zeller C, Lormes W, Baur S, Lehmann M, Steinacker JM. Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. *J Appl Physiol* 86: 101-104, (1999).
139. Liu Y, Lormes W, Baur S, Opitz-Gress A, Altenburg D, Lehmann M, Steinacker JM. Human skeletal muscle HSP70 response to physical training depends on exercise intensity. *Int J Sports Med* 21: 351-355, (2000).
140. Liu Y, Steinacker JM. Changes in skeletal muscle heat shock proteins: Pathological significance. *Front Biosci* 6: 12-25, (2001).
141. Liu Y, Lehmann M, Baur C, Storch M, Sunder-Plassmann L, Steinacker JM. HSP70 expression in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 24: 269-273, (2002).
142. Liu Y, Steinacker JM. Die Rolle von HSP im Skelettmuskel. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 12: 361-367, (2002).
143. Liu Y, Lormes W, Reißnecker S, Steinacker JM. Effects of high intensity resistance and low intensity endurance training on myosin heavy chain isoform expression in highly trained rowers. *Int J Sports Med* 24: 264-270, (2003).

144. Liu Y, Schlumberger A, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM. Different effects on human skeletal myosin heavy chain isoform expression: strength training vs. combination training. *J Appl Physiol* 94: 2282-2288, (2003).
145. Liu Y, Lormes W, Wang L, Reißnecker S, Steinacker JM. Different skeletal muscle HSP70 responses to high-intensity strength training and low-intensity endurance training. *Eur J Appl Physiol* 91: 330-335 (2004).
146. Liu Y, Gampert L, Nething K, Steinacker JM. Response and function of skeletal muscle heat shock protein 70. *Front In Biosc* 11: 2802-2827, (2006).
147. Locke M, Noble EG, Aktinson BG. Inducible isoform of HSP70 is constitutively expressed in a muscle fiber specific pattern. *Am J Physiol* 261: 774-779, (1991).
148. Locke M, Noble EG. Stress proteins: the exercise response. *Can J Appl Physiol* 20: 155-167, (1995).
149. Locke M. The cellular stress response to exercise: role of stress proteins. *Exerc Sport Sci Rev* 25: 105-136, (1997).
150. Locke M. Continuous and pulsed ultrasound do not increase heat shock protein 72 content. *Ultrasound Med Biol* 27: 1413-1419, (2001).
151. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275, (1951).
152. MacDougall JD, McKelvie RS, Moroz DE, Sale DG, McCartney N, Buick F. Factors affecting blood pressure during heavy weightlifting and static contractions. *J Appl Physiol* 73: 1590-1597, (1992).
153. Maglara AA, Vasilaki A, Jackson MJ, McArdle A. Damage to developing mouse skeletal muscle myotubes in culture: protective effects of heat shock proteins. *J Physiol* 548: 837-846, (2003).

154. Magnusson G, Isbeg B, Karlberg KE, and Sylven C. Skeletal muscle strength and endurance in chronic congestive heartfailure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 73: 307–309, (1994).
155. Magnusson G, Gordon A, Kaijser L, Sylven C, Isberg B, and Karpakka J. High intensity knee extensor training in patients with chronic heart failure: major skeletal muscle improvement. *Eur Heart J* 17: 1048–1055, (1996).
156. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Collis J, Goodman C, Rankin S, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *J Appl Physiol* 88: 1565-1570, (2000).
157. Mancini DM, Ferraro N, Tuchler M, Chance B, Wilson JR. Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Am J Cardiol* 62: 1234-1240, (1988).
158. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 85: 1364-1373, (1992).
159. Mancini D, Henon D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 91: 320–329, (1995).
160. Manzerra P, Rush SJ, Brown IR. Tissue-specific differences in heat shock protein hsc70 and hsp70 in the control and hyperthermic rabbit. *J Cell Physiol* 170: 130-137, (1997).
161. Massie BM, Conway M, Yonge R. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 76: 1009-1019, (1987).

