

Schwerpunktthema: Mitochondriale Erkrankungen

medgen 2012 · 24:200–203
 DOI 10.1007/s11825-012-0345-9
 Online publiziert: 5. September 2012
 © Springer-Verlag 2012

J.A. Petersen¹ · M. Toigo^{2,3,4,5} · S. Frese^{1,2} · H.H. Jung^{1,4}

¹ Klinik für Neurologie, Unispital Zürich, Zürich

² Sportphysiologie, Institut für Bewegungswissenschaften, ETH Zürich

³ Institut für Physiologie, Universität Zürich

⁴ Zentrum für Integrative Humanphysiologie, Universität Zürich

⁵ exersciences, Zürich

Körperliches Training bei mitochondrialen Erkrankungen

Körperliches Training

Bei gesunden Menschen führt körperliches Training unter anderem zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit. Die Anpassungen der Leistungsfähigkeit sind spezifisch, d. h. sie hängen von der Art des Trainings ab. Vereinfacht lassen sich zwei Arten von Training unterscheiden: Krafttraining und Ausdauertraining. Beim Krafttraining erfolgt das Training bei relativ hoher kontraktile Kraft mit wenigen, eher langsam ausgeführten Kontraktionszyklen und ununterbrochener Spannungsdauer bis zur Ermüdung. Dies bewirkt eine umfassende Rekrutierung motorischer Einheiten, was zusammen mit der starken mechanischen Beanspruchung typischerweise zu einer Steigerung der myofibrillären Muskelproteinsyntheserate führt und auf Dauer in einer makroskopisch messbaren Steigerung von Muskelmasse und maximaler Muskelleistung (verstanden als Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit) resultiert [1]. Krafttraining hat typischerweise keine oder nur geringe Effekte auf die Kapillarisation oder die maximale Sauerstoffaufnahme (verstanden als Produkt aus Herzminutenvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz bzw. konvektiver und diffuser Kapazität; [1, 2, 3]).

Beim Ausdauertraining werden viele Kontraktionszyklen mit relativ niedriger kontraktile Kraft ausgeführt. Diese Trainingsform führt akut u. a. zu höhe-

rem Energiestress (definiert durch einen Anstieg in Verhältnis zwischen Adenosinmonophosphat, AMP, und Adenosintriphosphat, ATP) und auf Dauer in den trainierten Muskeln zu einer verbesserten Kapillarisation sowie zu einer Steigerung des Mitochondriengehalts. Dazu kommt es systemisch zu einer Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme [4, 5]. Ausdauertraining vermag im Allgemeinen die maximale kontraktile Muskelkraft sowie die Muskelmasse nicht zu beeinflussen. Beide Trainingsformen können die Ermüdungsresistenz bei submaximaler Leistung (Ausdauerkapazität) verbessern [5].

Körperliches Training gilt gerade bei den mitochondrialen Myopathien als einer der vielversprechendsten therapeutischen Ansätze, Effektivität und Sicherheit sind gut belegt. Zu berücksichtigen ist, dass Ausdauer- und Krafttraining unterschiedliche Wirkungen auf die Muskelstruktur und -funktion von Patienten mit mitochondrialer Myopathie haben können.

Krafttraining bei mitochondrialer Myopathie

Als therapeutischer Mechanismus des Krafttrainings bei mitochondrialen Myopathien gilt das *gene shifting*. Bei Patienten mit Mutationen in der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (mtDNA) liegt neben mutierter mtDNA immer ein Anteil Wildtyp-mtDNA

vor, das Verhältnis zwischen mutierter mtDNA und Wildtyp-mtDNA kann variieren (Heteroplasmie). Damit es zu einer pathologischen Gewebefunktion kommt, muss der Anteil mutierter mtDNA im Verhältnis zur Wildtyp-mtDNA einen bestimmten Schwellenwert überschreiten. Folglich wäre bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie ein therapeutischer Effekt zu erzielen, wenn dieser Quotient im Sinne eines *gene shifting* zugunsten der Wildtyp-mtDNA verschoben würde [6]. Dabei spielen Muskelvorläuferzellen, sogenannte Satellitenzellen (SZ), eine besondere Rolle. SZ sind mononukleäre myogene Stammzellen mit mitotischer Aktivität, dies im Unterschied zu Muskelfasern, die mehrkernig sind und keine Zellteilung mehr vollziehen können. Bei einigen Patienten mit muskelspezifischen mtDNA-Mutationen wurde in SZ nur ein sehr geringer, in adulten Skelettmuskelfasern dagegen ein hoher Anteil mutierter mtDNA nachgewiesen. Der Anteil mutierter mtDNA in Erythrozyten, Leukozyten, Blutplättchen, Fibroblasten etc. war bei diesen Patienten ebenfalls sehr gering. Daraus wurde gefolgert, dass in Zellpopulationen mit potenziell höherer mitotischer Aktivität (SZ etc.) ein genetischer Drift zu Gunsten der Wildtyp-mtDNA stattfindet, während in postmitotischen Skelettmuskelfasern die mutierte mtDNA akkumuliert. SZ sind normalerweise

