

Ulrich Brodeßer FSHD Preis 2023

Kohlenhydratstoffwechsel im Muskel bei FSHD

Dr. med. Michael Boschmann

Experimental & Clinical Research Center,

Clinical Research Unit

Lindenberger Weg 80

13125 BERLIN

Schon vor einigen Jahren wurde gezeigt, dass Patienten mit Facio-Scapulo-Humeraler Dystrophie (FSHD) Veränderungen im Energiestoffwechsel des Skelettmuskels haben. Spezielle Untersuchungen an Muskelfasern aus Muskelbiopsien ergaben, dass offensichtlich die Energiebereitstellung durch die Mitochondrien, den Kraftwerken der Zellen, gestört ist. Dadurch steht nicht ausreichend ATP, dem wichtigsten Energieträger in unserem Körper, zur Verfügung, um eine volle Leistungsfähigkeit des Muskels zu gewährleisten. Klinische *in situ* Untersuchungen an Patienten gab es dagegen kaum. Solche Untersuchungen könnten allerdings einen Einblick geben, welche Auswirkungen solche Störungen nicht nur auf den Muskel-, sondern auch auf den Gesamtstoffwechsel bei FSHD sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Aktivität haben.

Wir prüften daher, inwieweit die mitochondrialen Funktionen in den Muskeln der FSHD-Patienten / -Patientinnen tatsächlich gestört sind und welche Auswirkungen diese auf den Stoffwechsel haben.

Dazu verwendeten wir ein gut etabliertes Untersuchungsprotokoll, das speziell den Kohlenhydratstoffwechsel adressiert. Dieses Protokoll basiert auf dem klassischen oralen Glucose-Toleranz-Test, wie er bei Verdacht auf Diabetes mellitus angewendet wird. Dabei wird die Antwort des Körpers auf eine Glucose-Belastung von 75 g untersucht. Normalerweise schaut man dabei auf die Veränderungen der Glucose- und Insulin-Spiegel im Blut. Wir untersuchten allerdings zusätzlich, wie die Glucose umgesetzt wird, einmal systemisch im Gesamtorganismus, andererseits lokal im Muskel. Die Untersuchungen wurden in Ruhe sowie unter definierter, moderater Bewegungsaktivität durchgeführt.

Für die Untersuchungen am Gesamtorganismus nutzten wir die indirekte Kalorimetrie. Dabei wird im Ruhe-Nüchtern-Zustand und nach Glucose-Gabe der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidproduktion über eine Atemgasanalyse ermittelt. Aus diesen Daten lässt sich nicht nur der Energie- sondern auch der Kohlenhydrat- und Fettumsatz ermitteln. Die Untersuchungen können in Ruhe mit einem so genannten Canopy-System, unter Bewegungsaktivität in einer Stoffwechselkammer durchgeführt werden.

Für die lokalen Untersuchungen im Muskel nutzten wir die Mikrodialyse. Das ist ein minimal-invasives Verfahren bei dem eine sehr feine, doppel-lumige Sonde (Außendurchmesser ca. 1 mm) direkt im Fettgewebe bzw. Muskel (Oberschenkel, M.

quadriceps femoris, *vastus lateralis*) unter lokaler Betäubung platziert wird. Die Sonde selbst ist doppel-lumig und wird mit einer Ringer-Lösung perfundiert. Die Außenmembran dieser Sonde ist semipermeabel, so dass eine Vielzahl von Molekülen entsprechend des Konzentrationsgefälles aus dem Gewebe in der Perfusionsmedium treten kann, welches dadurch zum Dialysat wird. Aus diesem Dialysat lassen sich dann so genannte Marker-Metabolite bestimmen, die eine Auskunft über Veränderungen in bestimmten Stoffwechselwegen geben.

In dem Studienteil unter Ruhebedingungen untersuchten wir 13 Männer (Alter 37 ± 12 Jahre, Größe $1,79 \pm 0,10$ m, Gewicht $75,4 \pm 12,9$ kg, BMI $23,6 \pm 3,7$ kg/m²) und 9 Frauen (Alter 48 ± 16 Jahre, Größe $1,67 \pm 0,05$ m, Gewicht $75,6 \pm 12,8$ kg, BMI $27,9 \pm 4,9$ kg/m²). Die Frauen waren damit etwas älter und hatten einen höheren Body Mass Index (BMI). FSHD tritt bei den Männern generell früher auf und verläuft i.d.R. auch schwerer als bei den Frauen.

