

Aus der Abteilung für Kardiologie des Zentrums für Innere Medizin

Universitätsmedizin Rostock

Leiter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

**Akute Effekte einer hochintensiven Intervallbelastung auf  
kardiales Troponin T und echokardiographische Parameter  
im Vergleich zu einer moderaten Dauerbelastung beim Laufen**



Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Antina Elisa Neugebauern

geboren am 17.07.1988 in Marburg

Rostock, Mai 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Ince,  
Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Stoll,  
Institut für Präventivmedizin, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Felix,  
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Greifswald

Datum der Einreichung: 17.05.2017

Datum der Verteidigung: 08.05.2018

*„Inmitten der Schwierigkeiten liegt die Möglichkeit.“  
(Albert Einstein)*

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungen.....	IX
1 Einleitung.....	1
2 Theoretische Grundlagen.....	4
2.1 Moderate intensity continuous training (MICT).....	4
2.2 High intensity interval training (HIIT).....	4
2.3 Anpassungen des Herzens durch Sport.....	7
2.3.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen.....	7
2.3.1.1 Veränderungen in der Echokardiographie.....	7
2.3.1.2 Arbeitsweise.....	8
2.3.1.3 Rückbildung.....	9
2.3.1.4 Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG).....	9
2.3.2 Wissenschaftlicher Kontext.....	10
2.4 Echokardiographie.....	12
2.5 Parameter der Echokardiographie.....	14
2.5.1 Linker Ventrikel.....	14
2.5.2 Linker Ventrikel – Größenbeurteilung.....	14
2.5.2.1 Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD) und Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD).....	14
2.5.3 Linker Ventrikel – systolische Funktion.....	15
2.5.3.1 Ejektionsfraktion (EF).....	16
2.5.3.2 Fractional shortening (FS).....	17
2.5.4 Linker Ventrikel – diastolische Funktion.....	17
2.5.4.1 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP).....	17
2.5.4.2 E (cm/sec), E' (cm/sec), E/E'.....	18
2.5.5 Rechter Ventrikel.....	21
2.5.6 Rechter Ventrikel - Größenbeurteilung.....	21
2.5.6.1 Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter (RVEDD).....	21
2.5.7 Rechter Ventrikel – systolische Funktion.....	22
2.5.7.1 Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).....	22
2.5.7.2 Tricuspid annular systolic velocity (TASV).....	22
2.5.8 Maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (AO $V_{\max}$ ).....	23
2.5.9 Maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe (PK $V_{\max}$ ).....	24
2.5.10 Pulmonalartiieller Druck (PA-Druck).....	25
2.6 Kardiale Seromarker.....	27

2.7	Zielstellung und Arbeitshypothesen .....	31
3	Material und Methoden .....	32
3.1	Einschlusskriterien .....	32
3.2	Stichprobe.....	32
3.3	Studiendesign .....	33
3.4	Ablauf.....	34
3.4.1	Fragebögen.....	34
3.4.2	Cooper-Test .....	34
3.4.3	Baseline-Echokardiographie .....	35
3.4.4	Interventionstag.....	35
3.5	Messmethoden.....	36
3.5.1	Herzfrequenz.....	36
3.5.2	Borg-Skala .....	36
3.5.3	Laktat .....	36
3.5.4	Seromarker .....	36
3.5.5	Echokardiographie, EKG, Blutdruck .....	37
3.6	Statistische Methoden.....	39
4	Ergebnisse .....	40
4.1	Leistungsfähigkeit .....	40
4.1.1	Laufleistung im Cooper-Test.....	40
4.2	Belastungsparameter .....	40
4.2.1	HF <sub>peak</sub> im Cooper-Test.....	40
4.2.2	Relative Herzfrequenz, Laktatkonzentration und subjektives Belastungsempfinden..	40
4.3	Seromarker .....	41
4.3.1	cTnT .....	41
4.3.2	Gesamt-CK.....	42
4.3.3	CK-MB.....	43
4.3.4	%CK-MB .....	44
4.4	Echokardiographie.....	45
5	Diskussion.....	47
5.1	Seromarker .....	47
5.2	Echokardiographie.....	51
5.3	Zusammenfassung .....	54
5.4	Limitierende Faktoren .....	55
5.5	Fazit, Perspektive und Ausblick .....	56
6	Literatur.....	58
7	Thesen .....	64
8	Selbstständigkeitserklärung .....	65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf einer Herzfrequenzkurve während hoch intensivem Intervalltraining .....	5
Abbildung 2: Ausmessung des LVESD .....	14
Abbildung 3: Ausmessung des LVEDD.....	15
Abbildung 4: Darstellung regionaler Kinetikstörungen. A = Normokinesie; B = Hypokinesie; C = Akinesie; D = Dyskinesie. In Anlehnung an (Bartel et al. 2006).....	15
Abbildung 5: 17-Segment-Modell. In Anlehnung an (Bartel et al. 2006) .....	16
Abbildung 6: Bestimmung der EF mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson.....	17
Abbildung 7: Positionierung des PW-Dopplers auf Höhe der Mitralklappenspitze. In Anlehnung an (Mereles D 2014b) .....	18
Abbildung 8: Spektraldarstellung der E-, und A-Welle mit PW-Doppler.....	19
Abbildung 9: Positionierung des TDI-PW-Dopplers auf Höhe des lateralen Mitralklappenannulus. In Anlehnung an (Mereles D 2014b).....	19
Abbildung 10: Spektraldarstellung der antegraden S-Welle sowie retrograden E'-, und A'-Welle ..	20
Abbildung 11: Ausmessung des RVEDD.....	21
Abbildung 12: Bestimmung der TAPSE .....	22
Abbildung 13: Bestimmung der TASV .....	23
Abbildung 14: Bestimmung der AO $V_{\max}$ , CW-Spektrum über der Aortenklappe .....	24
Abbildung 15: Bestimmung der PK $V_{\max}$ , CW-Spektrum über der Pulmonalklappe .....	24
Abbildung 16: Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe. In Anlehnung an (Mereles D 2014a).....	25
Abbildung 17: Spektraldarstellung der Trikuspidalinsuffizienz .....	26
Abbildung 18: Bestimmung der maximalen und diastolischen Spitzengeschwindigkeit der Pulmonalisinsuffizienz. In Anlehnung an (Mereles D 2014a) .....	27
Abbildung 19: Spektraldarstellung der Pulmonalisinsuffizienz .....	27
Abbildung 20: Charakteristika der Herzenzyme. In Anlehnung an (Störk et al. 1998).....	28
Abbildung 21: Kinetik der Herzenzyme nach akutem Myokardinfarkt. In Anlehnung an (Störk et al. 1998) .....	28
Abbildung 22: Design der Crossover-Studie (N=13) .....	33
Abbildung 23: Proband während der Cooper-Test-Phase .....	34

Abbildung 24: Proband während der Interventionsphase .....	35
Abbildung 25: General Electrics Vivid 7 Dimension ultrasound system .....	38
Abbildung 26: Aufzeichnung des Ruhe-EKGs .....	38
Abbildung 27: Box-Plot zur Konzentration des cTnT vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; *p = < 0.05, **p < 0.01, N = 13, gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation) .....	42
Abbildung 28: Box-Plot zur Konzentration der Gesamt-CK vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; *p = < 0.05, **p < 0.01, N = 13, gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation) .....	43
Abbildung 29: Box-Plot zur Konzentration der CK-MB vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; *p = < 0.05, N = 13, gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation) .....	44
Abbildung 30: Box-Plot zur %CK-MB vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; *p = < 0.05, N = 13, gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation) .....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Absolute und relative HF, Blutlaktat und subjektives Belastungsempfinden während der unterschiedlichen Trainingsinterventionen (N = 13) .....	41
Tabelle 2: Echokardiographische Parameter in der Voruntersuchung (Pre) und deren Veränderung 30 Minuten nach (Post) HIIT bzw. MICT unter Berücksichtigung der Untersuchungs-HF als möglicher Confounder im Rahmen der ANCOVA; MW $\pm$ SD und die Signifikanz des Unterschiedes zwischen HIIT und MICT sowie Pre und HIIT bzw. MICT. ....	46



## Abkürzungen

ACSM	American College of Sports Medicine
AO $V_{\max}$	Maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
ASE	American Society of Echocardiography
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase (Muscle-Brain Type CK)
cm	Zentimeter
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
CW-Doppler	continuous wave-Doppler
d.h.	das heisst
E	Geschwindigkeit des frühdiastolischen passiven Mitralklappen-Einstromprofils
E'	frühdiastolische Mitralklappenring-Geschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FS	fractional shortening
et al.	et alia (lat.: und andere)
g	Gramm
HF	Herzfrequenz
HF <sub>max</sub>	maximale Herzfrequenz
HF <sub>peak</sub>	Spitzenherzfrequenz
HIIT	high intensity interval training
HRV	Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability)
IFCC	International Federation for Clinical Chemistry
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm

km	Kilometer
l	Liter
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MICT	moderate intensity continuous training
ml	Milliliter
mLAP	linksatrialer Mitteldruck
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales Fragment von proBNP
p	Signifikanzwert
PA-Druck	pulmonaler arterieller Druck
PA <sub>dias</sub>	diastolischer pulmonaler arterieller Druck
PA <sub>mean</sub>	mittlerer pulmonaler arterieller Druck
PA <sub>sys</sub>	systolischer pulmonaler arterieller Druck
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PK V <sub>max</sub>	maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe
PW-Doppler	pulsed wave-Doppler
r	Korrelationskoeffizient
RA	rechter Vorhof
RPE	Rating of perceived exertion
RR	Riva Rocci

RV	rechter Ventrikel
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
S/min	Schläge pro Minute
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TASV	tricuspid annular systolic velocity
TDI	Tissue Doppler Imaging
U	Unit
VCI	Vena cava inferior
$V_{Plmax}^2$	maximale Geschwindigkeit des Reflux über der Pulmonalklappe
$V_{Pldias}^2$	diastolische Geschwindigkeit des Reflux über der Pulmonalklappe
$VO_{2max}$	maximale Sauerstoffaufnahmekapazität
z.B.	zum Beispiel
$\Delta P$	Druckgradient
%CK-MB	prozentualer Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK
$\mu l$	Mikroliter
$\eta^2$	Determinationskoeffizient

# 1 Einleitung

Regelmäßige sportliche Betätigung kann über den Erhalt, bzw. die Verbesserung der Leistungsfähigkeit sowie erhöhten Energieumsatz einen wichtigen Beitrag zur Konstanz von körperlicher und geistiger Fitness leisten. Abgesehen von professionell ausgeführtem Leistungssport trägt das wachsende Gesundheitsbewusstsein aus sportmedizinischer Sicht entscheidend zur Beeinflussung des individuellen Risikoprofils bei. Das primäre Ziel im rehabilitativen und präventiven Bereich besteht somit darin, Verständnis für die gesundheitlich positiven Auswirkungen von sportlicher Betätigung zu schaffen und deren Nachhaltigkeit durch ein individuell angepasstes Training zu sichern (Becker S et al. 2006; Robert Koch-Institut (RKI) 2014). Hierbei stellt insbesondere der Laufsport wegen der einfachen Ausübung eine sehr beliebte Sportart dar. Die steigenden Teilnehmerzahlen bei Marathonveranstaltungen oder Volks- und Straßenläufen bestätigen die stetig wachsende Beliebtheit dieser Sportart (Breuer et al. 2002).

Sowohl aus gesundheitlicher als auch sportlich praktikabler Sicht ist die Betrachtung der Beanspruchungen und langfristigen Adaptationen des Herz-Kreislauf-Systems infolge wiederholter Ausdauerbelastungen von großer Bedeutung (Martin et al. 2001). Im Laufe des letzten Jahrhunderts wurden unterschiedliche Methoden des Ausdauertrainings entwickelt, um möglichst optimale Leistungssteigerungen zu erzielen bzw. neue Anpassungsvorgänge hervorzurufen. Für verschiedene Sportarten wurden diverse Trainingsprinzipien- und -programme auf ihre Wirksamkeit hin geprüft und in vielen zahllosen Arbeiten publiziert (Esfandiari et al. 2014; Helgerud et al. 2007; Laursen et al. 2002; Wisløff et al. 2007; Laursen et al. 2002; Faude et al. 2008; Gibala et al. 2006). Hierbei hat sich hochintensives Intervalltraining (HIIT), welches Woldemar Gerschler bereits in den 40er und 50er Jahren in der Leichtathletik erfolgreich praktizierte, als Ergänzung zu den klassischen moderat intensiven Ausdauerseinheiten im Trainingsaufbau von Leistungssportlern etabliert (Der Spiegel 1956). Mittlerweile hat eine zunehmende Ausdehnung des Einsatzbereiches derartiger Trainingsformen auch im Breiten- und Gesundheitssport stattgefunden und, nach offenbar komplikationsloser Anwendung und positiven Auswirkungen, sogar im Reha- und Präventionssport Einzug gehalten (Wahl et al. 2010). Der Einsatz von HIIT reicht weit über den Ausdauersport hinaus. So wird diese Methode bei Spiel- und Mannschaftssportarten, z.B. im Rahmen allgemein konditionierender Vorbereitungsperioden, ebenfalls in die Trainingsgestaltung integriert und weist durch das intensiv intermittierende Belastungsprofil im Wettbewerb, insbesondere zu den kurzen HIIT-Programmen oft gewisse Ähnlichkeiten auf (Sperlich et al. 2010).

Nach Recherchen zur aktuellen Datenlage erwies sich als einer der maßgebenden Aspekte für die Durchführung der vorliegenden Studie, dass trotz der häufigen und breitgefächerten Anwendung bis-

her noch keine ausreichenden, wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den kurzfristigen Reaktionen kardialer Beanspruchungsmarker und Funktionsparameter für diese Art von Belastungsprotokollen vorliegen. Weiterführend kommen, unter Hinzuziehen einer großangelegten Studie von Corrado et al., die ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod bei jungen Leistungssportlern dokumentierten (Corrado et al. 2006), Bedenken gesundheitlicher Gefahren infolge eines solchen Trainings auf. Obwohl ein unmittelbarer Zusammenhang zum HIIT dabei nicht analysiert wurde, erfolgte das ausdauerorientierte Training möglicherweise mit höherer Intensität als in der Kontrollgruppe und könnte an einem erhöhten Risiko zumindest mittelbar beteiligt gewesen sein.

Aus klinischer Sicht sind die aus der kardiologischen Praxis bekannten großen Fallzahlen falsch positiver Diagnosen für ein akutes Koronarsyndrom nach sportlichen Belastungen als problematisch zu beurteilen; veröffentlichte Zahlen liegen hierzu allerdings nicht vor. Während zur Vermeidung von Fehlinterpretationen mittlerweile differentialdiagnostische Algorithmen für genanntes Krankheitsbild nach Langzeitausdauersport im Wettkampf existieren (Shave et al. 2010a), finden kurze intermittierende Belastungen in diesen Leitlinien bisher keine Berücksichtigung. Vor diesem Hintergrund ist sowohl aus sport- als auch Notfallmedizinischer Sicht eine Vervollständigung des Wissens über Freisetzungsmechanismen von klassischen Herzinfarktmarkern, sowie potentielle Veränderungen der Herzfunktion und -morphologie infolge intensiver intermittierender Belastungen erforderlich.

Im Rahmen der vorliegenden Crossover-Studie wurden daher entsprechende Aktivitätsverläufe des kardialen Troponin T (cTnT), der Kreatinkinase (CK) und deren Isoform (CK-MB), sowie elektrokardiographische und echokardiographische Befunde als Indikatoren der Herzfunktion und -beanspruchung betrachtet. Für den Vergleich der Auswirkungen von HIIT gegenüber einem klassischen moderat intensiven, kontinuierlichen Training (MICT) absolvierte das Probandenkollektiv, bestehend aus jungen und gesunden Sportlern, jeweils ein kurzes hochintensives Intervallprogramm (2 x 12 x 30 Sekunden Laufbelastung) und einen Dauerlauf über 60 Minuten. Zwischen den in randomisierter Reihenfolge durchgeführten Trainingseinheiten wurde eine „Washout-Phase“ von mindestens 5 Tagen eingehalten. Mit Hilfe des bildgebenden Verfahrens wurde überprüft, ob erhöhte Troponinwerte, die laborchemisch auf eine Funktionseinschränkung des Herzens im Sinne eines akuten Koronarsyndroms hinweisen können, mit echokardiographisch darstellbaren, pathologischen Veränderungen einhergehen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass HIIT zwar signifikante Erhöhungen der Serumkonzentration klassischer Herzinfarktmarker im Vergleich zu MICT bewirkt, diese aber mit keinen nachweisbaren Funktionseinschränkungen des Herzens in Verbindung stehen. In diesen Fällen könnten übergrenzwertige Enzymfreisetzungen nach HIIT als physiologisches Phänomen charakterisiert und folgend auf weiterführende Diagnostik und Therapie verzichtet werden.

Der Aufbau der vorliegenden Arbeit gliedert sich zunächst in einen theoretischen Teil, in dem die Unterschiede beider Trainingsmethoden vorgestellt und Einblicke über die potentiellen morphologischen Veränderungen am Herzen durch sportliches Training gegeben werden. Die Echokardiographie wird als Untersuchungsinstrument zur Diagnostik physiologischer und pathologischer Veränderungen vorgestellt, sowie auf die erhobenen Messparameter der linken und rechten Herzkammer eingegangen. Der folgende Abschnitt beinhaltet eine Erläuterung zu den im Rahmen der Studie gemessenen kardialen Biomarkern. Anschließend werden die spezifischen Arbeitshypothesen formuliert. Der empirische Teil beinhaltet im ersten Abschnitt die Materialien und die Methodik. Er umfasst die Einschlusskriterien, die Stichproben, das Studiendesign sowie den Ablauf der Studie, die Messmethoden und statistische Verfahren. Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse umfasst neben den laborchemischen und echokardiographischen Parametern die Charakterisierung der Leistungsfähigkeit der Probanden, sowie die anhand von Herzfrequenz (HF), Blutlaktatkonzentration und subjektivem Anstrengungsempfinden quantifizierten, interventionsspezifischen Beanspruchungen. Die Ergebnisse werden anschließend in Bezug auf die Hypothesen und die vorhandene Literatur diskutiert. Die daraus abzuleitenden Schlussfolgerungen sowie ein Ausblick auf weiterführende Forschungsansätze bilden den Schlussteil der Arbeit.

## **2 Theoretische Grundlagen**

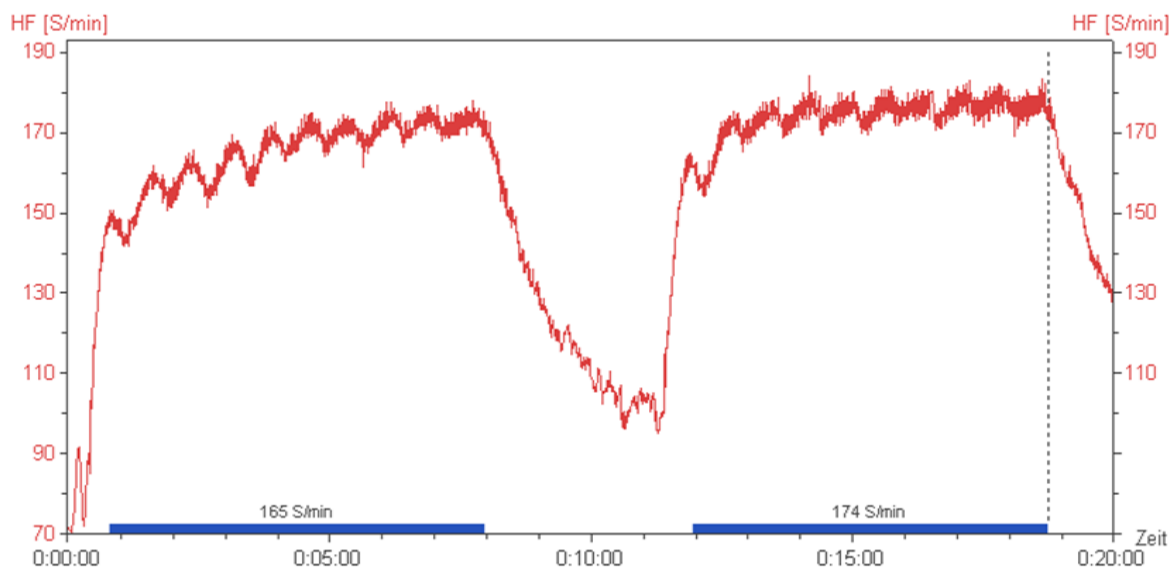
### **2.1 Moderate intensity continuous training (MICT)**

Moderat-intensives kontinuierliches Training stellt eine schon seit vielen Jahren bekannte klassische Methode des Ausdauertrainings dar, die über einen längeren Zeitraum ohne Unterbrechung bei niedrigen bis moderaten Intensitäten ausgeführt wird. Zur optimalen Steuerung und Selbstkontrolle empfiehlt das American College of Sports Medicine (ACSM), einen Belastungsbereich von 64-76% der maximalen Herzfrequenz ( $HF_{\max}$ ) einzuhalten. Auf lange Sicht bietet dieses Prinzip eine geeignete Möglichkeit, regulatorische Anpassungen des Skelettmuskelmetabolismus, der Herz-Kreislauf-Funktionen, der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität ( $VO_{2\max}$ ), sowie eine Steigerung der Leistungsfähigkeit hervorzurufen (Esfandiari et al. 2014). Aufgrund des verbesserten Fitnessniveaus und der positiven Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wird MICT sowohl im Leistungs- und Breitensport, als auch im Präventions- und Rehabilitationsbereich eingesetzt (Kemmler et al. 2014). Zur Aufrechterhaltung von körperlichem Wohlergehen und Fitness rät das ACSM allgemein, an fünf Tagen in der Woche ein mindestens 30minütiges Ausdauertraining im moderaten Belastungsbereich durchzuführen (Garber et al. 2011). Neben dem gesundheitlichen Aspekt steht der Ausdauersport jedoch auch bei Breitensportlern oftmals mit sehr hohen Leistungsansprüchen in Verbindung. In diesem Zusammenhang dokumentieren retrospektive Analysen auch kardial bedingte Todesfälle, wodurch die Untersuchungen von morphologischen und funktionellen Veränderungen bzw. möglicher Schäden am Herzen nach sportlicher Belastung in den Fokus wissenschaftlicher Studien gerückt sind (Trappe 2012; Leischik 2014). Entsprechende Ergebnisse werden in einem späteren Abschnitt dargestellt.