se inaktiv, können aber beispielsweise durch Mikrotraumata infolge von Krafttraining aktiviert werden.

► **Bei Aktivierung proliferieren SZ, fusionieren mit den bestehenden Muskelfasern und tragen so entscheidend zur Muskelregeneration bei.**

Auch bei „normaler“, alltäglicher Muskelaktivität kommt es wahrscheinlich immer wieder zu muskulären Mikrotraumata, die mittels des sich während des ganzen Lebens erneuernden SZ-Pools regeneriert werden.

All dies hat die Überlegung zur Folge, dass mittels *gene shifting* durch Aktivierung von SZ bei Patienten mit mtDNS-Mutationen ein Wildtyp-mtDNS-Genotyp wiederhergestellt und so infolge Zunahme der transkriptionellen Kapazität die mitochondriale Funktion normalisieren könnte. Eine solche Aktivierung von Satellitenzellen wurde z. B. mit dem myotoxischen Lokalanästhetikum Bupivacain-Hydrochlorid [7] und mit Krafttraining [8] versucht.

Bupivacain-Hydrochlorid induziert Muskelnekrosen. Es wurde einer Patientin mit einer muskelspezifischen Punktmutation im tRNA^{Leu(CUN)}-Gen und konsekutivem COX(Cytochrom-C-Oxidase)-Defekt in den Oberschenkelmuskel appliziert. Vor Injektion waren 75% der Muskelfasern der Patientin COX-negativ und trugen einen hohen Anteil mutierter mtDNS. Nach Injektion waren alle regenerierenden Muskelfasern COX-positiv, und mutierte mtDNS war fast nicht mehr nachweisbar.

Die postulierte Wirkung des Krafttrainings bei Patienten mit mtDNS-Mutationen steht im Gegensatz zu jener beim Gesunden, wo Krafttraining primär die myofibrillären Proteine vermehrt, während Mitochondrien und Kapillaren im Wesentlichen unverändert bleiben. Bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien wurde Krafttraining unter der Vorstellung angewandt, dass es entweder Muskelfasernekrosen und/oder die Muskelfaserhypertrophie eine Rekrutierung des SZ-Pools bewirkt. In einer Studie mit einem einzelnen Patienten mit einer Punktmutation im tRNA^{Leu(CUN)}-Gen wurden bei Krafttraining eine Zunahme der Wild-

typ-mtDNS und eine Abnahme COX-negativer Fasern im Bizepsmuskel verzeichnet. In einer neueren Studie [9] wurde durch ein 12-wöchiges, progressiv gestaltetes, konzentrisch-exzentrisches Krafttraining der vorderen Oberschenkelmuskulatur eine Zunahme der Muskelkraft (1-Wiederholungsmaximum) bei gleichzeitiger Abnahme der COX-negativen Fasern sowie eine Zunahme der SZ bei acht Patienten mit großen mtDNS-Deletionen erreicht, wenngleich keine signifikante Abnahme des Anteils mutierter mtDNS beobachtet werden konnte. Die Autoren führten dies u. a. auf den Zeitpunkt der Entnahme der Muskelbiopsie (unmittelbar nach dem Trainingsprogramm), mangelnde Patientencompliance und einen submaximalen Krafteinsatz bei den exzentrischen Kontraktionen zurück, der möglicherweise nicht den gewünschten Effekt hatte. Sie spekulierten, dass erst supramaximales Krafttraining oder gar elektrische exzentrische Muskelstimulation zu einem maximalen *gene shifting* führen würde [9].