162. McArdle A, Jackson MJ: Exercise, oxidative stress and ageing. *J Anat* 197: 539-541, (2000).
163. McArdle A, Vasilaki A, Jackson M. Exercise and skeletal muscle ageing: cellular and molecular mechanisms. *Ageing Res* 1: 79-93, (2002).
164. McDuffee AT, Senisterra G, Huntley S, Lepock JR, Sekhar KR, Meredith MJ, Borrelli MJ, Morrow JD, Freeman ML. Proteins containing non-native disulfide bonds generated by oxidative stress can act as signals for the induction of the heat shock response. *J Cell Physiol* 171: 143-151, (1997).
165. McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson C, Bauer R, and MacDougall JD. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 76: 977–979, (1995).
166. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 25: 789-796, (1995).
167. Mc Murray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in cachectic patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 66: 356-358, (1991).
168. Mestral R, Dillmann WH. Heat shock proteins and protection against myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 27: 45-52, (1995).
169. Meyer K, Samek L, Schwaibold M. Physical responses to different mode of interval exercise in patients with chronic heart failure - application to exercise training. *Eur Heart J* 17: 1040–1047, (1996).
170. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heartfailure. *Am J Cardiol* 78: 1017–1022, (1996).

171. Meyer K, Gornandt L, Schwaibold M, et al. Predictors of response to exercise training in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 80: 56–60, (1997).
172. Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Haag-Wildi S, Holtkamp R, Leyk D, Schnellbacher K. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 83: 1537–1543, (1999).
173. Meyer K. Resistance exercise in chronic heart failure - landmark studies and implications for practice. *Clin Invest Med* 29: 166-169, (2006).
174. Meyer T, Kindermann M, Kindermann W. Exercise programmes for patients with chronic heart failure. *Sports Med* 34: 939-954, (2004).
175. Milne KJ, Noble EG. Exercise-induced elevation of HSP70 is intensity dependent. *J Appl Physiol* 93: 561-568, (2002).
176. Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL, Zuroske G, Murata G, Fukushima E, Cagle TG, Chick TW, Massie BM, Icenogle MV. Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 86: 751–758, (1990).
177. Minotti JR, Pillay P, Oka R. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J Appl Physiol* 75: 373-381, (1993).
178. Minotti JR, Pillay P, Oka R, Wells L, Christoph I, Massie BM. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J Appl Physiol* 75: 373–381, (1993).
179. Mitchell JH, Wildenthal K. Static (isometric) exercise and the heart: Physiological and clinical considerations, *Ann Rev Med* 24: 369-381, (1974).
180. Mitchell JH, Payne FC, Saltin B, Schibye B. The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. *J Physiol* 309: 45-54, (1980).

181. Miyagi K, Asanoi H, Ishisaza S. Importance of total leg muscle mass for exercise intolerance in chronic heart failure. *Jpn Heart J* 35: 15-26, (1994).
182. Morimoto RI. Cells in stress: Transcriptional activation of heat shock genes. *Science* 259: 1409-1410, (1993).
183. Morton JP, MacLaren DP, Cable NT, Bongers T, Griffiths RD, Campbell IT, Evans L, Kayani A, McArdle A, Drust B. Time course and differential responses of the major heat shock protein families in human skeletal muscle following acute nondamaging treadmill exercise. *J Appl Physiol* 101: 176-82, (2006).
184. Motsenbocker MA. Sensivity limitations encountered in enhanced horseradish peroxidase catalysed chemiluminescence. *J Biolum Chemilum* 2: 9-16, (1988).
185. Murlasits Z, Cutlip RG, Geronilla KB, Rao KM, Wonderlin WF, Alway SE. Resistance training increases heat shock protein levels in skeletal muscle of young and old rats. *Exp Gerontol* 41: 398-406, (2006).
186. Naito H, Powers SK, Demirel HA, Aoki J. Exercise training increases heat shock protein in skeletal muscles of old rats. *Med Sci Sports Exerc* 33: 729-734, (2001).
187. Nething K, Wang L, Liu Y, Lormes W, Steinacker JM. Blunted HSP70 response to acute exercise in well-trained skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 36: 318-325, (2004).
188. Nething K, Gampert L, Necker A, Liu Y, Steinacker JM. Influence of exercise on myogenic markers and stress proteins in ischemic human skeletal muscle. *Finn Sports and Exerc Med E-magazine – the international XVIII Puijo Symposium special issue*, (2005).
189. Neuffer PD, Hand GA, Shelton JM, Richardson JA, Benjamin IJ, Williams RS. Continuous contractile activity induces fiber specific expression of HSP70 in skeletal muscle. *Am J Physiol* 271: 1828-1837, (1996).