In dem Studienteil unter Bewegungsaktivität untersuchten wir 11 Männer (Alter 48 ± 14 Jahre, Größe $1,79 \pm 0,06$ m, Gewicht $83,1 \pm 9,5$ kg, BMI $26,1 \pm 3,2$ kg/m²) und 7 Frauen (Alter 41 ± 16 Jahre, Größe $1,69 \pm 0,06$ m, Gewicht $61,9 \pm 6,8$ kg, BMI $21,7 \pm 3,2$ kg/m²).

Parallel zu den Patienten/innen wurden gesunde Männer und Frauen mit vergleichbaren anthropometrischen Daten in die Studie als Kontrollgruppe eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten folgendes:

Unter Ruhebedingungen

Die Männer wiesen einen vergleichsweise niedrigeren Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU) gegenüber den Kontrollen auf, nicht jedoch die Frauen. Der RNU ist der auch so genannte Erhaltungsumsatz, d.h., der Energiebedarf für die Aufrechterhaltung aller wichtigen Körperfunktionen in Ruhe. Dieser ist u. a. auch abhängig von der sog. fettfreien Masse, wozu auch die Muskeln gehören. Diese war bei den Männern deutlich erniedrigt. Nach Glucose-Gabe stieg der Energieumsatz erwartungsgemäß an. Das ist die so genannte nahrungs-induzierte Thermogenese – die Energie, die verbraucht wird für Verdauung, Resorption, Transport und Speicherung der Nährstoffe. Dieser Anstieg war bei den Männern vergleichbar gegenüber den Kontrollen, bei den Frauen signifikant niedriger. Die aufgenommenen Kohlenhydrate (Glucose) wurden insgesamt bei den Männern etwas besser, bei den Frauen etwas schlechter umgesetzt als bei den Kontrollen.

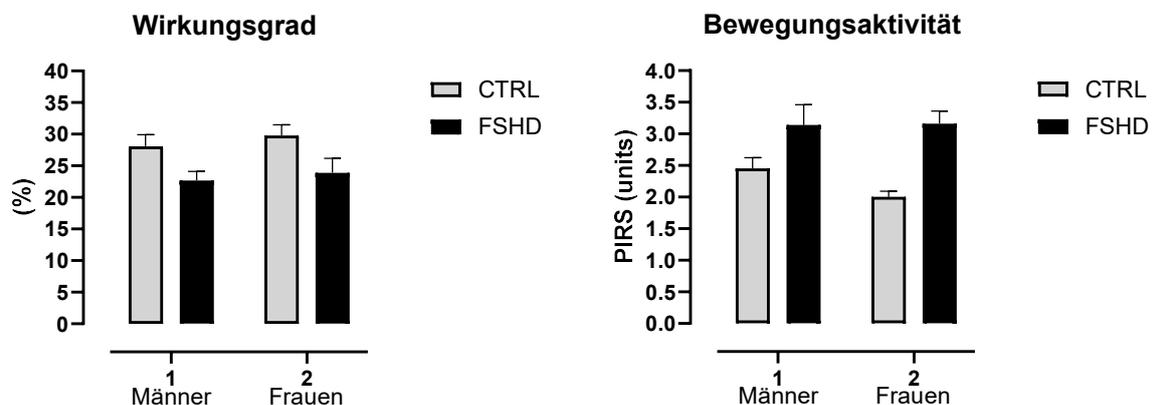
Im Muskel waren die Anstiege der Glucose-Spiegel nach Glucose-Gabe sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen vergleichbar gegenüber den Kontrollen. Die Glucose kann im Muskel entweder anaerob (verminderte Sauerstoffversorgung) oder aerob (adäquate Sauerstoffversorgung) umgesetzt werden. Bei der anaeroben Verwertung entsteht deutlich weniger Energie als bei der aeroben. Ein Marker für den anaeroben Weg ist die Milchsäure – Lactat, ein Marker für den aeroben Weg ist die Brenztraubensäure – Pyruvat. Das Lactat / Pyruvat – Verhältnis sagt etwas darüber aus, wie gut die Mitochondrien im Muskel funktionieren. Ist das Verhältnis hoch, dann eher schlecht; ist es niedrig, dann eher gut. Interessanterweise war das Lactat /

Pyruvat -Verhältnis bei den FSHD-Männern schon in Ruhe deutlich höher als bei den Kontrollen. Nach Glucose-Gabe fiel dieses Verhältnis erwartungsgemäß ab, bei den FSHD-Männern jedoch langsamer als bei den Kontrollen. Dieses ist ein deutlicher Hinweis auf eine schon in Ruhe gestörte mitochondriale Funktion bei den FSHD-Männern. Bei den FSHD-Frauen konnte dieses nicht beobachtet werden.

