

Hanna-Christiane Renk
Dr. med.

Morphologische und Molekulare Untersuchung des Muskelschwundes bei Patienten mit Tumorkachexie – Ansatz für eine anabole Krafttrainingsintervention

Geboren am 14.01.1982 in Nürnberg
Staatsexamen am 27.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Ralf Kinscherf

Hintergrund und Ziele: Patienten mit Tumorkachexie weisen neben einem massiven Fettgewebsverlust einen erheblichen Muskelschwund auf, der Prognose, Lebensqualität (QOL) der Patienten und Toleranz gegenüber Operation, Chemo- und Radiotherapie wesentlich beeinträchtigt. Ein wirksames Therapiekonzept zum Muskelaufbau dieser Patienten fehlt bisher. Ziel dieser Arbeit war es, bei Kachexiepatienten und gesunden Kontrollen

in einer Querschnittsanalyse

- 1) den Verlust an Masse und deren Funktionalität einer relevanten Muskelgruppe (Kniestrecker) exakt zu quantifizieren.
- 2) durch Biopsien (M. vastus lateralis, Subgruppen) leistungsbestimmende Faktoren der Morphologie der Skelettmuskulatur zu erfassen und Ihre Beziehung zu den funktionellen Parametern zu untersuchen.
- 3) in Biopsien die Expression wichtiger in der Literatur zu Tierversuchen genannter Kachexiefaktoren (UCP-3, MnSOD, Myostatin, HIF-1 α) durch Real time RT-PCR Analyse z.T. erstmals am Menschen zu evaluieren.

weiterhin in einer Längsschnittanalyse

- 4) eine anerkannt anabol wirksame Trainingsintervention an Gesunden speziell hinsichtlich ihrer Effekte auf Funktionalität und Muskelmorphologie sowie auf mögliche prokachektische und andere nachteilige Faktoren zu evaluieren.
- 5) diese Trainingsintervention parallel hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und ihres Effekts auf Masse und deren Funktionalität einer relevanten Muskelgruppe (Kniestrecker) an mobilen Kachexiepatienten (ohne zweite Biopsie) zu prüfen.

(A) Studienpopulation und Design: Es wurden Patienten mit Tumorkachexie (n=11, Gewichtsverlust>10%) mit gesunden Probanden (n=14, altersgematcht und geschlechtsbalanciert) hinsichtlich ihrer Muskelmasse (Körperzusammensetzung, Muskelquerschnitt), Biopsieparameter (*Querschnittsanalyse*), Funktionalität (Kraft, aerobe Kapazität) und hinsichtlich der für Kachexie relevanten Parameter (Muskelmorphologie, PCR) verglichen. Innerhalb jeder dieser Gruppen wurde eine Trainingsintervention in Kombination mit einer randomisierten Placebo-kontrollierten Interventionsstudie (NAC 1,8g/d bzw Placebo) durchgeführt (*Längsschnittanalyse*; bei gesunden Probanden n=12). Die 8-wöchige Trainingsintervention umfasste 16 Sitzungen mit isokinetischen und isometrischen Maximalkraftmessungen und einem rein isokinetischen Trainingsteil.

(B) Methoden: Die Muskelmasse wurde mittels Magnetresonanztomographie (maximaler Muskelquerschnitt des M. quadriceps femoris (CSA_{max}) in T1-Wichtung, Bildanalyseprogramm PACS) und Bioimpedanzanalyse (BIA) quantifiziert. Die Kraftanalyse der Kniestrecker wurde durch isokinetische und isometrische Maximalkraftmessung (max. Drehmoment) an einem state-of-the-art Dynamometer durchgeführt. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde mittels

Spiroergometrie (breath by breath Auswertung) bestimmt. Die Muskelmorphologie wurde anhand von Muskelbiopsien des M. vastus lateralis durch ATPase Färbung (Fasertypisierung) und Immunhistochemie (Gefäßanfärbung) sowie durch Real-time RT-PCR wichtiger möglicher prokachektischer Faktoren (UCP-3, MnSOD, Myostatin, HIF-1 α) analysiert.