### **2.2 High intensity interval training (HIIT)**

Hochintensives Intervalltraining, mit wechselnden Phasen von Belastung und Erholung, weist neben der niedrigintensiven und umfangsorientierten Ausdauerethode prinzipiell keine Erneuerung in der Trainingssteuerung auf (Wahl et al. 2010). Bereits in den 40er und 50er Jahren führte der aus Sachsen stammende Leichtathletiktrainer Woldemar Gerschler viele von ihm betreute Athleten unter Berücksichtigung dieses Trainingskonzeptes bis an die Weltspitze. Als Bundestrainer der deutschen Mittelstreckler und Direktor der Freiburger Universität für Leibesübungen erlangte er großen internationalen Bekanntheitsgrad und wird häufig als „Erfinder des Intervalltrainings“ zitiert. In dieser Zeit konnte auch der tschechische Langstreckenläufer Emil Zatopek durch hoch intensive Belastungen im Grenzbereich den Grundstein seiner sportlichen Erfolge legen und demonstrierte als mehrfacher

Olympiasieger und Weltrekordhalter große Überlegenheit (Der Spiegel 1956). Noch heute wird sowohl im Leistungs- als auch im Breitensport auf Trainingseinheiten mit Tempowechseln zurückgegriffen, um die Schnelligkeit, Laktattoleranz,  $VO_{2max}$  und anaerobe Schwelle zu steigern. Die Charakteristik dieser Methode besteht in der Wiederholung von Aktivitätsintervallen mit einer Dauer von 10 Sekunden bis zu 5 Minuten oberhalb der anaeroben Schwelle, die durch kurze Pausen mit niedriger Intensität oder Inaktivität unterbrochen werden und hierbei eine teilweise, aber nicht komplette Erholung ermöglichen (Laursen et al. 2002). Abbildung 1 stellt eine typische Verlaufskurve der Herzfrequenz während eines solchen Trainings dar und veranschaulicht die kontinuierlich zunehmende Beanspruchung des Herzkreislaufsystems. Die vorgegebenen Pausenzeiten verhindern eine vollständige Regeneration und werden deshalb auch als „lohnende Pausen“ bezeichnet. Dennoch befähigt sie den Sportler, ein höheres Trainingstempo bei gleicher durchschnittlicher Intensität beizubehalten als bei kontinuierlichen Methoden (Haber 2009).



**Abbildung 1: Verlauf einer Herzfrequenzkurve während hoch intensivem Intervalltraining**

Das wissenschaftliche Interesse über die spezifischen Auswirkungen von HIIT auf den Organismus zeigte in den letzten Jahren steigende Tendenz und führte zur Veröffentlichung einiger Vergleichsstudien mit einer Dauermethode. Dabei ergaben die Untersuchungen, dass hoch-intensives Intervalltraining eine Möglichkeit zur Verbesserung der muskulären Sauerstoffkapazität darstellt und spezifische metabolische Anpassungen während des Trainings auslöst, die trotz reduziertem zeitlichen Aufwand mit denen eines traditionellen Ausdauertrainings vergleichbar sind (Burgomaster et al. 2008; Gibala et al. 2006). Es konnte bestätigt werden, dass insbesondere die  $VO_{2max}$  nach intensivem Training aufgrund kardiovaskulärer Einflussfaktoren signifikant verbesserte Werte aufweist. Dieser Parameter wird demzufolge routinemäßig als Goldstandard in der quantitativen Messung der Ausdauerleistungsfähigkeit verwendet (Helgerud et al. 2007; Wahl et al. 2010; Esfandiari et al. 2014; Gorm-



ley et al. 2008). Darüber hinaus entwickeln sich, ausgelöst durch gesteigerte mitochondriale Biogenese und maximaler Aktivität von Stoffwechselenzymen (Little et al. 2010), Hochregulationen des oxidativen und glykolytischen Stoffwechselsystems, sowie eine Verbesserung der muskulären Pufferkapazität gegenüber Laktat (Wahl et al. 2010; Rønnestad et al. 2015). Die Anpassungsprozesse tragen wesentlich zu einer optimierten Energieversorgung und Belastbarkeit der Arbeitsmuskulatur bei (Laursen et al. 2002). Herkömmliches Ausdauertraining von konstant mittlerer Intensität hingegen würde, infolge fehlender Reize, auf Dauer zu Stagnationen in der weiteren Entwicklung führen. Den ausschlaggebenden Faktor von Effektivität einer Trainingseinheit scheint daher die Intensität darzustellen, was für HIIT als Mittel zur Steigerung der Leistungsfähigkeit spricht. Es bietet eine ideale Ergänzung zur erfolgreichen Trainingsplanung und, trotz kürzerer Gesamtdauer, ohne Reduktion von Wirksamkeit (Wahl et al. 2010; Esfandiari et al. 2014).

Da der Nachweis des signifikanten Einflusses von körperlichem Training auf kardiovaskuläre Parameter bereits erbracht wurde und ein höheres Fitnessniveau unter anderem das Risiko koronarer Herzkrankheiten verringern bzw. mortalitätssenkend wirken kann, spielt sportliche Betätigung eine wichtige Rolle in der Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Kemmler et al. 2014; Löllgen 2012; Scharhag et al. 2013). Um die bereits aufgeführten Vorteile von HIIT auch außerhalb des Leistungssports bei Untrainierten, sowie bei nachgewiesenen Herzerkrankungen und, oder weiteren chronischen Beschwerden bedenkenlos zu nutzen, wurde die Methode mehrfach an unterschiedlichen Probandenkollektiven getestet. Generell konnten die erwünschten Anpassungen auch für diese Personen nachgewiesen und eine komplikationslose Anwendung bestätigt werden (Burgomaster et al. 2008; Gibala et al. 2006; Kemmler et al. 2014). Im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen setzte sich in den vergangenen Jahren die Erkenntnis durch, dass auch hier die Intensität des Trainings Einfluss auf die Entwicklung von Krankheitsverläufen nimmt. In mehreren Untersuchungen wurden durch ein aerobes Training mit zwischenzeitlichen Intervallen höherer Intensität die besseren Resultate erzielt. Die Überlegenheit gegenüber der moderaten dauerhaften Vorgehensweise konnte z.B. anhand der Umkehr von linksventrikulärem Remodelling sowie der Zunahme aerober Leistungsfähigkeit, Endothelfunktion und Lebensqualität nachgewiesen werden (Wisløff et al. 2007).

Die wachsenden Erkenntnisse fanden auch in den Leitlinien für körperliche Bewegung und Gesundheit Berücksichtigung. Vor dem Hintergrund der positiven Auswirkungen sollte laut Empfehlung des Center for Disease Control and Prevention und ACSM von 1995 jeder Erwachsene an den meisten, bestenfalls allen, Tagen der Woche mindestens 30 Minuten körperliche Aktivitäten bei moderater Intensität ausüben. Nach zwischenzeitlicher Präzisierung wurde allen Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren nahegelegt, zur Förderung und Aufrechterhaltung ihrer Gesundheit an fünf Tagen mindes-

tens 30minütige moderat intensive aerobe (Ausdauer-) Aktivitäten oder dreimal wöchentlich mindestens 20minütige hoch intensive Aktivitäten zu betreiben. Die Vorgabe kann auch durch Kombination beider Ausführungsmöglichkeiten erfüllt werden. Ergänzend sollte ein zweimal wöchentlich durchgeführtes Training zur Muskelkräftigung absolviert werden (Haskell et al. 2007; Garber et al. 2011).

## **2.3 Anpassungen des Herzens durch Sport**

Auf der Grundlage vieler epidemiologisch und experimentell geführter Studien mit hoher Evidenz wird regelmäßiger Sport zur Erhaltung und Verbesserung der vaskulären und kardialen Gesundheit empfohlen. Als positiver Effekt von kontinuierlichem Training entwickeln sich Anpassungsprozesse auf struktureller und funktioneller Ebene, die zu einer Ökonomisierung der Herztätigkeit beitragen (Scharhag et al. 2013; Dawson et al. 2008).

### **2.3.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen**

Die Anfänge wissenschaftlicher Untersuchungen über periphere und zentrale Auswirkungen von Sport auf den Organismus und das Herz-Kreislauf-System reichen bis Ende des 19. Jahrhunderts zurück. Bereits 1899 beschrieben Darling und Henschen das sogenannte „Sporthertz“, nachdem sie mittels Perkussion Vergrößerungen des Herzens bei Ruderern bzw. Skilangläufern entdeckten. Daraufhin stellte sich nun die Frage, welche strukturellen und funktionellen Veränderungen stattgefunden haben und wie sie gesundheitlich zu bewerten sind. Jahrelange Untersuchungen haben zur heutigen Erkenntnis geführt, dass ein durch sportliche Tätigkeit vergrößertes Herz aus physiologischen Anpassungsvorgängen resultiert und gesundheitlich zunächst als bedenkenlos gilt. Dieses Phänomen erklärt sich aufgrund vermehrter Volumenbelastungen während hoher körperlicher Beanspruchung, die auf Dauer zu einem kardialen Remodeling führen. Es resultiert ein Anstieg der Muskelmasse bei gleichzeitiger Dilatation aller vier Herzhöhlen und wird als harmonische exzentrische Hypertrophie charakterisiert (Kindermann 2000; Kindermann et al. 2014).

#### **2.3.1.1 Veränderungen in der Echokardiographie**

Das normale relative Herzvolumen liegt bei Männern zwischen 10-12 ml/kg KG und bei Frauen zwischen 9-11 ml/kg KG, beim „Sporthertz“ können die Werte 13 bis maximal 20 ml/kg KG bzw. 12 bis maximal 19 ml/kg KG erreichen (Scharhag et al. 2013). Zu einer Überschreitung des kritischen Herzgewichtes von 7,5 g/kg, bzw. im Mittel 500 g, scheint es aber nicht zu kommen. Das simultane Wachstum von Mitochondrien und Kapillaren sichert die ausreichende Sauerstoffversorgung (Scharhag et al. 2013). Die linksventrikuläre Muskelmasse kann über dem klinischen Grenzwert von 130

g/m<sup>2</sup> liegen (Kindermann et al. 2007). Bei größtenteils im Normbereich befindlichen Kammerwanddicken (nur 2% der Sportler weisen 13-15 mm auf) ist der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels im Rahmen des kardialen Remodeling meist vergrößert, Werte über 60 mm werden aber selten erreicht (bei ca. 15% der Sportler) (Kindermann et al. 2007; Scharhag et al. 2013). Eine Überschreitung der relativen Wanddicke, d.h. des Verhältnisses von linksventrikulärer Wanddicke und enddiastolischem Innendurchmesser (=Hypertrophie-Index) von 42-43% tritt meist nicht auf (Scharhag et al. 2013; Kindermann 2000). Eine in die ventrikulären Veränderungen einbezogene Dilatation des linken Vorhofes findet sich bei etwa 20% (Maximalwert Männer: 50 mm, Frauen: 45 mm) (Scharhag et al. 2013).

Die Parameter der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion bewegen sich beim „Sportherz“ für gewöhnlich in normwertigen Bereichen. Die Verkürzungsfraction (fractional shortening = FS) zeigt nur selten erniedrigte Werte, die Auswurfraction (Ejektionsfraction = EF) ist meist normal. Eine eventuell in Ruhe verminderte systolische Funktion normalisiert sich in der Regel unter geringer Belastung. Die über den transmitralen Blutfluss (E/A-Verhältnis) gemessene diastolische Funktion liegt häufig leicht über der Norm (E/A >1,0) (Kindermann et al. 2007). Die Beurteilung der Kontraktions- bzw. Relaxationsfähigkeit bestimmter Ventrikelsegmente kann anhand der regionalen Myokardverformung erfolgen. Sie liegen, ebenso wie die der Vorhöfe, für gewöhnlich in niedrig- bis hochnormalen Bereichen (Scharhag et al. 2013).

In einigen Untersuchungen bezüglich belastungsinduzierter Veränderungen wurde mit Hilfe der Echokardiographie unmittelbar nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen eine Reduktion der diastolischen, teilweise auch systolischen, Funktion detektiert. Die Befunde ließen außerdem vermuten, dass der rechte Ventrikel unter Beanspruchung möglicherweise stärkerer Beeinträchtigung unterliegt als der linke. Da diese Abweichungen jedoch nur vorübergehenden auftraten, wurden sie als nicht pathologisch eingestuft (Scharhag et al. 2013).

### **2.3.1.2 Arbeitsweise**

Die physiologische Arbeitsweise des Herzens wird durch die dimensional Veränderungen infolge aeroben Trainings beeinflusst. Es wirkt sich mit einer verringerten HF in Ruhe bei steigendem Schlagvolumen (SV) aus, die HF<sub>max</sub> ist meist unverändert oder nur geringfügig erniedrigt. Diese hämodynamischen Gegebenheiten führen zu einem hohen maximalen Herzzeitvolumen, das submaximale Herzzeitvolumen und die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz entsprechen denen von Normalpersonen. Intrakardiale und pulmonalarterielle Drücke sind nicht erhöht. Eine in Ruhe gegebenenfalls grenz-

wertig niedrige EF normalisiert sich unter Sympathikusstimulation. Die diastolischen Funktionen liegen beim „Sportherz“ in normalen bis hochnormalen Bereichen (Kindermann et al. 2014; Scharhag et al. 2013).

### **2.3.1.3 Rückbildung**

Die Veränderungen des „Sportherzens“ können sich durch Reduktion der Trainingsintensität wieder zurückbilden. Sie sind unterschiedlich stark ausgeprägt und können sich vollständig oder nur teilweise wieder normalisieren, möglicherweise besteht eine Abhängigkeit zur Trainingsdauer. Bei inkompletter Regression nimmt die Größe des linken Ventrikels zwar ab, für den enddiastolischen Durchmesser werden trotzdem meist höhere Werte als normal gemessen. In der Regel verringern sich die Wanddicken wieder, während die systolischen und diastolischen Funktionen unverändert in normalen Bereichen bleiben. Die Annahme, dass ein langjähriges Ausdauertraining und die Modifikationen zu großen „Sportherzen“ auf Dauer zu Schädigungen führen, ist mittlerweile widerlegt worden. Es bestehen keine Hinweise, dass die Lebenserwartung reduziert und das kardiale Risiko erhöht sei (Kindermann 2000; Kindermann et al. 2007; Kindermann et al. 2014).

### **2.3.1.4 Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)**

Die Auswirkungen sportlicher Aktivitäten können diagnostisch durch Abweichungen im EKG sichtbar werden, wobei eine Differenzierung zwischen trainingsbedingt unbedenklichen und nichttrainingsbedingt pathologischen Kriterien erfolgen muss (Scharhag et al. 2013).

In Bezug auf Rhythmusvarianten stellen z.B. Sinusarrhythmien und Bradykardien sowie ein atrioventrikulärer (AV)-Block 1. oder 2. Grades (Typ Mobitz I) keine Seltenheit dar und bedürfen, ebenso wie vereinzelte ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen im asymptomatischen Status, keiner speziellen Abklärung. Da sie auf einem in Ruhe erhöhten Vagotonus basieren und unter zunehmender Sympathikusstimulation verschwinden, gelten sie als Normvariante. Allerdings kann insbesondere bei Sportlern im mittleren- bis höheren Alter nach langjährigem Training häufiger ein Vorhofflimmern auftreten als bei weniger aktiven Menschen. Als mögliche pathophysiologische Mechanismen werden eine veränderte autonome Regulation mit erhöhter parasympathischer und reduzierter sympathischer Aktivität, sowie ein vergrößerter Vorhof und Abweichungen in der Reizweiterleitung vermutet (Grimsmo et al. 2010; Hoogsteen et al. 2004; Mont et al. 2002; Sorokin et al. 2011; Scharhag et al. 2013). Hierbei ist jedoch auch anzumerken, dass Präventionssport, mit entsprechender Anpassung der Aktivität an moderate Intensitäten, gegenüber Vorhofflimmern im Alter vorbeugend wirkt (Scharhag et al. 2013).

Weitere Auffälligkeiten des Ruhe-EKGs, die typischerweise im Laufe der Trainingsjahre auftreten können, sind Veränderungen der Kammerkomplexe. Dazu zählen z.B. ein inkompletter Rechtsschenkelblock, überhöhte Voltagen der R- und S-Zacken sowie tiefe Q-Zacken. Ihr Vorkommen ist bei Sportlern keine Ausnahme und nicht mit strukturellen Herzerkrankungen zu verwechseln (Scharhag et al. 2013; Kindermann et al. 2007).

Abweichende Erregungsrückbildungen werden anhand der ST-Strecke und T-Welle kenntlich, am häufigsten durch ST-Hebungen mit hohen spitzen T-Wellen. In seltenen Fällen zeigen sich ST-Senkungen oder negative T-Wellen. Meist können entsprechende Befunde als Merkmal einer physiologischen Hypertrophie gewertet werden, differentialdiagnostisch sind pathologische Ursachen jedoch nicht komplett auszuschließen (Scharhag et al. 2013; Kindermann et al. 2007).

### **2.3.2 Wissenschaftlicher Kontext**

Wenngleich die oben genannten Erkenntnisse erste Aufschlüsse über die kardialen Modifikationen durch sportliche Belastungen geben, blieben Fragen der gesundheitlichen Bewertung sowie der Bedarf an Aufklärung über die physiologischen Vorgänge und Mechanismen auf Zellebene weiterhin bestehen. Da neben Profisportlern auch eine Vielzahl hoch ambitionierter Freizeitsportler an Wettkämpfen teilnimmt und sich enormen körperlichen Anforderungen aussetzt, die eventuell auch mit dem Risiko kardiovaskulärer Schädigungen und Dysfunktionen einhergehen, kommt der Einsicht über die Konsequenzen große Bedeutung zu. Um differenzierte Anpassungseffekte in ihrem zeitlichen Verlauf zu erkennen, fokussierten sich die Wissenschaftler auf Erhebungen von sowohl kurz-, als auch langfristigen Befundungen. Methodisch wurden aufgrund der schnellen Durchführbarkeit und hohen Aussagekraft bevorzugt die Echokardiographie und die laborchemische Bestimmung der Herzenzyme verwendet.