Ausdauertraining bei mitochondrialer Myopathie

Ausdauertraining regt die mitochondriale Biogenese an und wirkt der allgemeinen Dekonditionierung entgegen, zu der es bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie infolge der Inaktivität durch Belastungsintoleranz kommt [11]. Umgekehrt geht ein verminderter Mitochondriengehalt mit einer verringerten Kapazität der oxidativen Phosphorylierung einher, was die Belastungsintoleranz vergrößert und somit einen Circulus vitiosus in Gang setzt.

In vielen zu diesem Thema publizierten Studien wurde über einen definierten Zeitraum zwei- oder dreimal pro Woche ein Training am Fahrradergometer durchgeführt. Bei Patienten mit heteroplasmischen mtDNS-Erkrankungen kann Ausdauertraining die oxidative Kapazität [10, 11, 12], die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit und die Lebensqualität erhöhen [11].

Das dominierende Merkmal der gesteigerten oxidativen Kapazität nach Ausdauertraining bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie ist eine vergrößerte ar-

teriovenöse Sauerstoffdifferenz, die kennzeichnend ist für eine erhöhte Sauerstoffextraktion durch die arbeitenden Muskeln und teilweise auch durch die Zunahme des Mitochondriengehalts bedingt ist [11]. Der hauptsächliche physiologische Mechanismus der gestörten Muskelfunktion bei trainierenden Patienten mit mitochondrialer Myopathie ist gerade die Limitation, Sauerstoff aus dem Blut zu extrahieren, einhergehend mit einer abnorm tiefen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Der Kreislauf reagiert daher hyperdynamisch, d. h. das Herzminutenvolumen steigt bei Patienten stärker an als bei Gesunden.

Im Gegensatz zum Krafttraining verringerte sich der Anteil mutierter mtDNS beim Ausdauertraining nicht [11]. In einer Studie [10] stieg er durch herzfrequenzkontrolliertes Ausdauertraining bei Patienten mit verschiedensten mtDNA-Mutationen sogar an, weshalb Bedenken geäußert wurden, ob Ausdauertraining bei diesen Patienten sicher sei. In einer 2009 [13] veröffentlichten Studie wurde längerfristiges Training bei vier Patienten mit mtDNS-Mutationen bewertet: die oxidative Kapazität nahm nach drei Monaten moderaten Trainings zu und konnte sechs bis 12 Monate mittels Training von niedriger Intensität (drei Trainingseinheiten pro Woche von jeweils 30 Minuten Dauer auf einem Fahrradergometer bei 70% VO₂max) gehalten werden, ohne dass negative Effekte auftraten bzw. ein erhöhter Prozentsatz an mutierter mtDNS gefunden wurde. Die Autoren anderer Studien kamen zu ähnlichen Resultaten [11, 12, 14], weshalb Ausdauertraining bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie gemeinhin als sicher gilt [13].

Grundsätzlich wurden viele Studien, in denen die Auswirkung von Ausdauertraining auf mitochondriale Myopathien untersucht wurde, nicht randomisiert und mit kleinen Kohorten durchgeführt. Gemäß den Ergebnissen der bislang einzigen randomisierten klinischen Studie mit 18 Patienten können ein kombiniertes Rehabilitationsprogramm aus Ausdauer- und Krafttraining über 12 Wochen bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie neben

Muskelkraft (1-Wiederholungsmaximum), oxidativer Kapazität und Ausdauerleistung auch die Gehstrecke verbessern [14].

Medikamentöse Induktion mitochondrialer Regeneration

Der „peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator (PGC)-1 α “ ist ein transkriptioneller Koaktivator, der in Muskelzellen die mitochondriale Biogenese und viele andere Aspekte des oxidativen Stoffwechsels orchestriert. PGC-1 α wirkt zudem einem katabolen Proteinstoffwechsel entgegen und scheint viele, wenn nicht alle Adaptationsprozesse der Muskulatur an chronisches Ausdauertraining zu regulieren.

► Die medikamentöse Aktivierung von PGC-1 α könnte bei mitochondrialen Myopathien ein interessanter therapeutischer Ansatz sein.