190. Nishi S, Taki W, Uemura Y, Higashi T, Kikuchi H, Kudoh H, Satoh M, Nagata K. Ischemic tolerance due to induction of HSP70 in a rat ischemic recirculation model. *Brain Res* 615: 218-288, (1993).
191. Noble EG, Ho R, Dzialoszynski T. Exercise is the primary factor associated with Hsp70 induction in muscle of treadmill running rats. *Acta Physiol (Oxf)* 187: 495-501, (2006).
192. Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H. Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart* 78: 437-43, (1997).
193. Oishi Y, Taniguchi K, Matsumoto H, Ishihara A, Ohira Y, Roy RR. Muscle type-specific response of HSP60, HSP72, and HSC73 during recovery after elevation of muscle temperature. *J Appl Physiol* 92: 1097-1103, (2002).
194. Oishi Y, Taniguchi K, Matsumoto H, Ishihara A, Ohira Y, Roy RR. Differential responses of HSPs to heat stress in slow and fast regions of rat gastrocnemius muscle. *Muscle Nerve* 28: 587-594, (2003).
195. Oishi Y, Taniguchi K, Matsumoto H, Kawano F, Ishihara A, Ohira Y. Upregulation of HSP72 in reloading rat soleus muscle after prolonged hindlimb unloading. *Jpn J Physiol* 53: 281-286, (2003).
196. Ookawara T, Suzuk K, Haga S, Ha S, Chung KS, Toshinai K, Hamaoka T, Katsumura T, Takemasa T, Mizuno M, Hitomi Y, Kizaki T, Suzuki K, Ohno H. Transcription regulation of gene expression in human skeletal muscle in response to endurance training. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 111: 41-54, (2002).
197. Paroo Z, Noble EG. Isoproterenol potentiates exercise-induction of HSP70 in cardiac and skeletal muscle. *Cell Stress Chaperones* 4: 199-204, (1999).
198. Paroo Z, Tiidus PM, Noble EG. Estrogen attenuates HSP72 expression in acutely exercised male rodents. *Eur J Appl Physiol* 80: 180-184, (1999).

199. Paroo Z, Dipchand ES, Noble EG. Estrogen attenuates postexercise HSP70 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol* 282: 245-251, (2002).
200. Paulsen G, Vissing K, Kalkhovde JM, Ugelstad I, Bayer ML, Kadi F, Schjerling P, Hallen J, Raastad T. Maximal eccentric exercise induces a rapid accumulation of small heat shock proteins on myofibrils and a delayed HSP70 response in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 23: 844-853, (2007).
201. Pette D, Staron RS. Mammalian skeletal muscle fiber type transition. *Int Rev Cytol* 170: 143-223, (1997).
202. Pette D. Training effects on the contractile apparatus. *Acta Physiol Scand* 162: 367-376, (1998).
203. Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, transitions. *Microsc Rec Tech* 50: 500-509, (2000).
204. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, and Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 93: 940-952, (1996).
205. Piepoli M, Capucci A. Exercise training in heart failure: effect on morbidity and mortality. *Int J Cardiol* 73: 3-6, (2000).
206. Piepoli M, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, Anker SD, Capucci A, Banasiak W, Ponikowski P. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation* 114: 126-34, (2006).
207. Piepoli M, Scott AC, Capucci A, Coats AJ. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 171: 295-303, (2001).

208. Plumier JCL, Ross BM, Currie RW, Angeliis CE, Kazlaris H, Kollias G, Pagoulatos GN. Transgenic mice expressing the human heat shock 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. *J Clin Invest* 95: 1854-1860, (1995).
209. Poso AR, Eklund-Uusitalo S, Hyyppa S, Pirila E. Induction of heat shock protein 72 mRNA in skeletal muscle by exercise and training. *Equine Vet J Suppl*: 214-218, (2002).
210. Pu CT, Johnson MT, Forman DE et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 90: 2341-2350, (2001).
211. Puntschart A, Vogt M, Widmer HR, Hoppeler H, Billeter R. HSP70 expression in human skeletal muscle after exercise. *Acta Physiol Scand* 157: 411-417, (1996).
212. Radaelli A, Coats AJ, Leuzzi S. Physical training enhances sympathetic and parasympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure. *Clin Sci* 91: 92-94, (1996).
213. Ramaglia V, Buck LT. Time-dependent expression of heat shock proteins 70 and 90 in tissues of the anoxic western painted turtle. *J Exp Biol* 207: 3775-3784, (2004).
214. Ramaglia V, Harapa GM, White N, Buck LT. Bacterial infection and tissue-specific HSP72, -73 and -90 expression in western painted turtles. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 138: 139-148, (2004).
215. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 12: 353-358, (1988).
216. Ryan AJ, Cisolfi CV, Moseley PL. Synthesis of 70k stress protein by human leukocytes – Effect of exercise in the heat. *J Appl Physiol* 70: 466-471, (1991).