Unter definierter, moderater Bewegungsaktivität

In diesem Studienteil untersuchten wir, inwieweit der Energie- sowie Kohlenhydrat- und Fettumsatz unter moderater körperlicher Belastung verändert ist. Dafür nutzen wir unsere Stoffwechselkammer. Während der Aktivitätsphase sollten die Patienten / innen / Probanden / innen 1 Stunde Fahrrad fahren bei einer geforderten Leistung von 0,5 W pro kg Körpergewicht. Zuvor erhielten alle wiederum 75 g Glucose. Die meisten Patienten/Patientinnen zeigten eine moderat beeinträchtigte Mobilität.

Unter Bewegungsaktivität war der Energieumsatz etwas höher in der FSHD- vs. der Kontroll-Gruppe, sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern. Damit war der Wirkungsgrad der Muskulatur in der FSHD-Gruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe, d.h., die FSHD-Männer und -Frauen benötigten zusätzliche Energie, um die geforderte Leistung zu erbringen (Abb. links). Das erreichten die FSHD-Männer und -Frauen indem sie zusätzlich zu den Beinmuskeln Hilfsmuskeln des Oberkörpers einsetzten (Abb. rechts). Das ergaben die Messungen von Infrarotsensoren über die die Bewegungsaktivität unabhängig vom Energiestoffwechsel aufgezeichnet werden kann (engl. passive infrared sensors, PIRS). Sie sind ähnlich wie Bewegungsmelder aufgebaut.



Im Kohlenhydrat- und Fettumsatz fanden wir jedoch deutliche Unterschiede. Diese werden sichtbar in den Veränderungen des Verhältnisses aus gebildetem CO₂ und verbrauchtem O₂, der sog. *respiratory exchange ratio* (RER, VCO₂/VO₂). Eine RER von 1,00 bedeutet 100 %-ige Kohlenhydratoxidation, eine RER von 0,70 bedeutet 100 %-ige Fettoxidation. Das erklärt sich aus der Stöchiometrie des oxidativen Abbaus dieser Substrate.

Die Kontroll-Männer und -Frauen erreichten unter Bewegung ein Plateau der RER, wobei Männer mehr Kohlenhydrate umsetzen als Frauen (keine Abbildung).

Die FSHD-Männer zeigten initial eine erhöhte Kohlenhydratoxidation, allerdings gefolgt von einem starken Abfall. Parallel dazu stieg die Fettoxidation stark an, bei einigen Patienten sogar verbunden mit der Entwicklung einer Ketose ($RER < 0,70$). Die Kohlenhydratoxidation ist bei den FSHD-Männern unter Bewegung offensichtlich noch stärker beeinträchtigt als in Ruhe. Die FSHD-Frauen zeigten nicht diese Veränderungen. Allerdings gab es bei den FSHD-Männern und -Frauen auch große individuelle Unterschiede.

Insgesamt konnten wir in dieser aufwendigen Studie zeigen, dass in der Tat FSHD mit schweren Stoffwechselstörungen, speziell im Muskel, einhergeht, verursacht durch eine mitochondriale Dysfunktion, die bei den Männern wohl ausgeprägter ist als bei den Frauen. Speziell der oxidative Kohlenhydratstoffwechsel ist betroffen, was bei einigen FSHD-Männern zu einer ketotischen Stoffwechsellaage unter Bewegungsaktivität führt. Inwieweit spezielle Ernährungs- bzw. Bewegungsprogramme zu einer symptomatischen Besserung bei diesen Patienten führen können, soll in nachfolgenden Studien untersucht werden.

Wir danken hier speziell den FSHD-Patienten und -Patientinnen, die unter teilweise großem Aufwand an dieser Studie teilnahmen.