Um die direkten Effekte einer intensiven Ausdauerbelastung zu ermitteln, boten sich Untersuchungen im Rahmen von Laufveranstaltungen, wie z.B. einem Marathon, an. Durch deren stetig wachsende Popularität und den großen Teilnehmerfeldern, offerierte sich ein ausreichender Umfang von Stichproben. Hierbei konnte die Arbeitsgruppe um Trivax et al. durch Erhebungen direkt nach dem Zieleinlauf Vergrößerungen des rechten Vorhofes (RA) und Ventrikels (RV), eine Reduktion der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, sowie Erhöhungen des kardialen Troponin I (cTnI) und brain natriuretic peptide (BNP) detektieren. Morphologische Veränderungen des linken Vorhofes (LA) oder linken Ventrikels (LV) wurden nicht beobachtet, die Ejektionsfraktion in den großen Kreislauf blieb vergleichbar zu vorher. Ebenso fanden sich für alle Kammern keine Hinweise auf ischämische Schäden und signifikante Arrhythmien (Trivax et al. 2010). Eine frühere Studie mit Teilnehmern des Bos-

ton Marathon 2003 ergab sowohl systolische als auch diastolische Abweichungen beider Herzkammern, wobei sich die systolischen in einer 3-4 Wochen späteren Kontrolle normalisierten, während die diastolischen persistent blieben. Jedoch geben die Wissenschaftler zu bedenken, dass keine eindeutigen Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Befunden gezogen werden sollten. Es konnte bisher weder nachgewiesen werden, ob die Veränderungen im Rahmen der normalen Regeneration von einer Periode intensivem Training auftreten, noch ob sie definitiv einen Zeitraum anhaltender diastolischer Funktionsstörung nach Ausdauerwettkämpfen widerspiegeln. Die Studie sei daher nicht ausreichend aussagekräftig bezüglich kardialer Schäden aufgrund der transienten Veränderungen, noch zu langfristigen Folgeerscheinungen (Neilan et al. 2006b). Die Untersuchungen in den darauf folgenden Jahren zeigten nach Beendigung des Marathonlaufes eine Korrelation zwischen ansteigenden Biomarkern und der kardialen Dysfunktion, wobei ein erhöhtes Risiko in Verbindung mit einem unzureichenderem Trainingszustand festgestellt wurde (Neilan et al. 2006a). Eine Überprüfung der Herzaktivität männlicher Teilnehmer des Berlinmarathons 2006 im Alter zwischen 22 und 72 Jahren ergab bei gleichbleibenden systolischen Werten eine kurzzeitige diastolische Anpassungsveränderung. Der linke Ventrikel blieb unbeeinflusst, während beim rechten Ventrikel eine vorübergehende segmental verringerte Dehnung als Zeichen der anhaltenden Myokardbelastung auftraten. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Biomarkern (cTnT und NT-proBNP) und den echokardiographischen Parametern sowie Altersunterschieden, Trainingsniveau oder Laufzeit wurde nicht hergestellt. Alle Werte normalisierten sich nach 2 Wochen wieder vollständig (Knebel et al. 2009). Die von Dawson et al. erhobenen Daten offenbarten neben einer vorübergehend reduzierten diastolischen Funktion erhöhte Biomarker sowie eine beeinträchtigte Dilatation der arteriellen Bein Gefäße. Sie vermuteten in dieser Konstellation ein kurzzeitig erhöhtes kardiales Risiko nach langen Ausdauerbelastungen (Dawson et al. 2008; Dawson et al. 2005). Auch darüber hinaus gehende Extremlastungen, wie z.B. ein Ultramarathon über 160 km, führten zu sowohl systolisch als auch diastolisch verminderten linksventrikulären Messwerten und erhöhten Herzenzymen. Die Wissenschaftler dieser Studie konnten zwischen den genannten Auswirkungen jedoch keine signifikante Verbindung herstellen und nahmen an, dass andere Faktoren anstelle eines myokardialen Schadens oder der starken vagalen Reaktion zu diesen Befunden beigetragen haben (Scott et al. 2009). Im Vergleich zu den hohen Umfängen konnte auch bei kürzeren Beanspruchungen (Halbmarathon) ein erhöhter sympathischer Herzantrieb festgestellt werden, der zusammen mit verminderten diastolischen Volumina und geringfügig veränderten Füllmustern des linken Ventrikels auftrat. Zeichen für diastolische oder systolische Funktionsabweichungen sowie biochemische Indices für kardiale Schädigungen fielen nicht auf (Dalla Vecchia et al. 2014). In Erweiterung zu den akuten Effekten untersuchten Yilmaz et al. die physiologischen Veränderungen des linken Ventrikels bezüglich Morphologie und Funktion nach regelmäßig intensiven Belastungen an seit vielen Jahren im Ausdauersport aktiven Probanden. Die Ergebnisse

ließen als Folge des kardialen Remodeling eine größere Masse, Kammergröße und Schlagvolumen des linken Ventrikels erkennen. Die diastolische Funktion unterschied sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht, lokal wurde eine verbesserte systolische Funktion sichtbar (Yilmaz et al. 2013).

Dem Fazit der genannten und weiteren Studien nach zu urteilen, führen ausdauergeprägte Aktivitäten zu vorübergehenden echokardiographisch nachweisbaren Abweichungen der Herzfunktion und serologischen Anstiegen spezifischer Biomarker (z.B. NT-proBNP, kardiales Troponin T und I). Da sich die Parameter bereits nach kurzer Zeit wieder normalisierten, gaben sie keinen Anhalt für dauerhafte Schädigungen des Herzmuskels (Löllgen 2012).

Im Vergleich zu den Untersuchungen über lange Ausdauerbelastungen befasst sich die vorliegende Studie mit den Auswirkungen einer hochintensiven Trainingseinheit.

## **2.4 Echokardiographie**

Eine wichtige Methode zur Untersuchung sowohl physiologischer als auch pathologischer Veränderungen von Funktion und Morphologie des Herzens ist die Echokardiographie. Als nichtinvasives bildgebendes Instrument steht der transthorakale Herzultraschall für die klinische Diagnostik schnell und kostengünstig zur Verfügung, kann beliebig oft wiederholt werden und bietet vielseitige Anwendungsmöglichkeiten.

Technisch wird zwischen vier Verfahren unterschieden. Hierzu zählen die M-Mode-Echokardiographie (eindimensional), die 2D- und 3D-Darstellung, bei denen es sich um rein bildgebende Verfahren handelt, sowie die Doppler-Echokardiographie, mit der Geschwindigkeiten gemessen und in einer Spektraldarstellung visualisiert werden. Ergänzend wird die Farb-Doppler-Echokardiographie eingesetzt, welche Blutfluss- oder Gewebegeschwindigkeiten mit einem der drei anderen Verfahren kombiniert (Bartel et al. 2006).

Das Prinzip der M-mode-Technik besteht in der Darstellung dynamischer Veränderungen linearer, eindimensionaler Ultraschallinformationen von Strukturen und Dimensionen des Herzens zu unterschiedlichen Zeiten des Herzzyklus. Die Bezeichnung M-mode bedeutet hierbei Motion-mode (Bewegung). Bei Untersuchungen in parasternaler Anlotung wird routinemäßig die Aorta ascendens mit Aortenklappe, der linke Vorhof, die Mitralklappe sowie der linke und rechte Ventrikel erfasst (Bartel et al. 2006).

Die 2D-Echokardiographie ermöglicht eine Echtzeitdarstellung sektorförmiger Schnittbilder. Sie wird bei verschiedenen Verfahren der Schnittbilddarstellungen angewandt und dient primär der Beurteilung von Morphologie, Dimensionen, Volumina und der dynamischen Funktion des Herzens (Bartel et al. 2006).

Die 3D-Echokardiographie kann eine räumliche, dynamische Ansicht des Herzens in beliebigen Schnittebenen erzeugen. Die Erstellung von Bilddatensätze erfolgt über eine offline 3D-Rekonstruktion aus 2D-Schnittbildern oder der Echtzeit-3D-Darstellung mit Hilfe einer Volumenschallsonde. Die Technik ermöglicht anatomisch realistische Ansichten von kardialen Strukturen mit komplexen räumlichen Verhältnissen, die 3D-Quantifizierung komplexer Volumina und Strukturen, sowie eine schnelle und zuverlässige Beurteilung von Volumen-Bilddaten und multiplen Bildebenen durch online-Akquisition (Bartel et al. 2006).

Die Doppler-Echokardiographie ist ein technisches Messverfahren für Blutfluss-, Gewebe- und Myokardgeschwindigkeiten. Für den diagnostischen Einsatz wird zwischen drei Doppler-Modalitäten unterschieden. Dem kontinuierlichen Doppler (CW), dem gepulsten Doppler (PW) und dem Farbdoppler. Durch ihre jeweiligen Eigenschaften tragen alle Verfahren dazu bei, Flussgeschwindigkeiten, Druckgradienten, Flussvolumina sowie Klappen- und Shuntvolumina einer umfassenden Diagnostik zu unterziehen (Bartel et al. 2006).

Der CW-Doppler (engl.: continous wave) unterstützt durch kontinuierliches Senden und Empfangen der Ultraschallwellen die Lokalisation sehr hoher, pathologischer Flussgeschwindigkeiten ( $V_{\max}$  ca. 8 m/s) im Bereich enger Querschnitte. Visuell wird ein temporäres Geschwindigkeitsspektrum über die Zeit dargestellt (Doppler-Spektrum). Der PW-Doppler (engl.: pulsed wave) ermöglicht, im Gegensatz zum kontinuierlichen, in Folge des intermittierenden Empfanges zwar die exakte räumliche Zuordnung der Doppler-Signale, jedoch bei weitaus geringeren Geschwindigkeiten (bis ca. 2-3 m/s). Der Farbdoppler kombiniert die Farbkodierung von Blutflüssen mit der 2- oder 3-dimensionalen Echokardiographie. Er wird zur Beurteilung des Strömungsverhaltens in Gefäßen, den Herzkammern oder von Flussjets durch Klappen- oder Shuntvitien mit Bezug zu den Herzstrukturen angewandt (Bartel et al. 2006).

Um neben dem Blutfluss auch Bewegungsgeschwindigkeiten von Gewebsstrukturen detektieren zu können, findet die Gewebe-Doppler-Echokardiographie (TDI = Tissue Doppler Imaging) ihren Einsatz. Die klinische Anwendung umfasst eine Analyse sowohl des myokardialen Kontraktionsverhaltens, als auch der Bewegung von Zusatzstrukturen, ebenso die Messung von Bewegungsgeschwindigkeiten der Mitralebene als Parameter der diastolischen Funktion. Der technische Einsatz erfolgt über den PW- oder Farbdoppler (Bartel et al. 2006).



## 2.5 Parameter der Echokardiographie

Im folgenden Abschnitt werden die echokardiographischen Parameter vorgestellt, welche in der klinischen Routinediagnostik eine wichtige Rolle spielen und bei der vorliegenden Studie zur Anwendung kamen.

### 2.5.1 Linker Ventrikel

Eine vollständige transthorakale echokardiographische Beurteilung des Herzens umfasst unter anderem eine fundierte Untersuchung von Morphologie und Funktion des linken Ventrikels. Die Beurteilung erfolgt anhand systolischer und diastolischer, sowie globaler und regionaler Parameter.

### 2.5.2 Linker Ventrikel – Größenbeurteilung

#### 2.5.2.1 *Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD) und Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)*

Zur genauen Charakterisierung der Größe des linken Ventrikels werden im B-Mode der enddiastolische und der endsystolische Diameter auf Höhe der Sehnenfäden gemessen (Abbildung 2 und 3). Hierfür liegen die Normwerte bei Erwachsenen  $< 56$  mm für den LVEDD bzw.  $< 40$  mm für den LVESD (Bartel et al. 2006; Lang et al. 2005).

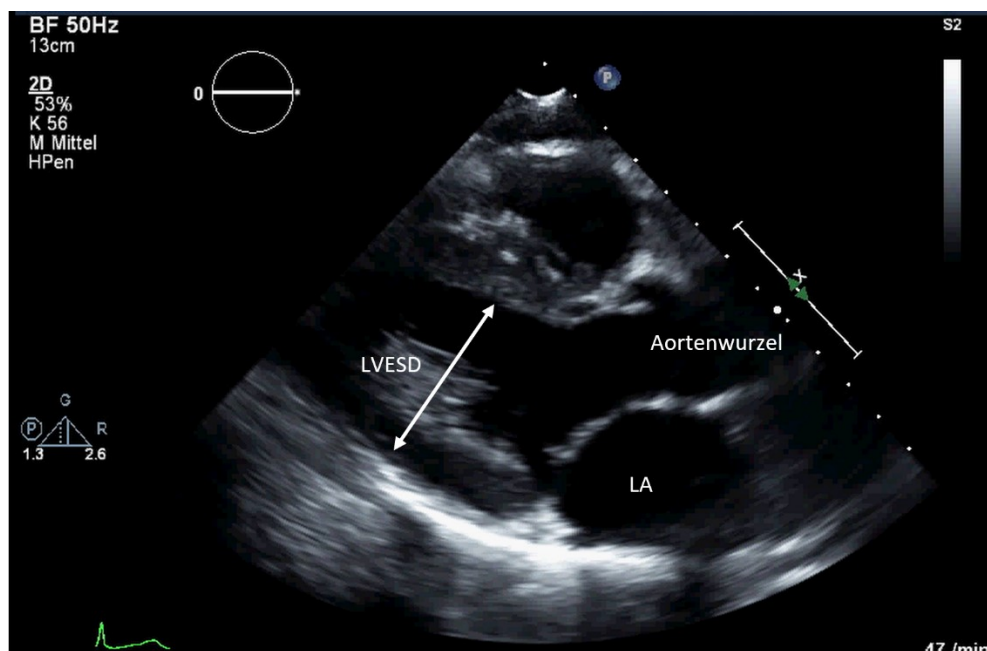


Abbildung 2: Ausmessung des LVESD

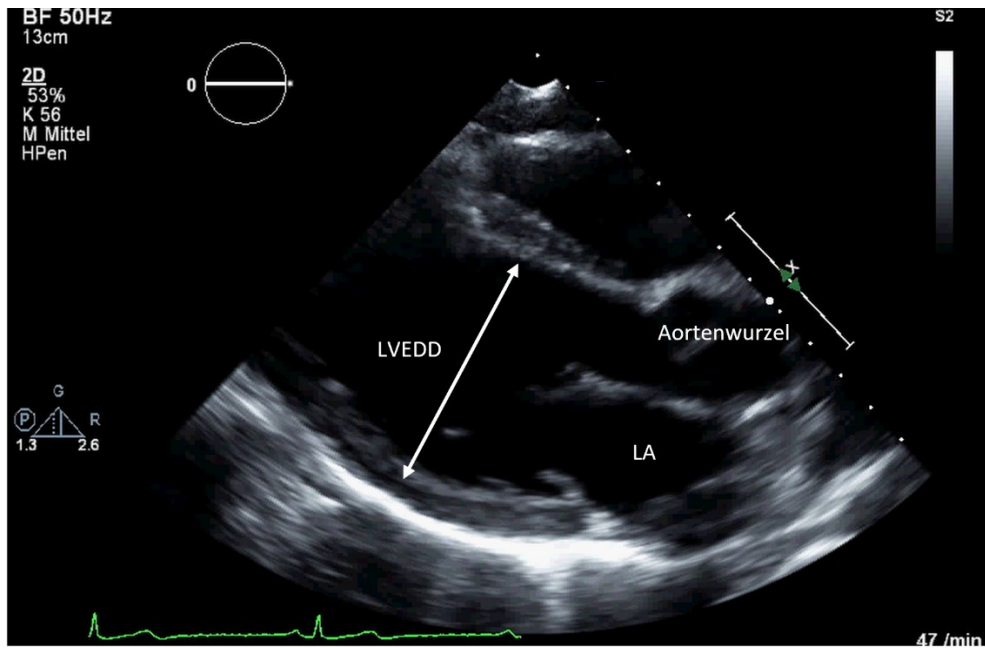


Abbildung 3: Ausmessung des LVEDD

### 2.5.3 Linker Ventrikel – systolische Funktion

Durch die spezielle, dreischichtige und in unterschiedlichen Tiefen angeordnete Ventrikelmuskulatur ist die Bewegung während des systolischen Herzzyklus durch eine Verdickung und Verkürzung der Myokardwände gekennzeichnet. Aufgrund der in radialer, longitudinaler und torsionaler Richtung verlaufenden Fasern zeigt sich in der Echokardiographie letztendlich die Summation unterschiedlich orientierter Kontraktionen (Flachskampf 2012).

Um sich vor den separaten Messungen einen qualitativen Eindruck über Volumina und Funktionen zu verschaffen, erfolgt zunächst eine visuelle Betrachtung des Herzens. Zur Erkennung und Klassifizierung von eventuell vorhandenen regionalen Wandbewegungsstörungen kann die Kinetik im 2D-Echokardiogramm beobachtet werden (Abbildung 4) (Bartel et al. 2006).

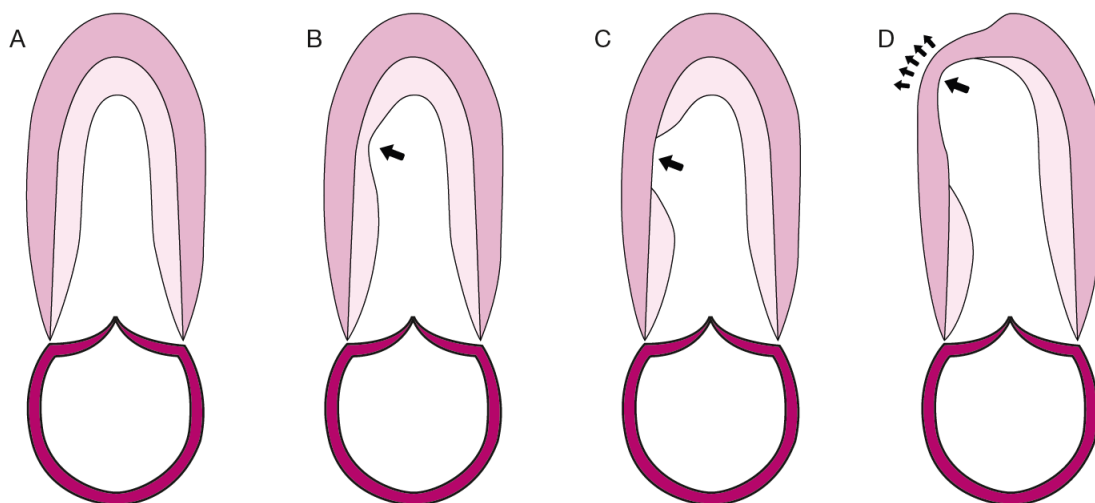


Abbildung 4: Darstellung regionaler Kinetikstörungen. A = Normokinesie; B = Hypokinesie; C = Akinesie; D = Dyskinesie. In Anlehnung an (Bartel et al. 2006)

Für die exakte Lokalisation von möglichen pathologischen Veränderungen bietet die kardiale Segmentierung eine systematische Zuordnung der einzelnen Funktionsstörungen zu bestimmten Arealen, wobei nach einem 17-Segment-Modell der American Society of Echocardiography (ASE) vorgegangen wird (Abbildung 5) (Lang et al. 2005; Cerqueira 2002; Bartel et al. 2006). Neben dieser rein visuellen Beurteilung kann eine genauere Quantifizierung der Myokarddeformation methodisch mit Hilfe der Strain-rate aus Gewebe-Doppler-echokardiographischen Geschwindigkeitsdaten zweier Myokardpunkte analysiert werden. Sie stellt die Verformungsgeschwindigkeit eines Wandabschnitts nach innen zu jedem Zeitpunkt der Bewegung, bezogen auf das Nachbarsegment, dar und wird in m/s bzw. %/s beziffert (Bartel et al. 2006; Mor-Avi et al. 2011).

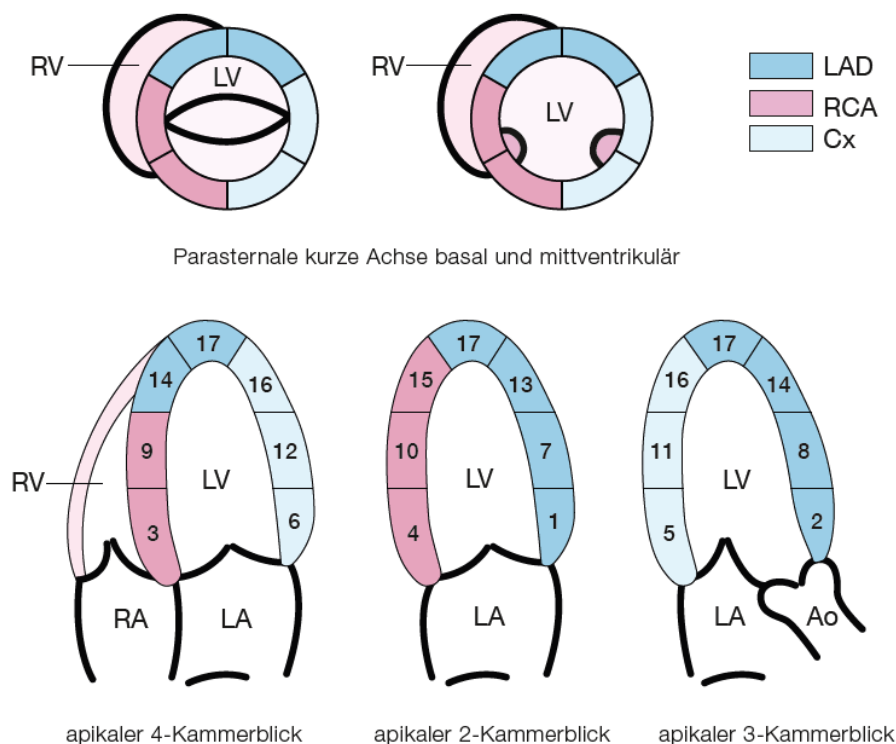


Abbildung 5: 17-Segment-Modell. In Anlehnung an (Bartel et al. 2006)

### 2.5.3.1 Ejektionsfraktion (EF)

Ein aussagekräftiger Parameter der systolischen Leistung des LV ist die Ejektionsfraktion. Zur Berechnung müssen hierbei die endsystolischen und enddiastolischen Volumina (LVESV bzw. LVEDV) mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson (Abbildung 6), Flächen-Längen-Methode oder Ellipsoidmethode bestimmt werden. Die EF wird anschließend nach der Formel  $((LVEDV - LVESV) \div LVEDV) \times 100$  ermittelt und sollte  $> 55 \%$  erreichen. Das endsystolische Volumen sollte über  $30 \text{ ml/m}^2$  liegen (Bartel et al. 2006; Lang et al. 2005; Flachskampf 2012).