Die Expression von PGC-1 α in Skelett- und Herzmuskelzellen kann durch Fibrat induziert werden. Bezafibrat beispielsweise kann die Aktivität der Komplexe I, III und IV erhöhen und dadurch Atmungskettendefizienzen im Mausmodell korrigieren, die Manifestation der mitochondrialen Myopathie hinauszögern und die Überlebenszeit verlängern. Derselbe Effekt konnte in einem Mausmodell nachgewiesen werden, indem die Induktion von PGC-1 α nicht durch Bezafibrat, sondern durch Ausdauertraining erfolgte [15]. Inwieweit – analog zum Ausdauertraining – medikamentöse Induktoren der mitochondrialen Biogenese beim Patienten mit mitochondrialer Myopathie wirken könnten, sollte Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

Körperliches Training bei neurodegenerativen Erkrankungen

Mitochondriale Dysfunktion und Muskelatrophie bei Patienten mit Huntington-Krankheit (HK) stehen im Zusammenhang mit einer veränderten Expression von PGC-1 α . Das Genexpression von PGC-1 α ist in der Muskulatur von HD-Patienten und HD-Mäusen

medgen 2012 · 24:200–203 DOI 10.1007/s11825-012-0345-9
© Springer-Verlag 2012

J.A. Petersen · M. Toigo · S. Frese · H.H. Jung

Körperliches Training bei mitochondrialen Erkrankungen

Zusammenfassung

Körperliches Training gilt bei mitochondrialen Myopathien als einer der vielversprechendsten therapeutischen Ansätze. Effektivität und Sicherheit sind bewiesen. Ausdauer- und Krafttraining haben unterschiedliche Wirkungen auf die Muskulatur von Patienten mit mitochondrialer Myopathie: Als therapeutischer Mechanismus des Krafttrainings gilt das so genannte „gene shifting“, die trainingsinduzierte Verschiebung des Anteils mutierter mitochondrialer DNS (mtDNS) zugunsten von Wildtyp-mtDNS durch Induktion muskulärer Satellitenzellen. Ausdauertraining regt die mitochondriale Biogenese an und hilft somit,

den Circulus vitiosus aus verringertem Mitochondriengehalt, verringerter Kapazität der oxidativen Phosphorylierung, Belastungstoleranz und daraus resultierender fortschreitender muskulärer Dekonditionierung zu durchbrechen. Die Effektivität und die Sicherheit medikamentöser Induktoren der mitochondrialen Biogenese – möglicherweise in Kombination mit Training – könnten Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

Schlüsselwörter

Myopathien · Gen-Shifting · Biogenese · Ausdauertraining · Krafttraining

Exercise in mitochondrial diseases

Abstract

Exercise is a promising therapeutical option for the treatment of mitochondrial myopathies. Its efficacy and safety have been proven in various studies. In patients with mitochondrial myopathy, resistance training and aerobic exercise training lead to widely diversified effects: resistance training is thought to normalize the mitochondrial DNA (mtDNA) genotype in mature myofibers by enhancing the incorporation of satellite cells and thereby increasing the ratio of wild-type to mutant mtDNA (“gene shifting”). Aerobic exercise

training induces mitochondrial biogenesis and helps breaking the vicious circle of low oxidative phosphorylation capacity, exercise intolerance, and progressive muscular deconditioning. Certain drugs act as inducers of mitochondrial biogenesis but their safety and efficacy in patients with mitochondrial myopathy have to be further investigated.

Keywords

Myopathies · Gene shifting · Biogenesis · Aerobic exercise · Resistance training

vermindert und korreliert mit der bekannten Muskelfaseratrophie sowie der mitochondrialen Dysfunktion bei HD-Patienten. Insofern könnte ein körperliches Training bei Patienten mit HD therapeutische Effekte erzielen. Darüber hinaus könnte ein körperliches Training auch als therapeutische Option bei zahlreichen anderen neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle spielen, in deren Pathogenese die mitochondriale Dysfunktion eine Rolle spielt, z. B. bei M. Alzheimer oder M. Parkinson [16].

Zusammenfassung, Ausblick

Patienten mit mitochondrialer Myopathie können insofern beraten werden, dass

eine alltägliche Teilnahme an Arbeit und Sport ihre Muskeln nicht schädigt und dass ein regelmäßiges körperliches Training in Form von Ausdauer- und Krafttraining möglicherweise einen positiven Effekt auf die Erkrankung hat. Klar definierte Trainingsprotokolle können aus den bisherigen Studien jedoch nicht abgeleitet werden.

In den letzten Jahren wurde in mehreren sportphysiologischen Studien gezeigt, dass hochintensives Intervalltraining (HIT) bei Gesunden PGC-1 α und die mitochondriale Biogenese der Skelettmuskulatur erhöhen kann. Ob HIT bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie die gleichen Effekte bewirkt wie beim Gesunden und ob HIT bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie sicher angewendet werden kann, ist zu untersuchen.