(C) Ergebnisse: Querschnittsanalyse:

ad 1) Tumorkachexiepatienten hatten im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant um 28% erniedrigte Körperzellmasse (BCM, Maß für die Gesamtmuskelmasse des Körpers), sowie eine um 28% signifikant kleinere Querschnittsfläche des M. quadriceps femoris (CSA_{max}). Funktionell entspricht dem eine um 17% (isometrisch) bzw. 23% (isokinetisch) verminderte Kraft des Kniestreckers. Die absolute sowie die auf das Körpergewicht oder die Gesamtmuskelmasse (BCM) bezogene VO₂max und die bei der Spiroergometrie erreichte Wattzahl waren im Vergleich zu den gesunden Probanden ebenfalls signifikant erniedrigt (35% bzw. 29%).

ad 2) Bei Kachexiepatienten fand sich eine um 29% signifikant verminderte mittlere Muskelfasergröße, die bei Einzelanalyse auch bei Fasertyp I signifikant vermindert war. Damit einhergehend war die Gesamtfaserzahl/mm² signifikant erhöht. Da sich die Gesamtfaserzahl/CSA in den beiden gematchten Kollektiven nicht signifikant unterschied, wurden Faseruntergänge (z.B. Apoptose) ausgeschlossen. Die Größe aller Fasertypen korrelierte signifikant positiv mit dem isokinetischen und isometrischen Kraftniveau. Kachexiepatienten zeigten zudem eine signifikant verminderte Kapillarversorgung der Muskulatur (Kapillarkontakte pro Muskelfaser (CC) und Kapillanzahl/Muskelfaserzahl (C:F ratio)), die mit der aeroben Kapazität (VO₂max) signifikant positiv korrelierte.

ad 3) Bezüglich der mRNA Expressionsraten der für Muskelschwund, Kapillarisation und oxidativen Stress relevanten Parameter (Myostatin, HIF-1 α , UCP-3 und MnSOD) konnten wir keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen, wobei Fehler zweiter Ordnung nicht auszuschließen sind.

Längsschnittanalyse:

ad 4) Im Kontrollkollektiv konnte der auf die Muskelmasse bezogene Kraftzuwachs durch die Trainingsintervention signifikant gesteigert werden. Der absolute Kraftzuwachs lag bei 11% bis 24%. Weiterhin konnte eine Größenzunahme der Muskelfasern durch Training (Typ IIX signifikant) und dadurch einen signifikanten Abfall der Gesamtfaserzahl/mm² festgestellt werden. Im Gegensatz zum Anteil an Typ I Faserfläche nahm der Faserflächenteil der Typ IIA und IIX Fasern aufgrund des Trainings zu. VO₂max, Kapillarisation und die Größe der Typ I Muskelfasern nahmen tendenziell ab. Die Expression der untersuchten Gene war vor und nach der Trainingsintervention ähnlich. Wir fanden hingegen eine signifikant positive Korrelation zwischen der mRNA Expressionsrate von Myostatin mit der isometrischen bzw. isokinetischen Maximalkraft vor dem Training, sowie eine signifikant negative Korrelation zwischen Kraftzuwachs und Myostatinexpressionsrate am Ende des Trainings.

ad 5) Bei Kachexiepatienten führte die Trainingsintervention ebenfalls zu einer Kraftsteigerung (bis zu 27%), die der der gesunden Probanden entsprach (bis zu 24%). Die Intervention wurde von Kachexiepatienten toleriert und war methodisch gut durchführbar.

(D) Schlussfolgerung: Unsere Studie an mobilen, ambulanten Tumorpatienten und einem gesunden, gleichaltrigen Kontrollkollektiv konnte erstmals durch parallele funktionelle und muskelbiopsische Analysen an einer lokomotorisch besonders relevanten Muskelgruppe (Kniestrecker) zeigen, dass:

- der Muskelschwund bei Kachexiepatienten überproportional am Gewichtsverlust beteiligt ist.

- die funktionellen Einschränkungen (geringe muskuläre Kraft und aerobe Kapazität) weitgehend durch morphologische Muskelveränderungen (Faseratrophie, -übergänge und verminderte Kapillarisation) erklärt werden können.
- dass der Muskelschwund bei Kachexie dieser Ausprägung (unter Vorbehalt eines Fehlers zweiter Ordnung) offenbar nicht (mehr) mit Veränderungen der Expression von Myostatin, UCP-3, HIF-1 α und MnSOD einhergeht.
- dass ein anaboles isokinetisches Krafttraining bei 75% der Maximalkraft das Kraftniveau von Kachexiepatienten auf das Niveau gesunder, untrainierter Probanden anheben und eine Kraftsteigerungsrate in gleichem Maße wie bei gesunden Probanden bewirken kann.

Diese Arbeit zeigt die makro- und mikroskopische Basis für den massiven Verlust an Muskelmasse und -funktion bei Tumorkachexiepatienten. Krafttraining könnte einen effektiven Ansatz bieten, dem Muskelschwund entgegenzuwirken und katabole, proteolytische Abbauprozess der Muskulatur kachektischer Tumorpatienten durch Training positiv zu beeinflussen. Diese Intervention sollte als unterstützende Therapieoption weiter hinsichtlich Trainingsintensität und -modalität geprüft werden, um Mobilität, Lebensqualität und möglicherweise Mortalität optimal zu beeinflussen.