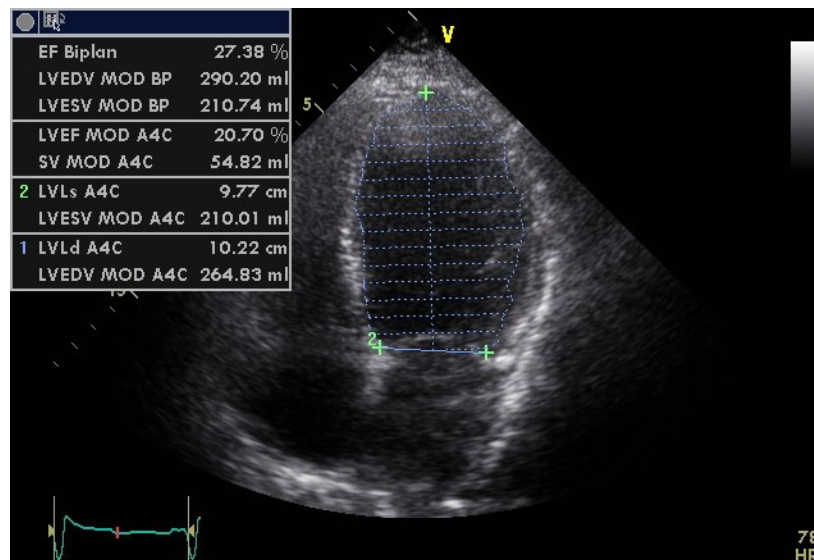


Abbildung 6: Bestimmung der EF mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson

### 2.5.3.2 Fractional shortening (FS)

Mit der FS wird die linksventrikuläre Querschnittsverkürzung bezeichnet. Dieser Wert gibt Aufschluss über die prozentuale systolische Verkleinerung des Ventrikels gegenüber der Diastole und sollte > 25 % betragen. Sie erschließt sich mit Hilfe der Ventrikeldiameter:  $((LVEDD - LVESD) \div LVEDD) \times 100$  (Flachskampf 2012; Bartel et al. 2006).

## 2.5.4 Linker Ventrikel – diastolische Funktion

Für die fundierte Auswertung der diastolischen Funktion ist eine Orientierung an den Leitlinien der ASE zu empfehlen (Nagueh et al. 2009).

### 2.5.4.1 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)

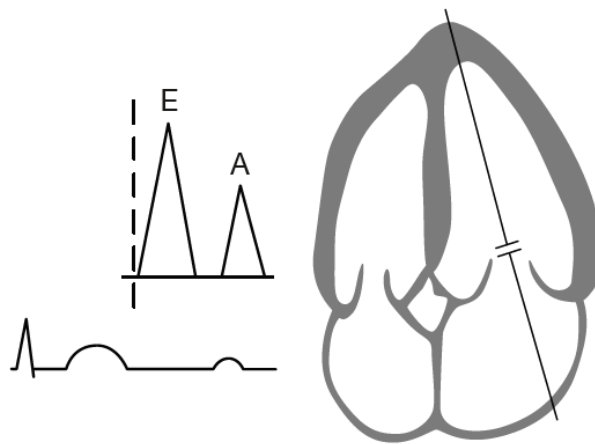
Die diastolische Funktion des linken Ventrikels wird unter anderem über die Bestimmung von Drücken beurteilt. Da mittels Echokardiographie nur Geschwindigkeiten detektiert werden können, muss dies über Schätzungen des LVED- bzw. LA-Druckes geschehen. Der PCWP, auch Wedge-Druck oder Lungenkapillaren-Verschchlussdruck genannt, ist eine geläufige Größe aus der Notfall- bzw. Intensivmedizin. Über das rechte Herz wird ein Ballonkatheter in die Pulmonalarterie eingeführt, luftgefüllt und soweit vorgeschoben, bis er die pulmonalen Widerstandsgefäße verschließt, bezeichnet als sogenannte Wedge-Position. Der in dieser Lage an der Katheterspitze gemessene Druck entspricht dem in den Pulmonalkapillaren, welcher wiederum den Verhältnissen im linken Vorhof bzw. Ventrikel gleichzusetzen ist, und deshalb als „Pulmonalkapillärer Verschlussdruck“ bezeichnet wird. Aufgrund der invasiven Vorgehensweise ist dies jedoch keine gängige Methode mehr und der PCWP

kann stattdessen mit Hilfe der Nagueh-Formel ( $1.9 + (1.24 \times E/E') = \text{PCWP}$ ) hinreichend gut abgeschätzt werden. Der Normalwert liegt bei 5-26 mmHg (Nagueh et al. 1997; Larsen 2009; Nagueh et al. 2009).

#### **2.5.4.2 $E$ (cm/sec), $E'$ (cm/sec), $E/E'$**

Neben der Abschätzung diastolischer Druckniveaus hat die Diagnostik der LV-Füllungsmuster eine wichtige prognostische Bedeutung. Erste Hinweise auf eine verzögerte Relaxation des LV werden über reduzierte frühdiastolische Einstromgeschwindigkeiten erkennbar, deren Bestimmung mit Hilfe des an den Spitzen der Mitralklappe positionierten PW-Dopplers möglich ist (Abbildung 7).

Während der Diastole entstehen, aufgrund des zeitlichen Verlaufs der Druckgefälle zwischen Vorhof und Ventrikel, zwei Flusskurven. Zum einen das transmitrale Einstromprofil in der frühen passiven Füllungsphase, welches durch die E-Welle repräsentiert wird, und nachfolgend die, durch aktive Kontraktion des Vorhofes ausgelöste, spätdiastolische A-Welle (Abbildung 8). Die E-Welle zeigt mit  $0,8 \pm 0,2$  m/s höhere Geschwindigkeiten als die A-Welle ( $0,5 \pm 0,2$  m/s) an. Der aus beiden Messungen gebildete E/A-Quotient beträgt bei gesunden Menschen unter 65 Jahren für gewöhnlich  $>1$  (Bartel et al. 2006).



**Abbildung 7: Positionierung des PW-Dopplers auf Höhe der Mitralklappenspitze. In Anlehnung an (Mereles D 2014b)**

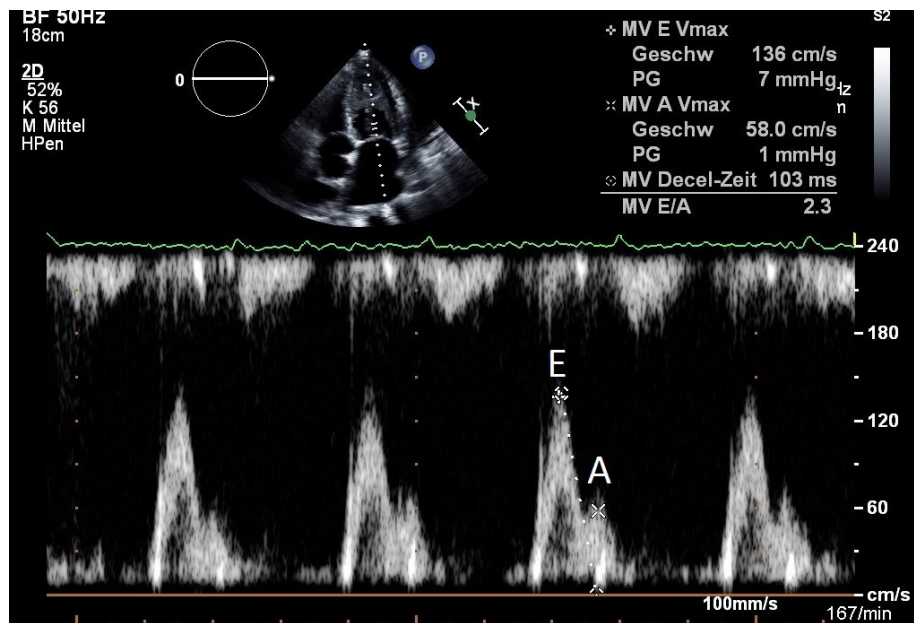


Abbildung 8: Spektraldarstellung der E-, und A-Welle mit PW-Doppler

Als weiterer sensibler Parameter ist die Betrachtung der Mitralklappenring-Bewegung von Bedeutung. Bei Anwendung des TDI-PW-Doppler und Platzierung des Schallkopfes auf Höhe des lateralen oder medialen Klappenringes ist es möglich, ein Spektral-Doppler-Profil der Mitralanulusgeschwindigkeit abzuleiten, wodurch ein Flussprofil mit drei Kurven sichtbar wird (Abbildung 9 und 10). Die mit S bezeichnete systolische Mitralklappenring-Geschwindigkeit (Normwert:  $65 \pm 15$  cm/s) verbildlicht die zum Apex hin gerichtete Bewegung, während die Signale in der Diastole, mit einem zum transmitralen Flussprofil spiegelbildlich ausgerichteten biphasischen Wellenverlauf, die frühdiaastolische Mitralklappenring-Geschwindigkeit E' (Normwert:  $> 8,0$  cm/s) und die spätdiaastolische Mitralklappenring-Geschwindigkeit A' (Normwert:  $> 6,0$  cm/s) darstellen.

Kenntnisse über die Größen E und E', bzw. deren Verhältnis ( $E/E'$ ) zueinander, helfen zusätzlich, Rückschlüsse auf den linksatrialen Mitteldruck (mLAP) bzw. linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) zu ziehen. Der Wert des Quotienten korreliert etwa 1:1 mit dem mLAP, sofern dieser mehr als 5 mmHg beträgt. Normwertig sollte er unter 10 bleiben, darüber liegende Messungen deuten auf erhöhte Füllungsdrücke des LV hin (Bartel et al. 2006).

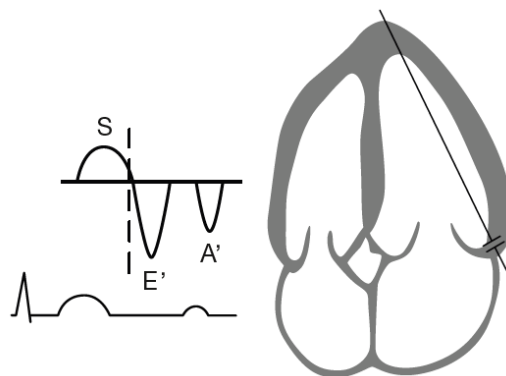


Abbildung 9: Positionierung des TDI-PW-Dopplers auf Höhe des lateralen Mitralklappenanulus. In Anlehnung an (Mereles D 2014b)



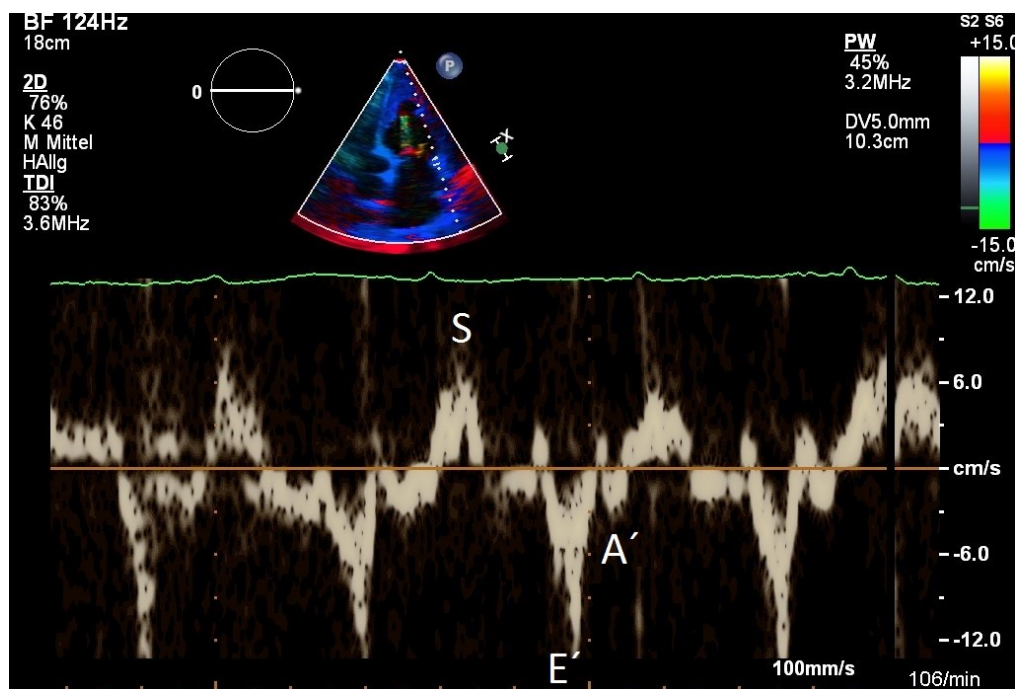


Abbildung 10: Spektraldarstellung der antegraden S-Welle sowie retrograden E'-, und A'-Welle

### 2.5.5 Rechter Ventrikel

Aufgrund der hohen morphologischen und funktionellen Komplexität und, im Gegensatz zum LV, begrenzten Studienlage, gehört eine systematische Beurteilung der Parameter des rechten Ventrikels bisher noch nicht zwangsläufig zur Routinediagnostik. Dennoch sollte jede echokardiographische Untersuchung quantitative Befunde zur Größe und der systolischen Funktion des RV sowie Angaben über den pulmonalarteriellen Druck beinhalten, um Abnormalitäten frühzeitig zu erkennen (Rudski et al. 2010; Bartel et al. 2006; Zeydabadinejad 2006; Freyhaus).

### 2.5.6 Rechter Ventrikel - Größenbeurteilung

#### 2.5.6.1 Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter (RVEDD)

Zur Größenbeurteilung kann mit der 2D-Echokardiographie im 4-Kammerblick (Abbildung 11) der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter gemessen werden. Aufgrund der räumlich individuellen Lage treten bei den Messungen meist größere Schwankungen auf. Da dieser Parameter zudem einer stärkeren Atemabhängigkeit unterliegt, sollte die Beurteilung bevorzugt in Endexpiration erfolgen. Werte über 30 mm sind hierbei als pathologisch zu betrachten (Bartel et al. 2006; Flachskampf 2012).

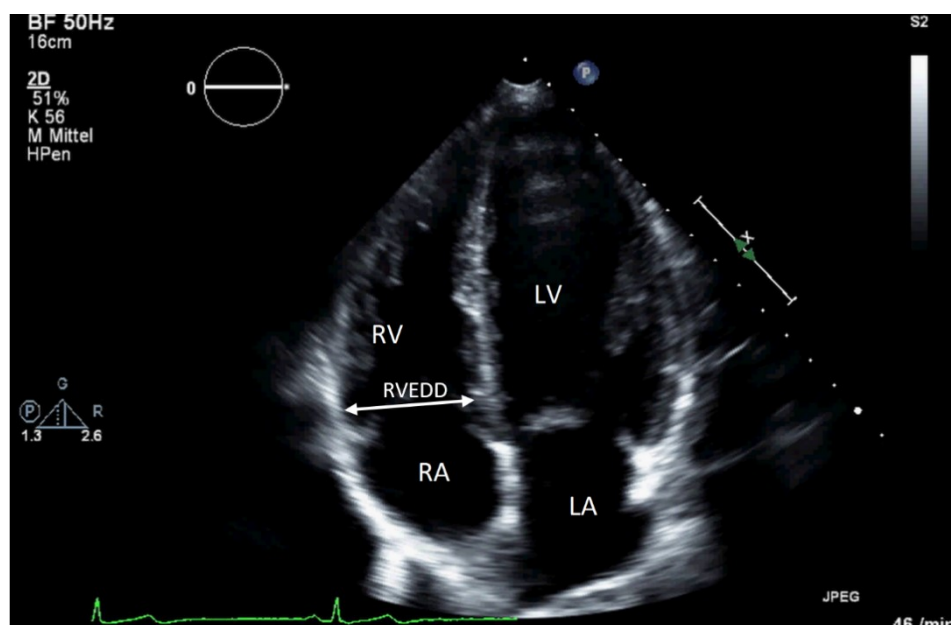


Abbildung 11: Ausmessung des RVEDD



## 2.5.7 Rechter Ventrikel – systolische Funktion

### 2.5.7.1 *Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)*

Die Einschätzung der longitudinalen systolischen Funktion des RV wird über die TAPSE vorgenommen. Ihre Vermessung ist einfach durchzuführen, zuverlässig reproduzierbar und korreliert hinreichend gut mit quantitativen Methoden der systolischen Funktion. Man geht davon aus, dass die segmentale Betrachtung auf die gesamte dreidimensionale Struktur des Ventrikels übertragbar ist.

Da die Muskelfasern hauptsächlich in Längsrichtung verlaufen, erzeugt die Systole eine basoapikale Bewegung des Trikuspidalklappenringes. Die Distanz dieser Exkursion ist methodisch durch die TAPSE messbar. Dabei kann, mit einem von apikal in den Ansatz des Trikuspidalsegels an der freien Wand des rechten Ventrikels gelegten M-Mode, die Bewegung zwischen Enddiastole und Endsystole im Vierkammerblick gemessen werden (Abbildung 12). Die Verschiebung sollte über 2 cm hinausgehen, Werte  $\leq 1.6$  cm werden als abnorm definiert (Rudski et al. 2010; Flachskampf 2012; Huber et al. 2013).

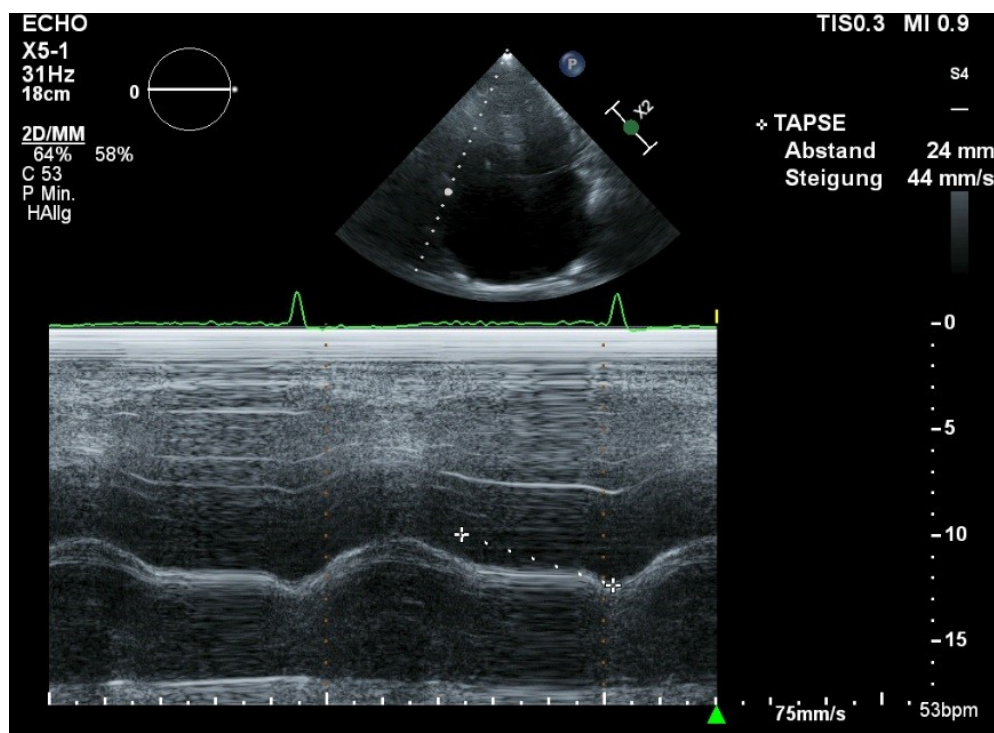


Abbildung 12: Bestimmung der TAPSE

### 2.5.7.2 *Tricuspid annular systolic velocity (TASV)*

Eine ebenso, aufgrund ihrer einfachen Handhabung und schneller Reproduzierbarkeit geeignete Methode zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion bietet die TASV. Am zuverlässigsten gelingt

die Bildgebung des Trikuspidalannulus und des angrenzenden basalen freien Wandsegments unter Anwendung des gepulsten Gewebedopplers.

Wird das Messvolumen in den apikalen Vierkammerblick platziert, kann die maximale systolische Geschwindigkeit des Trikuspidalannulus S' bestimmt werden (Abbildung 13). Geschwindigkeitswerte < 10 cm/s geben Grund zum Verdacht auf eine unzureichende Funktion (Flachskampf 2012; Rudski et al. 2010).