Ebenso bleibt offen, ob eine medikamentöse Einflussnahme auf die mitochondriale Regeneration, beispielsweise mit Fibraten, sicher und sinnvoll einsetzbar ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.H. Jung
Klinik für Neurologie, Unispital Zürich
Frauenklinikstr. 26, 8091 Zürich
Schweiz
hans.jung@usz.ch

Danksagung. Die Autoren danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Beitrags-Nr. 320030_135539).

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Tesch PA (1988) Skeletal muscle adaptations consequent to long-term heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 20:132–134
2. Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK et al (2002) Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol* 88:50–60
3. Gettman LR, Ayres JJ, Pollock ML, Jackson A (1978) The effect of circuit weight training on strength, cardiorespiratory function, and body composition of adult men. *Med Sci Sports* 10:171–176
4. Holloszy JO, Coyle EF (1984) Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 56:831–838
5. Hoppeler H, Howald H, Conley K et al (1985) Endurance training in humans: aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *J Appl Physiol* 59:320–327
6. Fu K, Hartlen R, Johns T et al (1996) A novel heteroplasmic tRNA^{Leu}(CUN) mtDNA point mutation in a sporadic patient with mitochondrial encephalomyopathy segregates rapidly in skeletal muscle and suggests an approach to therapy. *Hum Mol Genet* 5:1835–1840
7. Clark KM, Bindoff LA, Lightowlers RN et al (1997) Reversal of a mitochondrial DNA defect in human skeletal muscle. *Nat Genet* 16:222–224
8. Taivassalo T, Fu K, Johns T et al (1999) Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial myopathy. *Hum Mol Genet* 8:1047–1052
9. Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM et al (2008) Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain* 131:2832–2840
10. Taivassalo T, Shoubridge EA, Chen J et al (2001) Aerobic conditioning in patients with mitochondrial myopathies: physiological, biochemical, and genetic effects. *Ann Neurol* 50:133–141
11. Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW et al (2006) Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain* 129:3391–3401
12. Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB et al (2006) Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain* 129:3402–3412
13. Jeppesen TD, Duno M, Schwartz M et al (2009) Short- and long-term effects of endurance training in patients with mitochondrial myopathy. *Eur J Neurol* 16:1336–1339
14. Cejudo P, Bautista J, Montemayor T et al (2005) Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve* 32:342–350
15. Wenz T, Diaz F, Hernandez D, Moraes CT (2009) Endurance exercise is protective for mice with mitochondrial myopathy. *J Appl Physiol* 106:1712–1719
16. Lau YS, Patki G, Das-Panja K et al (2011) Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur J Neurosci* 33:1264–1274

Moderne Techniken/ Gendiagnostik

In den letzten Jahren haben rasante technologische Entwicklungen bei der Analyse des menschlichen Genoms stattgefunden. Diese Entwicklungen und der rasche Erkenntniszuwachs führen zu der berechtigten Hoffnung, dass künftige Behandlungsstrategien speziell auf die einzelne erkrankte Person zugeschnitten werden können. Für die personalisierte Medizin ist die Entdeckung eindeutiger prognostischer, prädiktiver und pharmakodynamischer Biomarker bezüglich einer fundierten therapeutischen Entscheidung unerlässlich. Das Leitthemenheft „Moderne Techniken/Gendiagnostik“ der Zeitschrift *Der Gynäkologe* gibt einen Einblick in die neuen technologischen Möglichkeiten und ihre heutigen wie künftigen Anwendung in der Frauenheilkunde. Lesen Sie mehr über den Einfluss der Techniken und der aus ihnen gewonnenen Erkenntnisse auf die gynäkologische Onkologie, Pränataldiagnostik und Embryonenanalyse in folgenden Beiträgen der Ausgabe 01/2012:

- Moderne Techniken der Gendiagnostik
- Gendiagnostik bei familiären Tumoren
- Tools des Pathologen zur Umsetzung genetischer Erkenntnisse
- Biobanken als wissenschaftliche Ressourcen. Die Biobank PopGen als Beispiel
- Indikation zur PID und erste Erfahrungen
- Erweiterung der Pränataldiagnostik durch genetische Erkenntnisse

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 35,- zzgl. Versandkosten bei:
Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

P.S. Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf www.springermedizin.de