217. Salo DC, Donovan CM, Davies KJ. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. *Free Radic Biol Med* 11: 239-246, (1991).
218. Samelman TR. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training. *Exp Physiol* 85: 92-102, (2000).
219. Samelman TR, Shiry LJ, Cameron DF. Endurance training increases the expression of mitochondrial and nuclear encoded cytochrome c oxidase subunits and heat shock proteins in rat skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 83: 22-27, (2000).
220. Samitz G, Derka L, Martos L. Krafttraining - Nun ein Thema im Rehabilitationskonzept ambulanter Herzgruppen. *Österr Z Phys Med Rehabil* 7: 176-177, (1997).
221. Scarpelli M, Belardinelli R, Tulli D. Quantitative analysis of changes occurring in muscle vastus lateralis in patients with heart failure after low-intensity training. *Anal Quant Cytol Histol* 21: 374-380, (1999).
222. Schaufelberger M, Eriksson BO, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle metabolism during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 76: 29-34, (1996).
223. Schiffiano S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev* 76: 371-423, (1996).
224. Shephard R. Exercise for patients with congestive heart failure. *Sports Med* 2: 75-92, (1997).
225. Servais S, Couturier K, Koubi H, Rouanet JL, Desplanches D, Sornay-Mayet MH, Sempore B, Lavoe JM, Favier R. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic Biol Med* 35: 24-32, (2003).

226. Sjöström M, Neglén P, Fridén J and Eklöf B. Human skeletal muscle metabolism and morphology after temporary incomplete ischemia. *Eur J Clin Invest* 12: 69-79, (1982).
227. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 98: 503-517, (1975).
228. Steinacker JM, Opitz-Gress A, Baur S, Lormes W, Sunder-Plassmann L, Liewald F, Lehmann M, Liu Y. Expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of patients with peripheral occlusive disease. *J Vasc Surg* 31: 443-449, (2000).
229. Steinacker JM, Liu Y. Stress proteins and applied exercise physiology. In *Exercise and Stress Response – The Role of stress Proteins*. CRC Press, Boca Raton: 211-230, (2002).
230. Stern DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 84: 2034-2039, (1991).
231. Storz G, Tartaglia LA, Ames BN. Transcriptional regulator of oxidative stress inducible genes: direct activation by oxidation. *Science* 243: 189-194, (1990).
232. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: Intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 77: 552–559, (1988).
233. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 78: 506–515, (1988).
234. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 79: 324-329, (1989).

235. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 80: 769-780, (1989).
236. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 81: 518-527, (1990).
237. Tanonaka K, Toga W, Takeo S. Induction of heat shock protein 70 in failing heart. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 123: 71-76, (2004).
238. Testa M, Ennezat PV, Vikstrom KL, Demopoulos L, Gentilucci M, Loperfido F, Fanelli R, Kitsis RN, Leinwand LA, LeJemtel TH. Modulation of vascular endothelial gene expression by physical training in patients with chronic heart failure. *Ital Heart J* 1: 426-430, (2000).
239. Thompson HS, Scordilis SP. Ubiquitin changes in human biceps muscle following exercise-induced damage. *Biochem Biophys Res Commun* 204: 1193-1198, (1994).
240. Thompson HS, Scordilis SP, Clarkson PM, Lohrer WA. A single bout of eccentric exercise increases HSP27 and HSC/HSP70 in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 171: 187-193, (2001).
241. Thomson HS, Clarkson PM, Scordilis SP. The repeated bout effect and heat shock proteins: intramuscular HSP27 and HSP70 expression following two bouts of eccentric exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 174: 47-56, (2002).
242. Thomson HS, Maynard EB, Morales ER, Scordilis SP. Exercise-induced HSP72, HSP70, and MAPK responses in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 178: 61-72, (2003).
243. Toth MJ, Matthews DE, Ades PA, Tischler MD, Van Buren P, Previs M, LeWinter MM. Skeletal muscle myofibrillar protein metabolism in heart failure: relationship to immune activation and functional capacity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: 685-692, (2005).