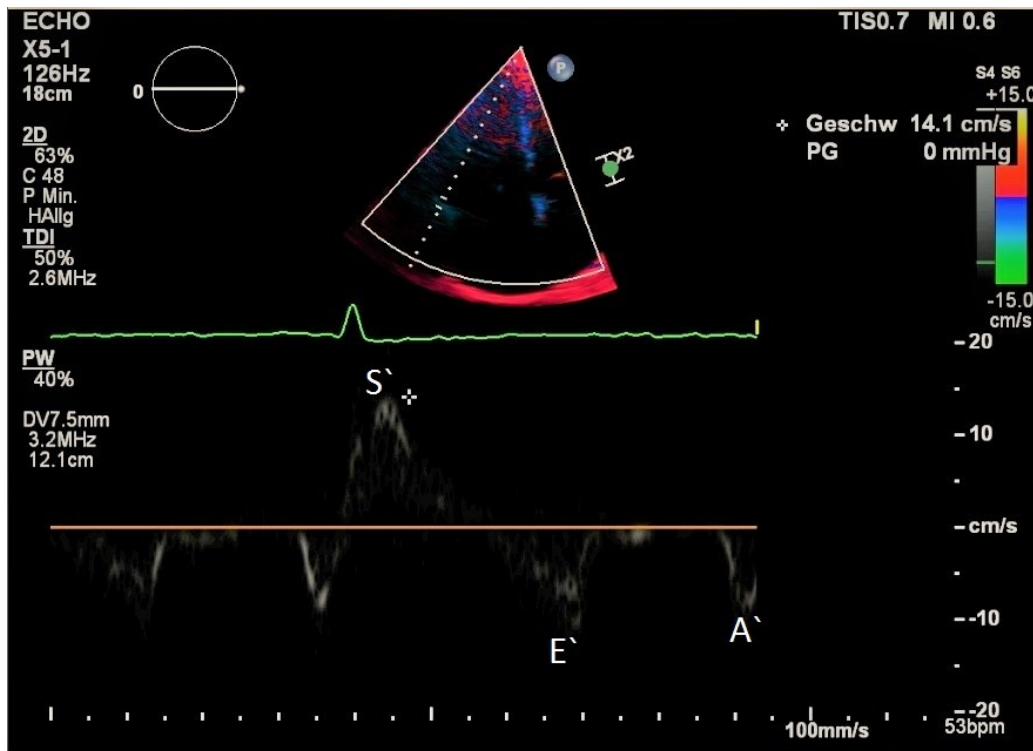


Abbildung 13: Bestimmung der TASV

### 2.5.8 Maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (AO $V_{\max}$ )

Als weitere Untersuchungen können die Blutflussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe (AO  $V_{\max}$ ) und der Pulmonalklappe (PK  $V_{\max}$ ) registriert werden. Zur qualitativen Beurteilung wird mit dem Farbdoppler für gewöhnlich im Längsachsenschnitt und vorrangig im Fünfkammerblick sonografiert. Die genaue Quantifizierung kann mittels CW-Doppler vom apikalen Ableitungspunkt aus im Fünfkammerblick erfolgen (Abbildung 14). Für die optimale Darstellung des spektralen Dopplersignals ist das Messvolumen in die Höhe des Aortenringes zu legen. Die maximale Flussgeschwindigkeit beträgt bei einer normalen Aortenklappe 100 bis maximal 180 cm/s. Mit der Bestimmung dieses Parameters kann ein pathologischer Geschwindigkeitsanstieg aufgrund morphologisch nicht erkannter Obstruktionen auf Höhe des Ausflusstraktes, der Herzklappe oder supra- und subvalvulär erkannt bzw. ausgeschlossen werden. Hierzu sollte zusätzlich von einem suprasternalem und rechtsparasternalem Ableitungspunkt aus geschallt werden (Flachskampf 2012; Bartel et al. 2006).

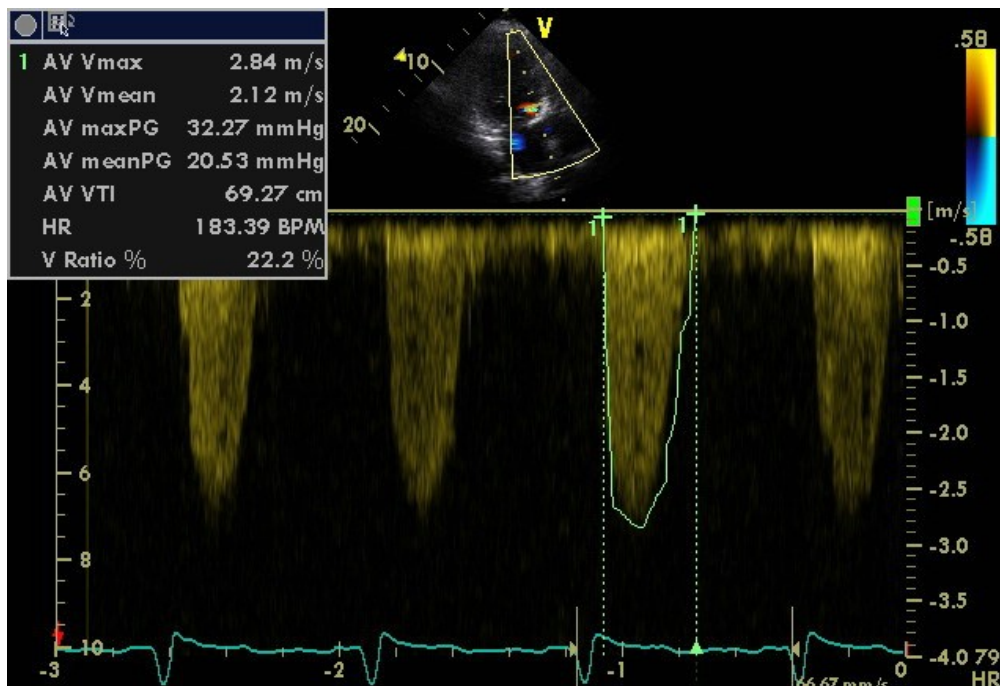


Abbildung 14: Bestimmung der AO  $V_{\max}$ , CW-Spektrum über der Aortenklappe

### 2.5.9 Maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe (PK $V_{\max}$ )

Die Pulmonalklappe, die Pulmonalarterie sowie der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt sind parasternal in der kurzen Achse, in einer modifizierten Längsachse und von einer suprasternalen Position aus gut sichtbar (Abbildung 15). Das Flussprofil stellt sich mit der dreieckigen Form und dem raschen initialen Anstieg ähnlich wie das transaortale dar. Die normalen Geschwindigkeiten liegen bei 60-90 cm/s und sind etwas langsamer als im linksventrikulären Ausflusstrakt (Flachskampf 2012; Bartel et al. 2006)

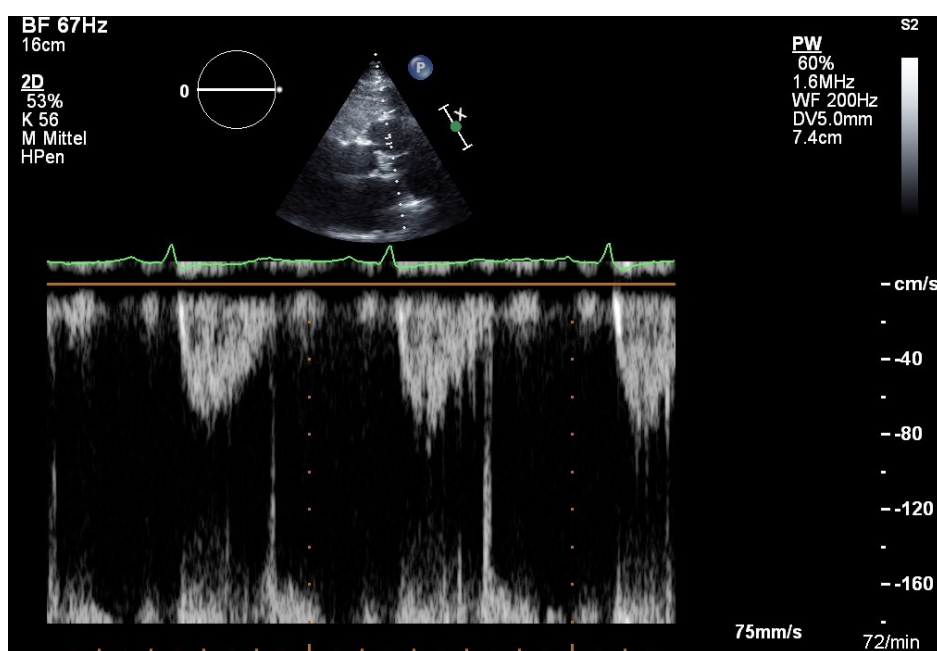


Abbildung 15: Bestimmung der PK  $V_{\max}$ , CW-Spektrum über der Pulmonalklappe

### 2.5.10 Pulmonalarterieller Druck (PA-Druck)

Die Messung des pulmonalarteriellen Druckes wird eingesetzt, um Druckerhöhungen im Lungenkreislauf zu ermitteln, die durch Rückstau vor dem linken Herzen oder einem steigenden Widerstand in der Lungenstrombahn entstanden sind. Die Echokardiographie ermöglicht, neben dem Rechtsherzkatheter, eine nicht invasive Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Hämodynamik des rechten Herzens und Lungenkreislaufs. Zusätzlich können intrakardiale Druckverhältnisse erhoben werden. Liegen Klappeninsuffizienzen vor, bietet der CW-Doppler zusammen mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = V_{\max}^2 \times 4$ ) eine geeignete Methode zur Einschätzung von Druckdifferenzen zwischen den Herzhöhlen. Hierzu kann im apikalen Vierkammerblick die maximale Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe gemessen und anschließend auf die Gleichung angewandt werden (Abbildung 16 und 17). Der daraus berechnete Druckunterschied zwischen Vorhof und Ventrikel wird anschließend mit dem geschätzten rechtsatrialen Druck addiert und entspricht etwa dem systolischen PA-Druck:  $PA_{\text{sys}} = (V_{\max}^2 \times 4) + \text{RA-Druck}$  (Bartel et al. 2006).

Der rechte Vorhofdruck, bzw. zentralvenöse Druck, ist echokardiographisch nicht direkt ableitbar, sondern kann allenfalls über die Breite und Atemmodulierbarkeit der Vena cava inferior (VCI) abgeschätzt werden. Orientierend gilt: VCI nicht erweitert und atemmoduliert + 5 mmHg, VCI erweitert und noch atemmoduliert + 10 mmHg, und entsprechend nicht atemmoduliert + 15 mmHg. Atemmoduliert bedeutet, dass die VCI bei Inspiration physiologischerweise einen nahezu kollabierten Zustand einnimmt (Bartel et al. 2006). Die Werte von  $PA_{\text{sys}}$  sind bis 35 mmHg als normal anzusehen (Freyhaus).

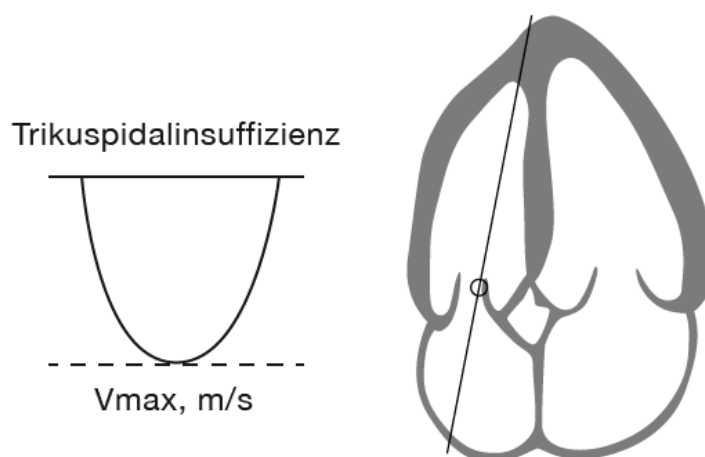


Abbildung 16: Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe. In Anlehnung an (Mereles D 2014a)

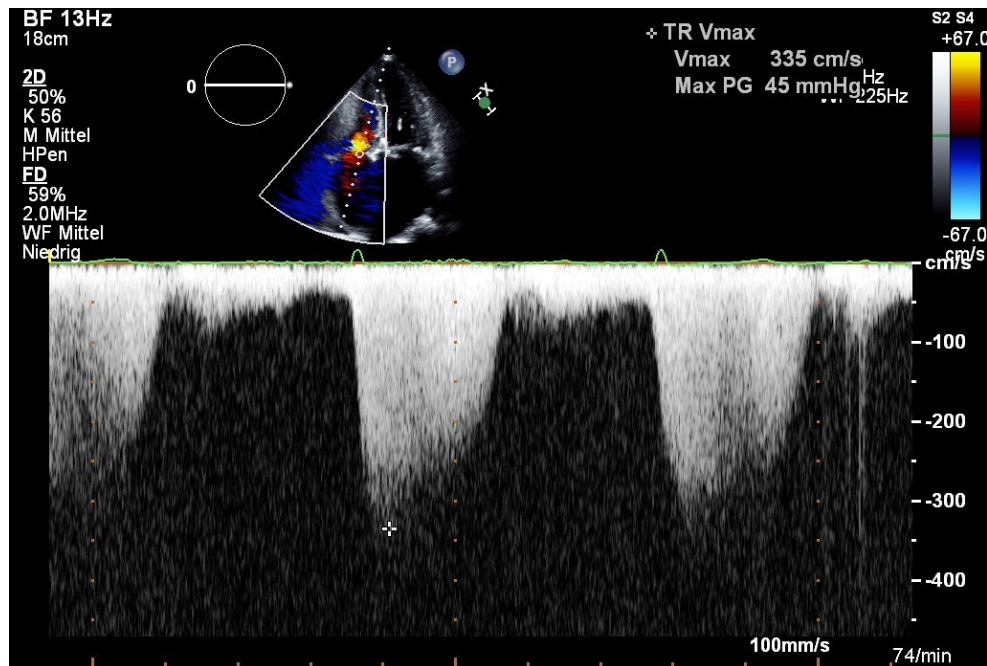


Abbildung 17: Spektraldarstellung der Trikuspidalinsuffizienz

Die echokardiographische Untersuchung der Pulmonalisinsuffizienz wird ebenfalls zur Bestimmung des PA-Druckes herangezogen. Durch Anlotung in der linksparasternalen kurzen Achse können mit dem CW-Doppler die maximale und die diastolische Spitzengeschwindigkeit ( $V_{Plmax}^2$  bzw.  $V_{Pldias}^2$ ) der Regurgitation gemessen werden (Abbildung 18 und 19). Ähnlich der Trikuspidalinsuffizienz ergeben sich durch Anwendung der modifizierten Bernoulli-Gleichung der mittlere und der diastolische PA-Druck. Für den mittleren PA-Druck wird die Druckdifferenz zwischen Pulmonalarterie und RV mit der Formel:  $PA_{mitt} = (V_{Plmax}^2) \times 4$  bestimmt, der diastolische PA-Druck mit:  $PA_{dias} = (V_{Pldias}^2) \times 4 + RA\text{-Druck}$  (Nagueh et al. 2009).

Die Werte für den mittleren PA-Druck betragen in der Regel bei Personen unter 50 Jahren in Ruhe weniger als 20 mmHg und steigen bei Belastung nicht über 30 mmHg (Kovacs et al. 2009).

Durch die gute Korrelation des diastolischen PA-Druck mit den Messungen des mPCWP besteht die Möglichkeit der gleichwertigen Verwendung (Lee et al. 1989).

Bei einem vitalen Probandenkollektiv häufig gering ableitbaren, jedoch hämodynamisch unbedeutenden Reflux an der Pulmonalklappe, aber nicht immer gegebener Trikuspidalklappeninsuffizienz, wurde in der vorliegenden Studie für die Bestimmung der Pulmonalisdrücke über die Pulmonalisinsuffizienz entschieden (Bartel et al. 2006). Zudem ist der pulmonalarterielle Mitteldruck ein etablierter Parameter zur Quantifizierung einer pulmonalarteriellen Hypertonie (Olschewski et al. 2007).



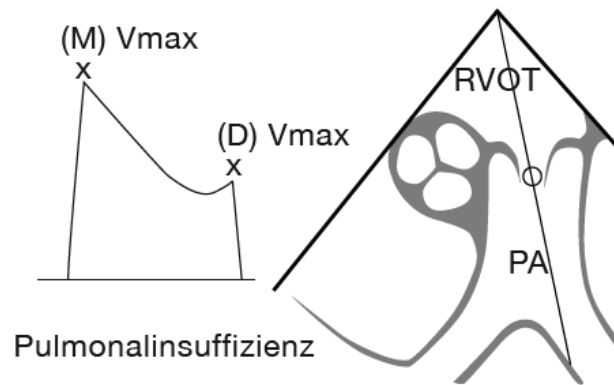


Abbildung 18: Bestimmung der maximalen und diastolischen Spitzengeschwindigkeit der Pulmonalisinsuffizienz. In Anlehnung an (Mereles D 2014a)

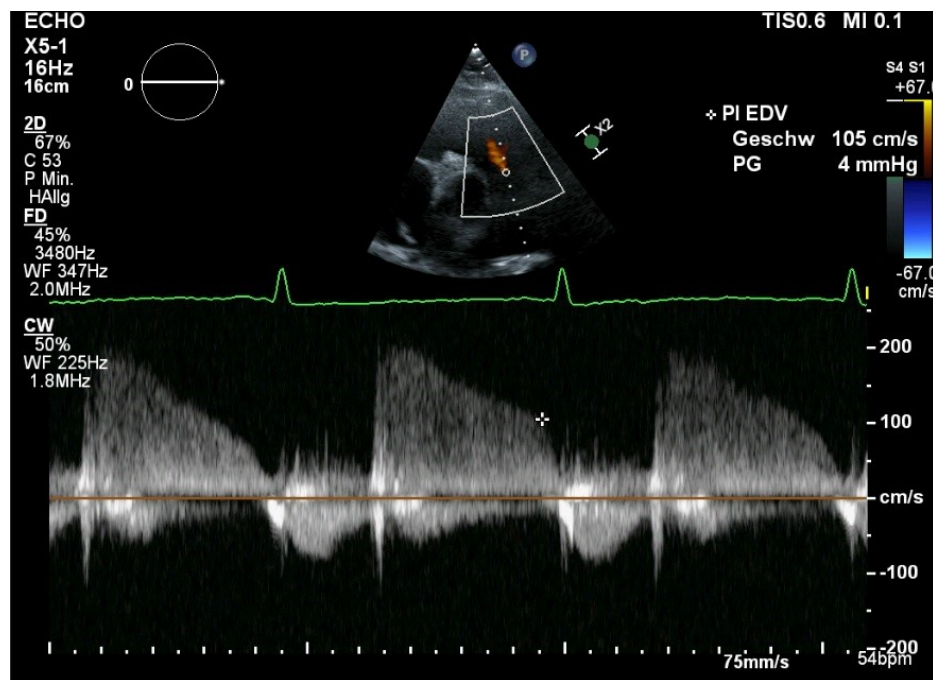


Abbildung 19: Spektraldarstellung der Pulmonalisinsuffizienz

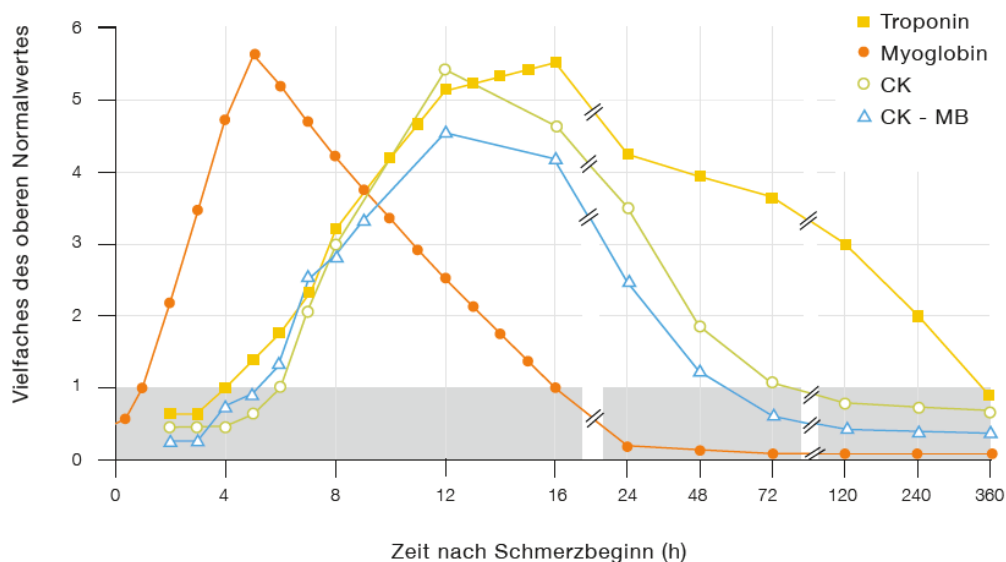
## 2.6 Kardiale Seromarker

Die Untersuchung biochemischer Herzmarker ist schon seit vielen Jahren eine essenzielle, nicht invasive Methode in der kardialen Diagnostik, bei der die Kreatinkinase, deren Isoform CK-MB, das Myoglobin und ebenso die kardiospezifischen Troponine T und I gemessen werden. Die Kenntnis dieser Enzyme und deren Kinetik spielt vornehmlich zur Feststellung, bzw. Ausschluss eines stattgehabten Myokardinfarktes, der Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten bei Vorliegen kleiner Myokardschädigungen ohne ischämische Ursache oder auch zur Beurteilung des Therapieerfolges koronarer Reperusionsstrategien bzw. Thrombolyse eine wichtige Rolle. Nachdem früher nur die eher unspezifischen Funktionsproteine CK und CK-MB detektiert werden konnten, ermöglichte die Bestimmung von Herzmarkern höherer Spezifität eine entscheidende Verbesserung der Laboruntersuchung. Die Identifizierung individueller Charakteristika, kinetischer Verläufe und deren Einteilung

in Früh- und Spätmarker optimierte, unter Hinzuziehen der klinischen Symptomatik und eines 12-Kanal-Ruhe-EKG, das strategische Vorgehen in der Herzdiagnostik um einiges (Abbildung 20 und 21) (Störk et al. 1998; Herrmann et al. 2001).

Parameter	Molekular- gewicht. (kD)	Halb- werts- zeit (h)	Anstieg (h)	Gipfel (h)	Normal (d)
CK/CK-MB	86	3	4 – 10	12 – 24	2 – 3
Myoglobin	17	1/4	1 – 4	4 – 8	1
Troponin T (cTnT)	37	2 – 3	3 – 8	12 – 72	7 – 14
Troponin I (cTnI)	23	2 – 3	3 – 8	12 – 24	7 – 10

**Abbildung 20: Charakteristika der Herzenzyme. In Anlehnung an (Störk et al. 1998)**



**Abbildung 21: Kinetik der Herzenzyme nach akutem Myokardinfarkt. In Anlehnung an (Störk et al. 1998)**

Hierbei nehmen besonders das kardiale Troponin T und Troponin I eine zentrale Bedeutung ein. Die National Academy of Clinical Biochemistry und International Federation of Clinical Chemistry empfehlen deren Anordnung im Rahmen biochemischer Ischämiediagnostik heutzutage als Goldstandard (Störk et al. 1998; Herrmann et al. 2001). Auf molekularer Ebene bilden die Proteine einen Bestandteil der kleinsten funktionalen Einheit der Herzmuskelzelle, dem Sarkomer. Der Funktionsapparat besteht aus 7 Aktinmonomeren, dem doppelsträngigen Tropomyosin und dem Troponinkomplex. Zum Troponinkomplex gehört das Troponin T als Verankerung am Tropomyosin, das Troponin C zur Bindung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzter Calciumionen und Troponin I, dessen Aufgabe die Verhinderung der enzymatischen Hydrolyse von ATP darstellt. Während über 90% des cTn an den Myofibrillen gebunden vorliegt, befindet sich der übrige Teil frei im Zytosol. Die

besondere Aminosäuresequenz der Zellproteine ermöglichte die Herstellung monoklonaler Antikörper und dadurch die Detektion des cTnT und cTnI mit hoch kardiospezifischen Immunoassays. Zur Identifikation eines Zellschadens sind beide Enzyme bezüglich Sensitivität und Spezifität anderen Biomarkern wie der Laktatdehydrogenase, CK, CK-MB und Myoglobin überlegen (Shave et al. 2010a; Mueller et al. 2013).

Insbesondere folgende Kriterien zeichnen die kardialen Troponine bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom diagnostisch aus: 1. eine hohe solitäre Expression im Herzmuskelgewebe, 2. eine schnelle, umfassende Freisetzung, linear zum Ausmaß der Herzmuskelschädigung und 3. eine lange Plasmahalbwertszeit. Die Integration eines oberen und unteren Serumgrenzwertes im Konzept der Infarktdiagnostik soll unterstützen, den Schädigungsgrad besser zu beurteilen. Dies betrifft vornehmlich das zytosolische Troponin T, für welches anhand mehrerer Studien ein Bereich zwischen 0.1 und 0.4 ng/ml ermittelt wurde. Die Freisetzung und Nachweisbarkeit im Blutbild wird auf eine gestörte Integrität der Zellwand zurückgeführt. Erhöhte Laborwerte können auf einen Hochrisikopatienten hinweisen und erfordern eine strengere Indikation zur Klinikweinweisung mit nachfolgenden Untersuchungen (Herrmann et al. 2001; Störk et al. 1998).

Die CK ist ein routinemäßig bestimmtes Enzym, welches, je nach Bedarf an ATP, die Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Kreatinphosphat katalysiert. Es befindet sich als dimeres Molekül im Zytosol und besteht aus einer B und einer M-Untereinheit. Insbesondere die Isoform CK-MB liegt bei Myokardschädigungen in höherer Konzentration vor und lässt den prozentualen Anteil an der Gesamt-CK ansteigen. Sie sind jedoch in ihrer Spezifität beeinträchtigt und können neben Herzerkrankungen z.B. auch bei Skelettmuskelschäden, Niereninsuffizienz und Hypothyreose erhöhte Werte aufweisen. Dennoch gehört die serielle Bestimmung beider Biomarker, aufgrund ihres kinetischen Profils, zur Früh- und Bestätigungsdiagnostik (Herrmann et al. 2001; Störk et al. 1998).

Als ein Herzenzym der frühen Phase weist das Myoglobin die schnellste Freisetzungskinetik auf. Das Proteinmonomer der Hämgruppe dient dem Skelett- und Herzmuskelgewebe zur intrazellulären Sauerstoffspeicherung und wird bei Zelluntergang im Blut nachweisbar (Störk et al. 1998; Herrmann et al. 2001; Störk et al. 1998). Aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit eignete sich die Messung des Parameters allerdings nicht für das vorliegende Studienziel.

Ein Einblick in den wissenschaftlichen Kontext zeigt, dass die Untersuchung der Herzenzyme, neben den klinisch relevanten Studien, schon seit vielen Jahren auch einen Bestandteil der sportmedizinischen Forschung darstellt. Das trifft sowohl auf den Leistungssport, als auch auf den Präventions- und Rehasport zu. Das Ziel ist die Differenzierung zwischen den positiven Effekten bzw. der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und den Risiken, sowie draus resultierenden Beeinträchtigungen durch sportliche Aktivitäten.



In diesem Zusammenhang erbrachten verschiedene Erhebungen den Nachweis statistisch signifikant erhöhter Serumkonzentrationen des kardialen Troponins nach langen Ausdauerbelastungen bei gesunden Probanden. Dies lässt zunächst auf eine Affektion der Kardiomyozyten schließen, die Bestätigung einer tatsächlichen Strukturschädigung und langfristiger Funktionseinschränkung infolge derartiger Belastungen steht allerdings noch aus (Shave et al. 2010a). Neilan et al. stellten anhand einer Untersuchung von Teilnehmern des Boston Marathon (Neilan et al. 2006a) sogar den Zusammenhang zwischen erhöhtem cTnT und einer echokardiographisch ersichtlichen Reduktion der rechtsventrikulären Kontraktilität her. Eine eindeutige Kausalität zwischen diesen Parametern konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (Shave et al. 2010a). Hingegen zeigen epidemiologische Befunde, dass langfristiges, auch intensiv betriebenes Ausdauertraining lebensverlängernd wirken kann (Ruiz et al. 2014; Marijon et al. 2013). Entsprechende Ergebnisse fordern jedoch aufgrund der bisher abweichender Thesen und methodischer Limitationen noch weiterer Forschungsarbeiten (Merghani et al. 2016; Schnohr et al. 2015). Hinsichtlich anderer Biomarker führten laborchemisch nachgewiesene Erhöhungen der CK-MB nach Ausdauerwettkämpfen ebenso zur Besorgnis, dass solche Belastungen nekrotische Vorgänge an den Kardiomyozyten verursachen. Da vermutet wird, dass Skelettmuskelzellen von ambitionierten Ausdauerläufern eine relativ höhere Konzentration der CK-MB als weniger trainierte enthalten, wird während sportlichen Aktivitäten auch ein verhältnismäßig größerer Anteil freigesetzt und im Serum nachweisbar. Durch den Verlust an Spezifität erhält das cTn jedoch den Vorzug als geeigneterer Biomarker (Shave et al. 2010a).

## **2.7 Zielstellung und Arbeitshypothesen**

Das Ziel der Studie bestand in der Untersuchung akuter Auswirkungen eines kurzdauernden und hoch intensiven Intervalltrainings im Vergleich zu einem längerdauernden, moderat intensiven Ausdauertraining auf den Anstieg der Konzentration kardialer Biomarker (cTnT, CK, CK-MB). Ein weiterer Fokus lag auf der Kontrolle echokardiographischer Parameter, um mögliche Zusammenhänge zu etwaigen Veränderungen der Morphologie und/oder Funktion des Herzens durch unterschiedliche Belastungen aufzuzeigen.

### **Hypothesen:**

1. Ein Intervalltraining bei hochintensiver Belastung im Laufbereich (HIIT) führt zu einem Anstieg der kardialen Biomarker cTnT, CK, CK-MB und %CK-MB, die höher ausfallen als nach einem Dauerlauf in moderater Trainingsintensität und, aufgrund ihrer im Einzelfall übergrenzwertigen Ausprägung, auf eine Schädigung der Herzmuskelzellen hindeuten.
2. HIIT verursacht – trotz erhöhter spezifischer Herzenzyme – keine außernormwertigen Abweichungen der echokardiographischen Parameter, was gegen funktionelle Einschränkungen und morphologische Veränderungen des Herzens als unmittelbare Folge solcher Trainingsformen spricht.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Einschlusskriterien

Das Probandenkollektiv sollte männliche Teilnehmer in sportlich ambitioniertem Trainingszustand umfassen. Die Altersspanne wurde von 25 bis 35 Jahren festgelegt. Als gesundheitliche Voraussetzung durften keine kardiovaskulären oder muskuloskelettalen Vorerkrankungen bestehen und es musste ein ärztliches Attest zur bedenkenlosen Teilnahme an den Trainingseinheiten vorliegen. Für den Interventionstag waren der Verzicht auf Alkohol, Kaffee und Nikotin sowie das Unterlassen großer körperlicher Anstrengungen vor Trainingsbeginn erforderlich.

#### 3.2 Stichprobe

Der Stichprobenumfang beinhaltete eine Anzahl von 13 männlichen Sportstudenten, im Alter von  $26.2 \pm 2.9$  Jahren. Die körperlichen Maße ergaben eine Größe von  $182.4 \pm 6.4$  cm, ein Gewicht von  $80.6 \pm 7$  kg und daraus resultierend einen Body-Mass-Index von  $24.2 \pm 1.2$ . Keiner der Teilnehmer wurde aufgrund unpassender Voraussetzungen ausgeschlossen.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über persönliche Ansprache am Institut für Sportwissenschaft der Universität Rostock. Vor Beginn der Studie wurden alle Probanden über Ziel und Inhalt mündlich und schriftlich informiert. Eine Einverständniserklärung verifizierte die Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme sowie die Erlaubnis zur Entnahme von Blutproben und Durchführung elektro- und echokardiographischer Untersuchungen.

Eine vorherige Stichprobenkalkulation wurde auf Basis des Durchschnittswerts von 0.006 ng/ml nach MICT durchgeführt, was ungefähr dem 50<sup>th</sup> Perzentil einer Referenzpopulation für den verwendeten Assay entspricht. Auf Grund von Ergebnissen bei jungen Basketballspielern wurde eine cTnT-Erhöhung über den Cut-off (99<sup>th</sup> Perzentile, 0.0145 ng/ml) für die Hälfte der potentiellen Blutproben vermutet, für die andere Hälfte eine mit MICT vergleichbare cTnT-Aktivität (0.006 ng/ml). Anhand einer mit diesen Daten projizierten Effektstärke von 1.3 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 ergab sich eine Stichprobengröße von  $N = 10$  Teilnehmer, um signifikante Effekte des Trainingsprotokolls auf die Troponinausschüttung zu detektieren (G\*Power 3.1.9.2, Universität Kiel). Unter Beachtung einer möglichen Drop-out-Rate von einem Drittel, wurde eine Stichprobengröße mit 13 Probanden festgelegt.

### 3.3 Studiendesign

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung der Ethikkommission, Registriernummer A 2014-0066, der Universität Rostock, wurde eine einfach verblindete, kontrollierte Vergleichsstudie als Studiendesign umgesetzt. Abbildung 22 zeigt die dazugehörige Graphik. Die Zuweisung in Gruppe A bzw. B erfolgte randomisiert. Die Reihenfolge der Trainingseinheiten und die Art der jeweiligen Intervention waren für den die Echokardiographie durchführenden Untersucher, ebenso wie für die Mitarbeiter des Labors, nicht bekannt.

Alle Teilnehmer absolvierten in einer sequentiell ausgeglichenen Abfolge zwei methodisch unterschiedliche Laufseinheiten auf einer 400 m Tartanbahn. Der Abstand zwischen diesen erforderte eine „Washout-Phase“ von mindestens 5 Tagen. Das HIIT-Programm mit einer Gesamtdauer von 30 Minuten beinhaltete ein 5minütiges Aufwärmen, 2 x 12 x 30 Sekunden intensive Belastungen mit 15 Sekunden Erholungspause, eine Serienpause von 3 Minuten sowie ein abschließendes 5minütiges „cool down“ (Rønnestad et al. 2015). Das MICT bestand aus einem 60minütigen Dauerlauf bei moderater Belastungsintensität.

Die Steuerung und Kontrolle der Belastung während der Trainingseinheiten erfolgte mittels permanenter Herzfrequenzmessung (Polar RS 800, Fa. Polar, Finnland). Die aufgezeichneten Daten wurden anschließend ausgelesen und softwaregestützt ausgewertet (Polar Pro Trainer, Fa. Polar, Finnland). Die individuellen Intensitätsbereiche konnten anhand der maximalen Herzfrequenz bzw. durch Anpassung an die Empfehlung des American College of Sports Medicine festgelegt werden (Pollock ML et al. 1998). Die Ermittlung der Zielwerte für die einzelnen Probanden erfolgte mithilfe kontinuierlicher HF-Aufzeichnungen im Rahmen eines Cooper-Tests. Da in dieser Form jedoch keine Angaben über die exakte  $HF_{max}$  möglich sind, wurde die Spitzenherzfrequenz ( $HF_{peak}$ ), unter Annahme einer starken Gleichheit, als orientierender Parameter gewählt. Für die Interventionen galt, MICT in einem moderaten Bereich mit 64-76%  $HF_{peak}$  und HIIT bei höherer Intensität mit 77-93%  $HF_{peak}$  zu absolvieren.

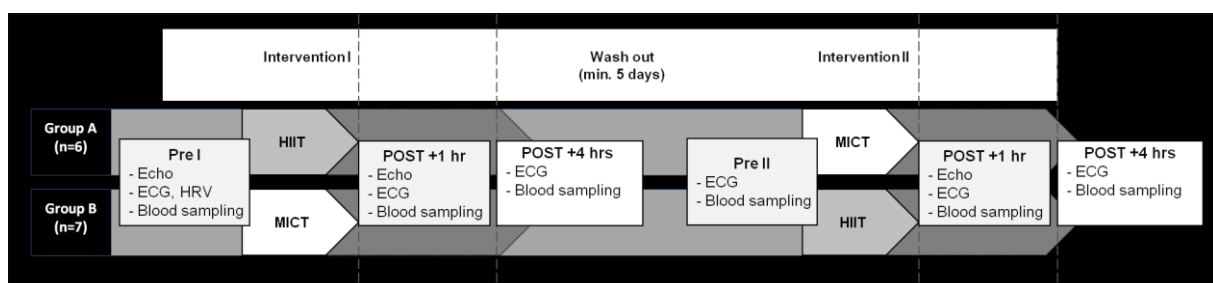


Abbildung 22: Design der Crossover-Studie (N=13)

## 3.4 Ablauf

### 3.4.1 Fragebögen

Zur Einschätzung der physischen Verfassung und dem Ausschluss gesundheitlicher Risiken beantwortete jeder Teilnehmer im Vorfeld der Studie unterschiedliche Fragebögen. Diese gaben Auskunft über die Kurzanamnese, die eigene Fitnessseinschätzung (Bradshaw et al. 2005) sowie die Sporteignung (PAR-Q, Physical Activity Readiness Questionnaire).

### 3.4.2 Cooper-Test

Der im Jahr 1968 von dem amerikanischen Sportmediziner Kenneth H. Cooper (Cooper 1968) publizierte Ausdauer-test ist ein, aufgrund der guten Validität und hohen Korrelation mit der  $VO_{2max}$ , häufig eingesetzter Feldtest zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Fitness und aeroben Leistungsfähigkeit (McNaughton et al. 1998). Als Kriterium dient die innerhalb von 12 Minuten maximal zurückgelegte Laufstrecke. Im Rahmen der Voruntersuchungen verschaffte der Cooper-Test einen Eindruck über die Leistungsfähigkeit der Teilnehmer, diente aber auch als Grundlage zur Ermittlung der  $HF_{peak}$ , um die jeweilige Belastungsintensität am Interventionstag nach optimalen Vorgaben zu steuern. Abbildung 23 zeigt einen Probanden während der Test-Phase. Diese wurde dahingehend modifiziert, dass die Belastung mittels Tempoverschärfung (Endbeschleunigung) in den letzten 30 Sekunden (über ein akustisches Signal) noch einmal auf ein Maximum zu steigern war, um eine höchstmögliche Herzschlagfrequenz zu provozieren. Ausgehend von der  $HF_{peak}$  erfolgte die Vorgabe der individuellen Trainingsbereiche nach den entsprechenden Richtlinien (Pollock et al. 1998). Unmittelbar nach Abschluss des Testlaufes wurde die Laktatkonzentration im Blut gemessen und die Probanden anhand der Borg-Skala, um eine subjektive Einschätzung der Belastung gebeten.



Abbildung 23: Proband während der Cooper-Test-Phase

### 3.4.3 Baseline-Echokardiographie

Bei allen Probanden erfolgte vor der ersten Interventionseinheit eine echokardiographische Überprüfung der Morphologie und Funktion des Herzens durch einen Facharzt für Kardiologie, um mögliche Vorerkrankungen auszuschließen.

### 3.4.4 Interventionstag

An jedem Untersuchungstag nahmen 2-4 Probanden unter randomisierter Zuweisung der Trainingsmethodik (HIIT oder MICT) teil. Vor Beginn der Interventionen wurden neben der Baseline-Echokardiographie ein 8minütiges Ruhe-EKG mit zusätzlicher Aufzeichnung der Herzfrequenzvariabilitäten (engl.: heart rate variability, HRV) durch eine Polaruhr (RS 800), eine Blutdruckmessung und eine Blutabnahme zur Bestimmung der Konzentration von kardialen Troponin T, der Gesamt-CK sowie der CK-MB und %CK-MB durchgeführt. Im Anschluss absolvierten die Probanden innerhalb der individuell vorgegebenen HF-Bereiche das HIIT-Programm bzw. einen 60minütigen Dauerlauf im Stadion (Abbildung 24). Direkt nach Abschluss der Trainingseinheiten wurde die Laktatkonzentration gemessen und eine Einschätzung des Belastungsempfindens mit Hilfe der Borg-Skala ermittelt. 15 Minuten nach Beendigung der Laufeinheit fand erneut ein Ruhe-EKG mit HRV über 8 Minuten, sowie eine Blutdruckmessung statt. Weitere 15 Minuten später eine zweite Echokardiographie und exakt eine Stunde nach Belastungsende die Blutabnahme. Die letzten Nachuntersuchungen drei Stunden später beinhalteten noch eine Blutabnahme, ein Ruhe-EKG/HRV-Aufzeichnung (8 Minuten) und eine Blutdruckmessung.

Nach einer „Washout-Phase“ von mindestens 5 Tagen wurde die Methodik entsprechend gewechselt, die zeitlichen Abläufe und die Tageszeit stimmten mit dem vorigen Interventionstag überein.



Abbildung 24: Proband während der Interventionsphase

## **3.5 Messmethoden**

### **3.5.1 Herzfrequenz**

Als Messgerät für die Ermittlung der individuellen Herzfrequenzbereiche im Rahmen des Cooper-Test und deren Kontrolle während der Intervention wurde die Pulsuhr Polar RS 800 (Polar Electro, Kempele, Finland) eingesetzt. Das Gerät ermöglicht eine EKG-genaue Erfassung der aktuellen Herzfrequenz (Weippert et al. 2010), die zeitgleich auf einer Armbanduhr angezeigt und für eine spätere Analyse gespeichert werden kann.

### **3.5.2 Borg-Skala**

Die Borg-Skala („Rating of perceived exertion“, RPE) ist ein gängiges Mittel zur subjektiven Einschätzung der individuellen Anstrengung. Das Ausmaß der Belastung wird durch eine numerische Skala von 6-20 erfasst. Die numerischen Angaben sind jeweils mit einer entsprechenden Beschreibung versehen (6 = keine Anstrengung bis 20 = maximale Anstrengung) und weisen einen linearen Anstieg mit der abgeforderten Leistung auf. Vorteil dieser Methode ist die unkomplizierte Anwendung und gute Reproduzierbarkeit mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.91-0.92 und Varianzkoeffizienten von 4-8 %, wodurch eine hohe Zuverlässigkeit und Aussagekraft erreicht wird. Zudem offeriert sie ein breites Einsatzspektrum, welches klinische Studien an herz- oder lungenerkrankten Patienten, epidemiologische Studien, die Steuerung optimaler Trainingsempfehlung von Leistungssportlern bis hin zur Prävention und Rehabilitation umfasst. Des Weiteren konnte eine Korrelation der Skalenwerte zu den physiologischen Parametern wie HF, Laktat, Sauerstoffaufnahme oder Atemfrequenz festgestellt werden (Löllgen 2004; Borg 2004).

### **3.5.3 Laktat**

Zur Bestimmung des Laktatanstiegs im Blut wurde das Messgerät LactateScout (Senslab, Leipzig) und zugehörige Teststreifen verwendet. Durch ein Probenvolumen von 2 µl erfolgt innerhalb von 15 Sekunden eine enzymatisch-amperometrische Bestimmung der Laktatkonzentration aus frischem Kapillarblut.

### **3.5.4 Seromarker**

Zur Feststellung der Konzentration, bzw. des Anstiegs der kardialen Biomarker cTnT, CK und CK-MB wurden vor (Pre), 1 Stunde (Post +1) und 4 Stunden (Post +4) nach jeder Intervention Blutproben entnommen. Die Erfassung von cTnT erfolgte mittels des hoch sensitiven „Elecsys Troponin T hs assay“ 5<sup>th</sup> Generation der Firma Roche (Shave et al. 2002). Mit der Detektion ab 0.003 ng/ml und

einer Präzision  $< 10\%$  Variabilitätskoeffizient (bei  $0.013\text{ ng/ml}$ ) liegt die obere Referenzgrenze ( $99^{\text{th}}$  Perzentile) des Tests für männliche Populationen bei  $0.0145\text{ ng/ml}$  (Giannitsis et al. 2010; Zhelev et al. 2015). Die CK wurde über das Creatine Kinase Reagent von BECKMAN COULTER gemessen, welches bei hoher Gesamtgenauigkeit (Variabilitätskoeffizient:  $< 5\%$ ) ein Spektrum von  $10 - 2000\text{ U/l}$  anzeigt. Als diagnostisch auffällig gelten Werte ab  $190\text{ U/l}$ . Für die CK-MB wurde das CKMB UDR Reagent von SENTINEL DIAGNOSTICS mit einem Bereich von  $5 - 2300\text{ U/l}$ , ebenfalls hoher Gesamtgenauigkeit (Variabilitätskoeffizient:  $< 5\%$ ) und einer oberen Grenze von  $24\text{ U/l}$  angewandt. Die Messungen aller biochemischen Marker erfolgten nach den Richtlinien der International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) (Schumann et al. 2002).