244. Tyni-Lenne R, Gordon A, Jensen-Urstad M. Aerobic training involving a minor muscle mass shows greater efficiency than training involving a major muscle mass in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 5: 300-307, (1999).
245. Tyni-Lenne R, Jansson E, Sylven C. Female-related skeletal muscle phenotype in patients with moderate chronic heart failure before and after dynamic exercise training. *Cardiovasc Res* 42: 99-103, (1999).
246. Ueno S, Yokoyama K, Okuno M, Wang RS, Fujioka Y, Kobayashi Y. Effects of static load on the weight and protein content in the leg muscles of the mouse: a simulation of prolonged standing in the workplace. *Ind Health* 42: 401-407, (2004).
247. Vasilaki A, Jackson MJ, McArdle A. Attenuated HSP70 response in skeletal muscle of aged rats following contractile activity. *Muscle Nerve* 25: 902-905, (2002).
248. Vasilaki A, Iwanejko LM, McArdle F, Broome CS, Jackson MJ, McArdle A. Skeletal muscles of aged male mice fail to adapt following contractile activity. *Biochem Soc Trans* 31: 455-456, (2003).
249. Vekris A, Aurange C, Moonen C, Mazurier F, de Verneuil H, Canioni P, Voisin P. Control of transgene expression using local hyperthermia in combination with a heat-sensitive promoter. *J Gene Med* 2: 89-96, (2000).
250. Venojarvi M, Kvist M, Jozsa L, Kalimo H, Hanninen O, Atalay M. Skeletal muscle HSP expression in response to immobilization and remobilization. *Int J Sports Med* 28: 281-286, (2007).
251. Ventura-Clapier R, Mettauer B, Bigard X. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovasc Res* 73: 10-18, (2007).

252. Verrill D, Ribisl PM. Resistive exercise training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 21: 347-383, (1996).
253. Vescovo G, Serafini F, Facchin L, Tenderini P, Carraro U, Dalla Libera L, Catani C, and Ambrosio G. Specific changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition in cardiac failure: differences compared with disuse atrophy as assessed on microbiopsies by high-resolution electrophoresis. *Heart* 76: 337– 343, (1996).
254. Vescovo G, Ceconi C, Bernocchi P. Skeletal muscle myosin heavy chain expression in rats with monocrotaline-induced cardiac hypertrophy and failure. Relation to blood flow and degree of muscle atrophy. *Cadiovasc Res* 39: 233-241, (1998).
255. Vescovo G, Dalla Libera L, Serafini F, Leprotti C, Facchin L, Volterani M, Ceconi C, Ambrosio GB. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure. *Circulation* 98: 1742-1749, (1998).
256. Vescovo G, Volterani M, Zennaro R, Sandri M, Ceconi C, Lorusso R, Ferrari R, Ambrosio GG, Dalla Libera L. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart* 84: 431-437, (2000).
257. Vescovo G, Ambrosio GB, Dalla Libera L. Apoptosis and changes in contractile protein pattern in the skeletal muscle in heart failure. *Acta Physiol Scand. Mar* 171: 305-310, (2001).
258. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med* 35: 1085-1103, (2005).
259. Volterani M, Clark AL, Ludman PF, Swan JW, Adamopoulos S, Piepoli M. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 15: 801-809, (1994).

260. Voss MR, Stallone JN, Li M, Cornelussen RN, Knuefermann P, Knowlton AA. Gender differences in the expression of heat shock proteins: the effect of estrogen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: 687-692, (2003).
261. Wada M, Härmäläinen N, Pette D. Isomyosin patterns of single type IIB, IID and IIA fibers from rabbit skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 16: 237-242, (1995).
262. Wagner M, Hermanns I, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Induction of stress proteins in human endothelial cells by heavy metal ions and heat shock. *Am J Physiol* 277: 1026-1033, (1999).
263. Wallen ES, Beuttner GR, Moseley PL. Oxidants differentially regulate the heat shock response. *Int J Hyperthermia* 13: 517-524, (1997).
264. Walsh RC, Koukoulas I, Garnham A, Moseley PL, Hargreaves M, Febbraio MA. Exercise increases serum HSP72 in humans. *Cell Stress Chaperones* 6: 386-393, (2001).
265. Wassermann K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 35: 236-43, (1973).
266. Wassermann K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Ann Rev Respir Dis* 129: 35-40, (1984).
267. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 55: 22-31, (1985).
268. Welch WJ. Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 72: 1063-1081, (1992).
269. Whelan SA, LE Hightower. Differential induction of glucose-related and heat shock proteins: effects of pH and sulfhydryl-reducing agents on chicken embryo cells. *J Cell Physiol* 125: 251-258, (1985).