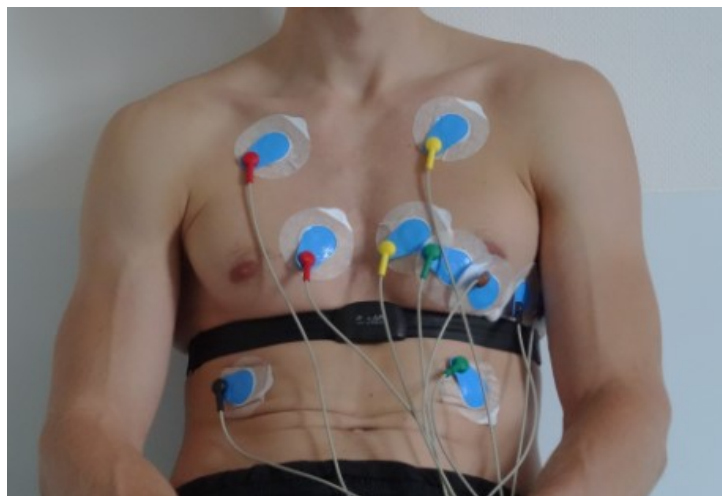
### **3.5.5 Echokardiographie, EKG, Blutdruck**

Bei allen Probanden wurde in der Voruntersuchung und 30 Minuten nach der jeweiligen Intervention gemäß den aktuellen Leitlinien (Nagueh et al. 2009; Rudski et al. 2010; Emilsson et al. 2006) eine transthorakale Echokardiographie mit Hilfe des General Electrics Vivid 7 Dimension ultrasound system (General Electric Company, Fairfield, Connecticut, USA) (Abbildung 25) durchgeführt. Zur Beurteilung der Diameter und systolischen Funktion des LV wurde die Größe anhand des endsystolischen (LVESD), bzw. enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) und die prozentuale Verkleinerung des Ventrikels während der systolischen Herzaktion durch die fractional shortening (FS) bestimmt. Die diastolischen Funktionsparameter umfassten die maximale Geschwindigkeit des passiven trans-mitralen Blutflusses (E), die frühdiaastolische Elongationsgeschwindigkeit der linken Ventrikelwände ( $E'$ ), deren Quotient  $E/E'$  zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes und eine Druckbestimmung des linken Vorhofes anhand des mPCWP. Die Untersuchungen der rechten Herzkammer beinhalteten den rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser (RVEDD), sowie die Auslenkung der Trikuspidalklappe (TAPSE) während der Herzaktion und deren maximale systolische Geschwindigkeit (TASV). Um Stenosen oder Insuffizienzen der Segelklappen festzustellen, wurden die maximalen Blutflussgeschwindigkeit über der Aorten- ( $AO\ V_{\text{max}}$ ) und Pulmonalklappe ( $PK\ V_{\text{max}}$ ) ermittelt. Die Detektion der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf erfolgte über die Messung des mittleren ( $PA_{\text{mitt}}$ ) und diastolischen ( $PA_{\text{dias}}$ ) pulmonalarteriellen Druckes. Zur Aufzeichnung des 8 minütigen Ruhe-EKGs (Pre, Post +1 und Post +4) diente, unter Anwendung der Seattle-Kriterien für normale EKG-Befunde (Nagueh et al. 2008), das Programm Cardiax EKG mit der USB-Version des Cardiax PC-EKG (IMED, Budapest, Ungarn), ein 12-Kanal High-Resolution-EKG mit Klebeelektroden (Abbildung 26). Die Blutdruckmessung (Pre, Post +1, Post +4) erfolgte manuell mit einer Oberarmmanschette und Stethoskop nach Riva-Rocci (RR).





**Abbildung 25: General Electrics Vivid 7 Dimension ultrasound system**



**Abbildung 26: Aufzeichnung des Ruhe-EKGs**

### 3.6 Statistische Methoden

Die Beurteilung der Auswirkungen beider Interventionen auf die HF, Laktat und das subjektive Belastungsempfinden erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben (IBM SPSS Statistics 20.0), da für diese Parameter keine Normalverteilung vorlag. Die Effekte der jeweiligen Trainingsmethode auf die Konzentration von cTnT, Gesamt-CK, CK-MB und %CK-MB zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden anhand einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ANOVA untersucht (1. Faktor Messzeitpunkt; 2. Faktor Trainingsmethode) (IBM SPSS Statistics 20.0). Eine durch die Daten verursachte Verletzung der Sphärizität erforderte gegebenenfalls die Korrektur der p-Werte nach Greenhouse-Geisser und eine entsprechende Anpassung der Freiheitsgrade. Für die post-hoc paarweisen Vergleiche kam die Anpassung der Signifikanzniveaus mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur zur Anwendung. Des Weiteren wurde eine Berechnung des Spearman Korrelationskoeffizient für die Blutlaktatkonzentration, das subjektive Belastungsempfinden und die %HF<sub>peak</sub> während der Intervention vs. cTn, CK und CK-MB vorgenommen, um mögliche Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen Trainingsintensität und Freisetzung der Biomarker zu erkennen. Für die graphische Aufarbeitung der Ergebnisse eignete sich die Darstellung als Boxplot.

Unter Berücksichtigung der HF als möglichen Confounder während der echokardiographischen Untersuchung, wurde zur statistischen Auswertung eine Zwei-Faktor-Kovarianzanalyse für wiederholte Messungen eingesetzt (ANCOVA, IBM SPSS Statistics 20.0).

## **4 Ergebnisse**

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Studie vorgestellt, welche zunächst die Leistungsfähigkeit und Belastungsparameter, anschließend die Resultate der venösen Blutentnahme zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten und den jeweiligen Trainingsmethoden, sowie eine Darstellung der echokardiographischen Befunde enthalten.

### **4.1 Leistungsfähigkeit**

#### **4.1.1 Laufleistung im Cooper-Test**

Der Fitnesszustand der Teilnehmer wurde 2 Wochen vor Studienbeginn durch den Cooper-Test bestimmt und konnte auf Basis der Ergebnisse als „sehr gut“ bis „ausgezeichnet“ eingeschätzt werden. Im Mittel wurde bei dem 12-minütigen Lauf eine Distanz von  $3107 \pm 173$  m (Bereich: 2900-3500 m) zurückgelegt.

### **4.2 Belastungsparameter**

#### **4.2.1 HF<sub>peak</sub> im Cooper-Test**

Die während der Cooper-Test-Phase gemessene HF<sub>peak</sub> betrug  $190.4 \pm 6.4$  S/min (Schläge pro Minute) (Spannweite: 181-201 S/min). Die durchschnittliche HF der Interventionen erfüllte gemäß den Richtlinien des ACSM (Pollock ML et al. 1998) für MICT die Kriterien einer „moderaten Belastung“, für HIIT einer „sehr intensiven Belastung“.

#### **4.2.2 Relative Herzfrequenz, Laktatkonzentration und subjektives Belastungsempfinden**

Tabelle 1 führt die absolute und relative HF sowie die Blutlaktatwerte und das subjektive Belastungsempfinden während eines kompletten HIIT Programms, ausschließlich für die Intervalle und MICT auf. Es werden die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Angaben über signifikante ( $p < 0.05$ ) und hochsignifikante ( $p < 0.001$ ) Unterschiede dargestellt.

**Tabelle 1: Absolute und relative HF, Blutlaktat und subjektives Belastungsempfinden während der unterschiedlichen Trainingsinterventionen (N = 13)**

<b>Intervention</b>	<b>HIIT komplett<sup>1</sup></b>	<b>HIIT isoliert<sup>2</sup></b>	<b>MICT<sup>3</sup></b>
<b>HF [S/min]</b>	152.4 ± 24.9*	174.1 ± 9.8**	136.3 ± 6.2
<b>%HF<sub>peak</sub></b>	80.1 ± 13.0*	91.6 ± 3.4**	71.6 ± 2.7
<b>Blutlaktat [mmol/l]</b>	-	5.9 ± 1.6**	1.6 ± 0.7
<b>RPE [Borg Skala: 6-20]</b>	16.8 ± 1.7**	-	11.2 ± 1.7

\*/\*\*) signifikanter Unterschied zum MICT,  $p < 0.05$  /  $p < 0.001$

<sup>1</sup>HIIT komplett: inklusive Erwärmung, Serienpausen und Auslaufen, Dauer: 29 Minuten

<sup>2</sup>HIIT isoliert: ausschließlich intermittierender Teil der Trainingseinheit, HIIT im engeren Sinne, Dauer: 17.5 Minuten

<sup>3</sup>MICT: 60 Minuten Dauerlauf

## 4.3 Seromarker

### 4.3.1 cTnT

Die statistische Analyse zeigte einen starken Effekt des Messzeitpunktes ( $F(1.2, 14.5) = 18.43$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.606$ ), des Trainingsprotokolls ( $F(1, 12) = 17.483$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.593$ ) sowie deren Wechselwirkung ( $F(1.2, 13.1) = 19.684$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.621$ ) auf das cTnT. Abbildung 27 stellt die Ergebnisse der Konzentration des cTnT zu den Zeitpunkten Pre, Post +1 und Post +4 für HIIT bzw. MICT und die Signifikanzniveaus der post-hoc paarweisen Vergleiche (Faktor Trainingsprotokoll und Zeit) dar. Die post-hoc Analyse der Interaktion Trainingsprotokoll\*Zeit ergab folgende Resultate: Die Konzentration des cTnT stieg im Rahmen des HIIT von Pre zu Post +1 von  $0.005 \pm 0.002$  ng/ml auf  $0.006 \pm 0.003$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). Pre zu Post +4 ( $0.011 \pm 0.005$  ng/ml) sowie Post +1 zu Post +4 zeigten jeweils statistisch hoch signifikante Enzymanstiege ( $p < 0.01$ ). Auch nach MICT wurden leicht ansteigende Konzentrationen des cTnT verzeichnet, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert oder zwischen den beiden Nachuntersuchungen konnte jedoch nicht belegt werden ( $p > 0.05$ ). Genauer differenziert veränderten sich die Werte Pre zu Post +1 von  $0.0045 \pm 0.001$  ng/ml auf  $0.0051 \pm 0.002$  ng/ml, bzw. zu Post +4 auf  $0.0053 \pm 0.002$  ng/ml.

Die Messung des cTnT Post +4 lieferte nach HIIT bei fünf Probanden Werte über dem klinischen Cut-off der gesunden Referenzpopulation von 0.014 ng/ml. Nach MICT wurden keine Referenzwerte überschritten.

Die Auswertung der Trainingsinterventionen untereinander ergab nur bei Post +4 einen hoch signifikanten Unterschied ( $p < 0.01$ ).

Weiterhin konnten signifikante Korrelationen zwischen der cTnT-Freisetzung bei Post +4 und den Blutlaktatwerten (Spearman's  $r = 0.542$ ,  $p < 0.01$ ), dem subjektiven Belastungsempfinden (Spearman's  $r = 0.617$ ,  $p < 0.001$ ) und der  $\%HF_{peak}$  (Spearman's  $r = 0.692$ ,  $p < 0.001$ ) festgestellt werden. Die CK-MB bei Post +4 zeigte einen Trend ( $r = 0.498$ ,  $p = 0.083$ ) und die CK einen moderaten Zusammenhang zum BMI-normalisierten LVEDD in der Baseline ( $r = 0.634$ ,  $p = 0.020$ ), während für das cTnT keine Korrelation nachgewiesen wurde.

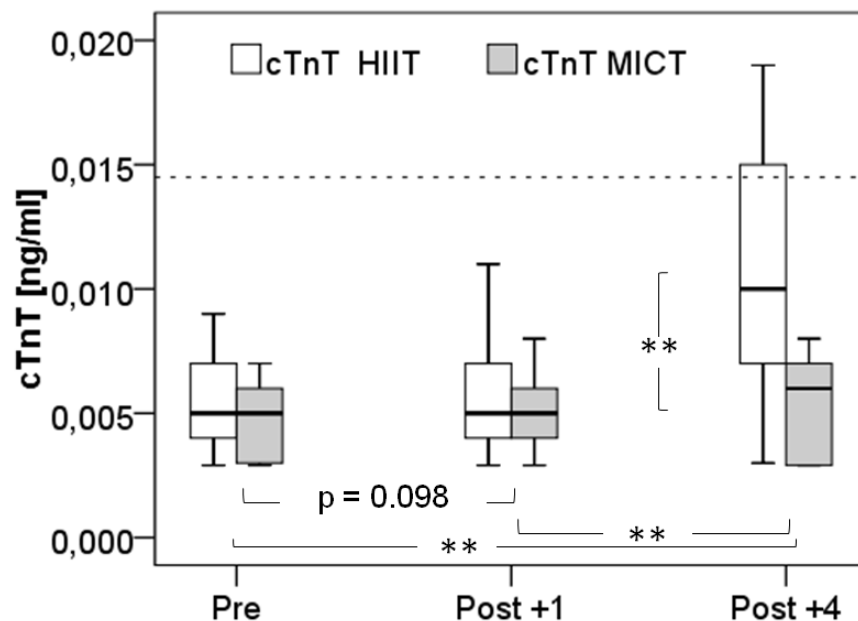


Abbildung 27: Box-Plot zur Konzentration des cTnT vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ,  $N = 13$ , gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation)

#### 4.3.2 Gesamt-CK

Der Messzeitpunkt hatte einen signifikanten Effekt auf die Gesamt-CK ( $F(1.1, 13.5) = 13.176$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.523$ ), die CK-MB ( $F(2, 24) = 6.287$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.344$ ) und die  $\%CK-MB$  ( $F(2, 24) = 4.079$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.255$ ). Die Art der Intervention oder auch die Wechselwirkung von Messzeitpunkt und Trainingsprotokoll hatten keine signifikante Auswirkung.

Abbildung 28 zeigt die Ergebnisse zur Bestimmung der Aktivität der Gesamt-CK nach HIIT bzw. MICT. Die Messungen Pre zu Post +1 nach HIIT ergaben mit dem Anstieg von  $261.5 \pm 191.9$  U/l auf  $306.6 \pm 209.9$  U/l, ebenso wie im Vergleich zu Post +4 ( $354.6 \pm 199.8$  U/l), eine hoch signifikante Veränderung ( $p < 0.01$ ). Post +1 zu Post +4 erwies keine statistische Signifikanz ( $p > 0.05$ ). Beim MICT konnte durch die Veränderungen von Pre zu Post +1 ( $231.4 \pm 97.1$  U/l auf  $264.7 \pm 111.3$  U/l) ( $p < 0.01$ ) sowie von Pre zu Post +4 ( $291.7 \pm 117.1$  U/l) ( $p = 0.01$ ) ein hoch signifikanter Anstieg verzeichnet werden. Die leichte Erhöhung von Post +1 zu Post +4 zeigte keine Signifikanz ( $p > 0.05$ ). Der obere klinische Grenzwert von 190 U/l wurde bereits im Vorfeld von einigen Probanden erreicht bzw. übertroffen. Vor dem HIIT waren es sieben, vor dem MICT neun Probanden. Die Zahl erhöhte

sich bei Post +1 auf elf nach HIIT, bzw. auf zehn nach MICT, bei Post +4 auf zwölf, bzw. weiterhin zehn Probanden.

Der Interventionsvergleich ergab zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied.

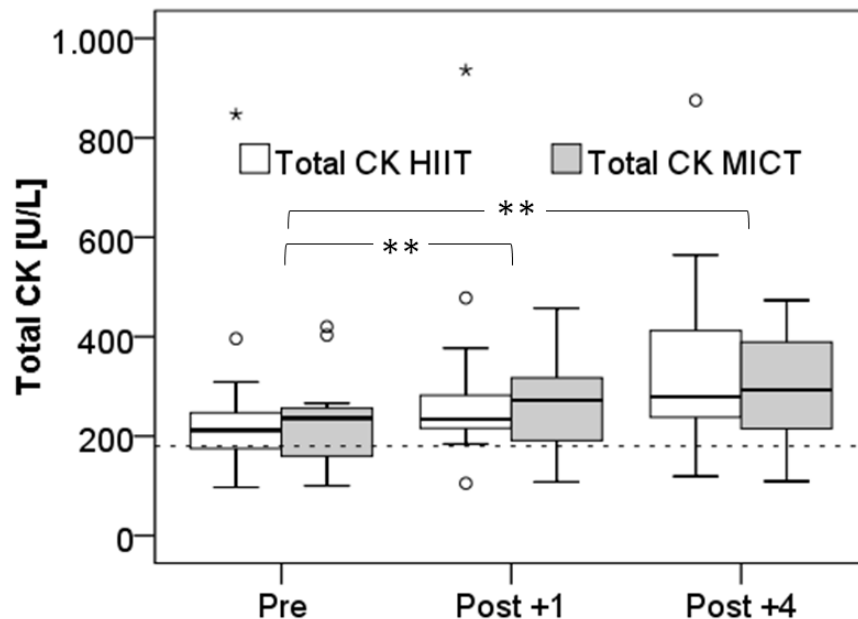


Abbildung 28: Box-Plot zur Konzentration der Gesamt-CK vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , N = 13, gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation)

### 4.3.3 CK-MB

Abbildung 29 veranschaulicht die Ergebnisse zur Messung der CK-MB. Während der Anstieg im Rahmen des HIIT von Pre zu Post +1 ( $19.2 \pm 5.7$  U/l auf  $20.9 \pm 5.3$  U/l) zunächst ohne statistische Signifikanz blieb ( $p > 0.05$ ), erhöhte sich die CK-MB 4 Stunden nach HIIT signifikant um ca. 10% über den Ausgangswert ( $22.7 \pm 6.2$  U/l) ( $p > 0.05$ ). Die Veränderungen von Post +1 zu Post +4 waren nicht statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Beim MICT zeigten sich von Pre zu Post +1 ( $17.8 \pm 4.1$  U/l auf  $19.8 \pm 5.4$  U/l), zu Post +4 ( $20.0 \pm 5.4$  U/l) sowie Post +1 zu Post +4 keine signifikanten Anstiege ( $p < 0.05$ ). Eine Überschreitung des Referenzwertes von 24 U/l wurde vor dem HIIT bei einem, bzw. vor dem MICT bei zwei Probanden gemessen. Die Anzahl stieg bei HIIT Post +1 auf drei, nach Post +4 weiter auf sechs Probanden. Nach MICT lagen zu den entsprechenden Zeitpunkten drei bzw. vier Messwerte über der Referenz.

Zwischen HIIT und MICT bestand zu allen Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied vom Enzymanstieg.

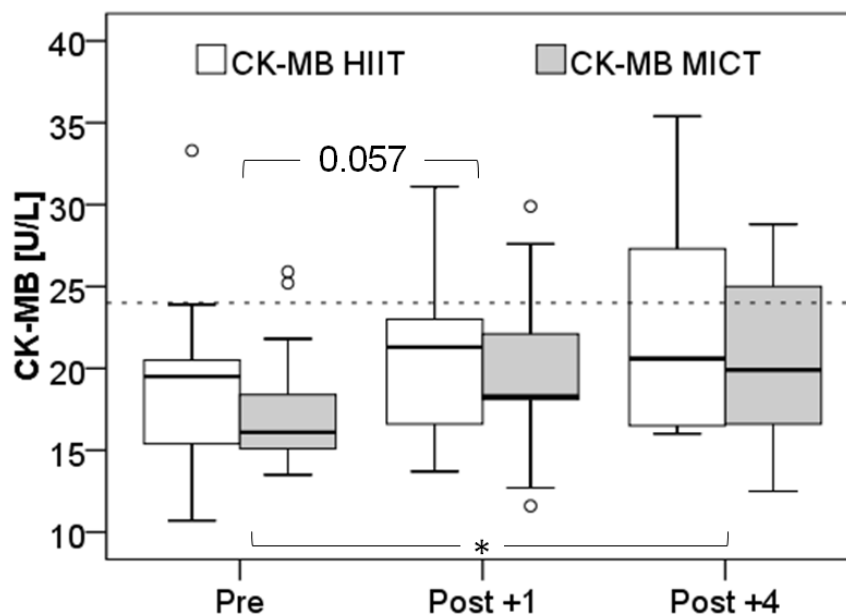


Abbildung 29: Box-Plot zur Konzentration der CK-MB vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; \* $p < 0.05$ ,  $N = 13$ , gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation)

#### 4.3.4 %CK-MB

Abbildung 30 visualisiert die Ergebnisse für den Parameter %CK-MB. Nach HIIT fielen die Werte Pre zu Post +1 von  $8.7 \pm 2.7$  U/l auf  $8.1 \pm 2.8$  U/l, bzw. bei Post +4 auf  $7.4 \pm 2.4$  U/l ab. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur bei Pre zu Post +4 ( $p < 0.05$ ) belegt werden, Post +1 zu Post +4 zeigte lediglich einen statistischen Trend ( $p = 0.06$ ). Für MICT veränderten sich die Mittelwerte Pre zu Post +1 von  $8.7 \pm 3.2$  U/l auf  $8.5 \pm 3.5$  U/l und zu Post +4 auf  $7.7 \pm 3.1$  U/l. Alle Tests ergaben keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für die genannte Trainingsintervention.