270. Williams AD, Carey MF, Selig S, Hayes A, Krum H, Patterson J, Toia D, Hare DL. Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate - a randomized controlled trial. *J Card Fail* 13: 79-85, (2007).
271. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ. Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2007 Update. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 116: 572-584, (2007).
272. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22: 93-98, (1993).
273. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired flow to skeletal muscle. *Circulation* 69: 1079-1087, (1994).
274. Wilson JR. Exercise intolerance in heart failure: importance of skeletal muscle. *Circulation* 91: 559-561, (1995).
275. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: a conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 273: 59-65, (1995).
276. Wilson JR, Groves J, Rayos G. Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 94: 1567-1572, (1996).
277. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis* 49: 366-384, (2007).
278. Witte KK, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart* 92: 1425-1429, (2006).

279. Xu L, Zhao Y, Zhang Q, Li Y, Xu Y. Regulation of transgene expression in muscles by ultrasound-mediated hyperthermia. *Gene Ther* 11: 894-900, (2004).
280. Zelis R, Longhurst J, Capone RJ, Mason DT. A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 137-143, (1974).
281. Zhang Z, Ferraris JD, Brooks HL, Brisc I, Burg MB. Expression of osmotic stress-related genes in tissues of normal and hyposmotic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: 688-693, (2003).
282. Zheng Z, Yenari MA. The application of HSP70 as a target for gene therapy. *Front Biosci* 11: 699-707, (2006).
283. Zhi You Fang BM, Marwick TH. Congestive Heart Failure Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. *American Heart Journal* 145: 904-911, (2003).

7. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name : Vakur Kalem
Wohnort : Albert-Schweitzer-Strasse 12
95326 Kulmbach

Geburtstag : 24.02.1978
Geburtsort : Ulm
Familienstand : ledig
Nationalität : deutsch

Vater : Diplomingenieur Elektrotechnik und
Diplomwirtschaftsingenieur (FH)
Mutter : Mathematiklehrerin

Schulbildung

9.1984 – 7.1988 : Hans-Multscher Grundschule in Ulm
9.1988 – 7.1997 : Gymnasium Ulm-Wiblingen
7.1997 : Abitur

Zivildienst

9.1997 – 9.1998 : Fahrdienst beim Malteser Hilfsdienst in Neu-Ulm
in den Bereichen: Essen auf Rädern und Schulbus

Berufsausbildung

10.1998 : Beginn des Medizinstudiums an der Universität Ulm
8.2000 : Physikum in Ulm
8.2001 : 1.Staatsexamen in Ulm
8.2003 : 2.Staatsexamen in Ulm
10.2003 : Beginn des PJ mit dem 11. Semester im Klinikum Heidenheim
11.2004 : 3. Staatsexamen in Heidenheim

Famulaturen

2.2001 – 4.2001 : Sportmedizin, Uni-Klinik Ulm
9.2001 – 10.2001 : Unfallchirurgie, Uni-Klinik Ulm
2.2002 – 3.2002 : Orthopädie, RKU
3.2002 – 4.2002 : JRI, Orthopaedic Hospital Los Angeles

Beruf

16.03.05 – 30.06.07 : Weiterbildungsassistent in der chirurgischen Abteilung des
Klinikums Kirchheim-Nürtingen

Seit 01.07.07 : Weiterbildungsassistent in der orthopädisch/unfallchirurgischen
Abteilung des Klinikums Kulmbach

Fremdsprachenkenntnisse

Englisch und Türkisch in Wort und Schrift
Grundkenntnisse in Französisch

Computerkenntnisse

8. Danksagungen

Bei Herrn Prof. Dr. J.M. Steinacker bedanke ich mich für die Möglichkeit im Muskellabor der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin meine Doktorarbeit durchführen zu dürfen. Weiterhin für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung in Bezug auf die Planung, Durchführung und Diskussion.

Bei Herrn PD Dr. Yuefei Liu bedanke ich mich für seine tatkräftige Unterstützung im Labor sowie seine intensive wissenschaftliche Betreuung. Er war immer gerne bereit zu regen Diskussionen und stand mir bei technischen und methodischen Problemen zur Seite.

Frau Dr. Susanne Reißnecker danke ich für die Unterstützung bei der Organisation und Strukturierung der Arbeit.

Für die physiotherapeutische Assistenz bedanke ich mich bei Frau Mahall.

Meinen Mitdoktorantinnen Frau Stefanie Grötzinger und Frau Carolin Hrabak danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Den Patienten danke ich für ihre Mitarbeit und die Erlaubnis zur Entnahme der Muskelbiopsien.