In Bezug auf den Referenzwert von 6% lagen im Vorfeld sowohl bei HIIT, als auch bei MICT zwölf der dreizehn Probanden über dieser Grenze. Die Anzahl verringerte sich Post +1 bei HIIT auf zehn und bei MICT auf elf, und Post +4 weiter auf neun bzw. auf zehn.

Zu allen Zeitpunkten war zwischen den Interventionen kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

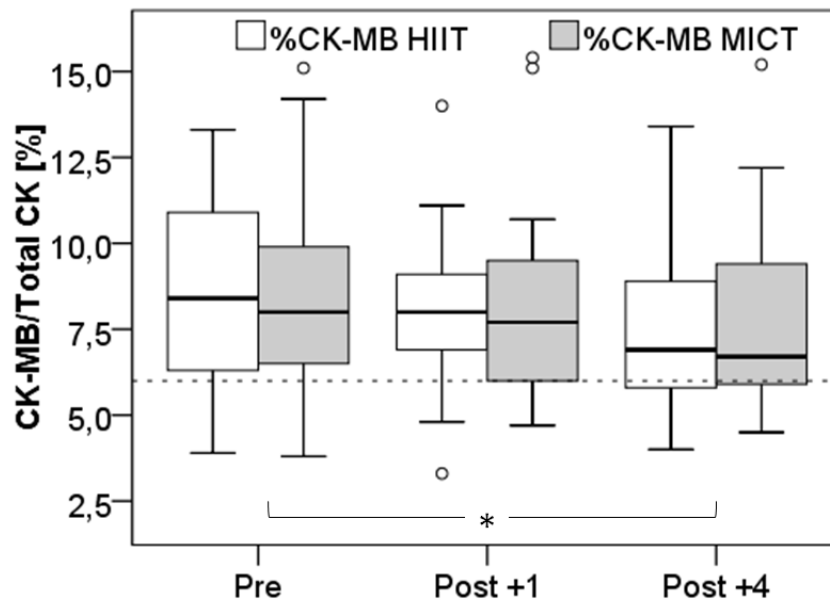


Abbildung 30: Box-Plot zur %CK-MB vor und 1 Stunde (Post +1) sowie 4 Stunden (Post +4) nach HIIT bzw. MICT; \* $p < 0.05$ ,  $N = 13$ , gepunktete Linie = oberer Grenzwert (95 % Konfidenzintervall einer gesunden Referenzpopulation)

#### 4.4 Echokardiographie

Die Analyse von beeinflussenden kardiovaskulären Größen zeigte eine während der echokardiographischen Untersuchung weiterhin erhöhte HF, mit einem hoch signifikanten Unterschied für die Nachbelastungsphase nach HIIT und MICT (HIIT:  $89.3 \pm 7.8$  S/min vs. MICT:  $77.0 \pm 11$  S/min,  $p < 0.001$ ). Für den systolischen und diastolischen Blutdruck ergab sich kein Unterschied ( $RR_{sys}$  nach HIIT:  $113.6 \pm 6.1$  mmHg vs. MICT:  $111.9 \pm 5.7$  mmHg,  $p = 0.586$ ;  $RR_{dia}$  nach HIIT:  $72.3 \pm 7.2$  mmHg vs. MICT:  $74.5 \pm 8.1$  mmHg,  $p = 0.893$ ). Die zweifaktorielle Kovarianzanalyse ANCOVA ergab unter Berücksichtigung der HF als Kovariable bis auf den Parameter PK  $V_{max}$  ( $p < 0.05$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, ebenso wie für den Vergleich Pre zu Post-HIIT bzw. Post-MICT. Tabelle 2 fasst die entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeiten, die Mittelwerte und Standardabweichungen zum Zeitpunkt der Voruntersuchung (Pre) sowie die Veränderungen 30 Minuten nach (Post) HIIT bzw. MICT zusammen.



**Tabelle 2: Echokardiographische Parameter in der Voruntersuchung (Pre) und deren Veränderung 30 Minuten nach (Post) HIIT bzw. MICT unter Berücksichtigung der Untersuchungs-HF als möglicher Confounder im Rahmen der ANCOVA; MW  $\pm$  SD und die Signifikanz des Unterschiedes zwischen HIIT und MICT sowie Pre und HIIT bzw. MICT.**

	<b>Pre</b>	<b>Post HIIT</b>	<b>Post MICT</b>	<b><i>p</i> Pre vs. HIIT</b>	<b><i>p</i> Pre vs. MICT</b>	<b><i>p</i> HIIT vs. MICT</b>
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD			
<b>LVEDD [mm]</b>	53.6 $\pm$ 2.8	53.8 $\pm$ 2.0	52.7 $\pm$ 2.3	0.076	0.090	0.658
<b>LVESD [mm]</b>	32.6 $\pm$ 1.9	31.9 $\pm$ 1.9	32.9 $\pm$ 2.8	0.623	0.183	0.472
<b>EF [%]</b>	64.3 $\pm$ 9.9	65.3 $\pm$ 9.8	65.9 $\pm$ 4.0	0.200	0.492	0.647
<b>FS [%]</b>	37.6 $\pm$ 4.1	40.6 $\pm$ 2.8	37.5 $\pm$ 5.5	0.328	0.095	0.471
<b>RVEDD [mm]</b>	38.2 $\pm$ 2.7	37.6 $\pm$ 2.1	37.4 $\pm$ 2.7	0.486	0.992	0.838
<b>AO V<sub>max</sub> [cm/s]</b>	178.7 $\pm$ 15.7	176.9 $\pm$ 14.1	176.8 $\pm$ 17.9	0.245	0.456	0.767
<b>PK V<sub>max</sub> [cm/s]</b>	111.6 $\pm$ 20.3	106.8 $\pm$ 13.0	102.8 $\pm$ 13.7	0.893	0.714	0.007
<b>E [cm/s]</b>	83.7 $\pm$ 20.8	70.4 $\pm$ 16.6	85.3 $\pm$ 10.5	0.455	0.342	0.470
<b>E' [cm/s]</b>	19.1 $\pm$ 3.8	18.5 $\pm$ 4.1	18.2 $\pm$ 3.5	0.148	0.322	0.624
<b>E/E'</b>	4.4 $\pm$ 1.0	3.9 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.8	0.985	0.631	0.661
<b>mPCWP [mmHg]</b>	7.4 $\pm$ 1.2	6.7 $\pm$ 0.8	7.9 $\pm$ 1.0	0.951	0.624	0.673
<b>PA<sub>mean</sub> [mmHg]</b>	9.6 $\pm$ 1.1	8.8 $\pm$ 0.9	9.9 $\pm$ 1.1	0.774	0.266	0.167
<b>PA<sub>dia</sub> [mmHg]</b>	7.6 $\pm$ 1.0	6.6 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 10.5	0.810	0.610	0.193
<b>TAPSE [mm]</b>	24.8 $\pm$ 1.6	22.3 $\pm$ 2.4	23.7 $\pm$ 1.4	0.811	0.504	0.753
<b>TASV [cm/s]</b>	15.7 $\pm$ 2.3	13.5 $\pm$ 2.8	14.6 $\pm$ 1.6	0.387	0.166	0.646

## 5 Diskussion

Im Fokus der Studie stand die Untersuchung der akuten Auswirkungen eines hochintensiven Intervalltrainings auf spezifische kardiale Biomarker und die Herztätigkeit im Vergleich zu einem moderaten Dauerlauf. Die Ergebnisse zeigten bei zwar kürzerer Dauer, aber weitaus intensiverem Training signifikant erhöhte Serumkonzentrationen des cTnT, der CK, CK-MB und %CK-MB. Trotz der Prävalenz belastungsinduzierter Enzymanstiege ergab die Echokardiographie kein Nachweis funktioneller oder morphologischer Abweichungen in pathologische Bereiche unmittelbar nach hohen Beanspruchungen. Die Resultate sollten dazu beitragen, bisherige Vermutungen einer Myokardzellschädigung durch entsprechende Sportaktivitäten zu entkräften und unnötige bzw. vorzeitige Krankenhauseinweisungen, einschließlich umfassender Diagnostik, zu vermeiden.

Es folgt die Diskussion der Hypothesen sowie die Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext.

### 5.1 Seromarker

Die Ergebnisse der Blutanalyse zeigten in der Post +4 Messung eine Erhöhung des cTnT nach HIIT bei allen dreizehn Probanden. Fünf von diesen überstiegen sogar den oberen Referenzwert von 0.0145 ng/ml, was den laborchemischen Verdacht auf Myokardzellschädigungen durch diese Trainingsmethode lenken könnte. Nach MICT traten keine derartigen Veränderungen auf. Der Ausschluss echo- und elektrokardiographischer Auffälligkeiten vor und nach beiden Interventionen unterstützte hingegen die Theorie einer reversiblen Freisetzung von zytosolischem Troponin aufgrund erhöhter Membranpermeabilität statt relevanter Strukturverletzungen (Shave et al. 2010a).

Neben Troponin verdeutlichte der Anstieg weiterer Enzyme die zunehmende Beanspruchung der Herzmuskulatur unter sportlicher Aktivität. Hierbei wiesen die Ergebnisse der Gesamt-CK sowohl nach HIIT als auch nach MICT erhöhte Konzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten auf. Den oberen klinischen Grenzwert (190 U/l) überschritten einige Probanden sogar schon vor den Interventionen und anschließend deutlich häufiger nach dem Intervallprogramm. Die Ergebnisse dürfen jedoch nicht voreilig als normwidrig interpretiert werden, da in sportlichen Kollektiven höhere Werte als in der Normalbevölkerung keine Seltenheit darstellen (Mougios 2007; Robinson et al. 1982). Aufgrund einer signifikanten Korrelation zum normalisierten LVEDD kann die Gesamt-CK sogar als ein potentieller Trigger von reaktiven morphologischen Anpassungen auf regelmäßiges Training diskutiert werden.

Für das in der herzspezifischen Diagnostik routinemäßig eingesetzte Isoenzym CK-MB wurde ebenso nach beiden Interventionen ein signifikanter Konzentrationsanstieg detektiert. Ähnlich der Gesamt-CK führte HIIT vermehrt zu Überschreitungen des oberen Grenzwertes (24 U/l), sodass der labor-

chemische Nachweis auch hier die hohen Anforderungen an das Herz-Kreislauf-System widerspiegeln. Bei fehlender Koinzidenz mit myokardialen Schädigungen sind vergleichbare Ergebnisse jedoch nicht widerspruchsfrei mit pathologischen Prozessen vereinbar (Siegel et al. 1981; Robinson et al. 1982; Shave et al. 2002; Schnohr et al. 1980). Ergänzend wurde der prozentuale Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK bestimmt. Bei einer Überschreitung von 6% liegt zunächst der Verdacht auf eine Herzmuskelschädigung oder einen Myokardinfarkt vor (Klapdor R et al. 1978). Da die Messungen sowohl vor als auch nach den Trainingseinheiten bei den meisten Probanden über den Vorgaben lagen, lässt sich schlussfolgern, dass solche Befunde differentialdiagnostisch bei jungen aktiven Menschen für dieses Krankheitsbild nicht als verlässlicher Indikator gelten können bzw. die Normwerte entsprechend differenziert werden müssen. Im Verlauf der Zeitpunkte Post +1 zu Post +4 nahmen die Werte ab und wiesen einen statistischen Trend auf ( $p = 0.07$ ). Dies spricht für eine, in Relation zur CK-MB, stärkere Freisetzung von Gesamt-CK, die in der erhöhten Aktivität der Skelettmuskulatur bei den Trainingsinterventionen zu erklären ist (Robinson et al. 1982; Dawson et al. 2005; Siegel et al. 1981).

Die Ergebnisse erscheinen im Vergleich zu Studien im Mannschaftssport, wie z.B. Rugby und Fußball, zunächst nicht kongruent. Obwohl die Sportler während eines Spiels immer wieder kurzen hochintensiven Belastungen ausgesetzt sind, ermittelten die Untersucher keine erhöhten Werte des cTnT. Anhand der ebenfalls durchgeführten Echokardiographie konnten sogar transiente Verringerungen der globalen diastolischen Füllung des linken Ventrikels festgestellt werden, in den Nachuntersuchungen waren diese allerdings nicht mehr zu finden. Die systolische Funktion sowie die Kontraktilität blieben unauffällig. Da der fehlende Anstieg des cTnT kein Anhalt für eine Myokardnekrose ergab, wurden die diastolischen Abweichungen eher auf die veränderte HF zurückgeführt (George et al. 2004). Eine direkte Vergleichbarkeit mit den Blut- und Herzuntersuchungen der HIIT-Studie ist aufgrund der unterschiedlich gewählten Messzeitpunkte, unmittelbar bzw. 24 Stunden nach dem Spiel, und dem Belastungsprofil erschwert. Abweichend lange Aktivitätsphasen und Regenerationszeiten könnten, im Gegensatz zu dem exakt vorgegebenen Intervallprogramm, für die ausbleibende Troponinfreisetzung verantwortlich sein. Auch wenn eine gewisse Individualität der Freisetzungskinetik zu beachten ist und eventuell nicht alle „Responder“ auffallen, wurden die Messzeitpunkte der vorliegenden Studie bewusst auf 1 und 4 Stunden nach den Interventionen festgelegt. Die Idee dahinter umfasste zum einen die Berücksichtigung einer typischen Notfallversorgung, z.B. eines Ausdauerathleten mit belastungsassoziierter Synkope unklarer Herkunft; zum anderen beschreiben einige Studien erhöhte cTnT-Werte erst einige Stunden nach Beginn moderater Belastungen, wie z.B. einem Marathonlauf (Middleton et al. 2008). Mögliche Abweichungen der Resultate sind aufgrund der verwendeten cTnT Assays (3<sup>rd</sup> vs. 5<sup>th</sup> Generation) bzw. deren unterschiedlicher Sensitivität zu beachten.

Weitere Differenzen sind gegenüber Radbelastungen feststellbar. Nach zwei separaten Sprints mit maximaler Beanspruchung über jeweils 30 Sekunden auf dem Ergometer wurden sowohl im Anschluss, als auch 24 Stunden später, keine signifikant erhöhten Troponinwerte detektiert (George et al. 2014). Die Frequenz und Häufigkeit der intensiven Belastungen des in der vorliegenden Studie angewendeten HIIT-Programms, bestehend aus zwei mal zwölf Laufintervallen von je 30 Sekunden im Bereich von 77-93 % der  $HF_{peak}$ , scheint dagegen ein wirksamer Belastungsreiz für eine Freisetzung zu sein. Hierbei könnte die signifikante Korrelation zwischen cTnT Post +4 und den Blutlaktatwerten sowie der  $\%HF_{peak}$  auf die hohe mechanische Belastung des Herzens während der Intervalle hindeuten und als Auslöser der Enzymfreisetzung interpretiert werden (Shave et al. 2010b; Shave et al. 2010b; Shave et al. 2010a). Aufgrund der unterschiedlichen Resultate wäre eine mögliche Schwelle denkbar, welche in Abhängigkeit von Dauer, HF oder erreichtem Schlagvolumen zur Troponinausschüttung führt. Ohne den Beleg von Zellintegrität ist diese sogar als Impuls zur Induktion physiologischer Adaptationen nicht auszuschließen (Middleton et al. 2008). Hinweise für intensitätsgetriggerte Anpassungseffekte geben die Befunde einer bis zur Ausbelastung ansteigenden Progression des Schlagvolumens bei Eliteathleten, die möglicherweise auf ausgeprägte Dehnungsfähigkeit in der Diastole und hohe Kontraktionskraft des Herzmuskels zurückzuführen ist (Tanaka et al. 1986; Zhou et al. 2001). Zur Verifizierung potentieller Steigerungsmöglichkeiten des Trainingserfolges durch die optimierte Beanspruchung genannter Messgrößen müssten weitere Untersuchungen folgen. Trotz objektivierbarer Parameter sind die Vorgänge auf molekularer Ebene während sportlicher Beanspruchungen noch nicht explizit aufgeschlüsselt. Über die Freisetzungskinetik der Herzenzyme im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms bestehen bereits wissenschaftliche Theorien. Für das kardiale Troponin wird ein biphasischer Verlauf beschrieben, beginnend mit einer geringen Ausschüttung, gefolgt von einer größeren und länger andauernden, bis hin zu einem Peak der Serumkonzentration nach 12 bis 24 Stunden. Das Troponin der ersten Phase entstammt dem zytosolischen Pool und gelangt durch Veränderungen der Membranpermeabilität per passiver Diffusion ins Serum. Der weitere Anstieg soll durch das an Tropomyosin gebundene Troponin aufgrund proteolytischen Abbaus bzw. Zellnekrose erfolgen (Shave et al. 2010a). Bezüglich der temporär erhöhten Durchlässigkeit des myokardialen Sarkolemms wird ein Zusammenhang mit anhaltendem mechanischen Stress, vermehrt anfallender Sauerstoffradikale oder einem abweichenden Säure-Basen-Status vermutet. Des Weiteren steht eine durch Dehnung des Herzmuskels ausgelöste Stimulation von Integrinen zur Diskussion, die als bidirektionale Signalmoleküle an kardialen Remodeling-Prozessen beteiligt sind und intaktes cTn aus den Zellen transportieren sollen (Shave et al. 2010a). Hinsichtlich sportlicher Aktivitäten konnte während und nach längeren Ausdauerbelastungen ebenso ein zweigipfliger Kurvenverlauf festgestellt werden, von einer signifikanten Zellschädigung wird jedoch nicht ausgegangen. Stattdessen sind erhöhte kardiale Troponine nach Ausdauerbelastungen keine Seltenheit, sondern spiegeln

als physiologische Substrate die speziellen Anforderungen solcher Belastungen wieder (Scharhag et al. 2006; Middleton et al. 2008). Die Übertragung dieser Erkenntnisse auf hohe Intensitäten bei kurzem intermittierendem Belastungsregime sollte mit der vorliegenden Studie überprüft werden. Der statistische Vergleich zum Dauerlauf ergab für die Herzenzyme nur für das cTnT zu den Zeitpunkten Pre und Post +1 eine statistische Tendenz ( $p = 0.06$  und  $p = 0.07$ ) bzw. bei Post +4 eine hohe Signifikanz ( $p < 0.001$ ), wodurch sich der Parameter als hoch sensibler Belastungsmarker in der klinischen Diagnostik empfiehlt. Der Einsatz echokardiographischer Untersuchungen ermöglichte indessen den Ausschluss pathologischer Veränderungen der Herzfunktion und scheint die Unbedenklichkeit eines HIIT bezüglich einer Schädigung des Herzens bei jungen gesunden Sportlern zu bescheinigen. In die Trainingsplanung integrierte Einheiten dieser Art bieten neben der nachweislich gesteigerten Effektivität auf kardiovaskuläre Anpassungsprozesse (Gormley et al. 2008) den zusätzlichen Vorteil eines zeitlich deutlich geringeren Gesamtaufwandes. Die überlegene Wirksamkeit von Intervalltraining konnte neben dem Leistungs- und Breitensport sogar auch bei älteren Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt demonstriert werden. Insbesondere der Faktor Intensität scheint eine reizauslösende Komponente darzustellen und zur Induktion funktioneller und struktureller Adaptationen des Herzens beizutragen (Wisløff et al. 2007; Rønnestad et al. 2015). Inwiefern die Troponinfreisetzung als entscheidender Stimulus abgegrenzt werden kann, ist noch nicht definitiv erwiesen. In der hier vorliegenden Studie ergab sich eine statistisch nachweisbare Assoziation zwischen dem normierten linken Ventrikeldiameter und der belastungsinduzierten CK-Ausschüttung.

Das Phänomen des Enzymanstiegs allgemein wurde bereits von vielen Studien nach langen Ausdauerbelastungen beschrieben (Rifai et al. 1999; Trivax et al. 2010; Neilan et al. 2006b; Middleton et al. 2008). Der Vergleich mit HIIT ist durch die Variabilität der Prävalenzen und absoluten Werte der Serumkonzentrationen jedoch schwierig. Mögliche Gründe könnten das unterschiedliche Fitnessniveau der Probanden, die Sportart, die Trainingsdauer, der Zeitpunkt der Blutabnahme, das Troponin Assay und die Festlegung der Grenzwerte sein. Eine höhere Inzidenz fand sich besonders nach Laufwettbewerben und hierbei sogar häufiger nach geringerer Belastungsdauer. Kürzere Distanzen werden meist in einem schnelleren Lauftempo zurückgelegt, was die Intensität wiederum steigert (Shave et al. 2010a). Die Geschwindigkeit und die Belastungsform (Sportart) stellen daher wichtige Determinanten bei der Interpretation auffälliger herzspezifischer Biomarker dar. Dieser Befund steht im Einklang mit den Schlussfolgerungen der vorliegenden Studie.

Für den klinischen Umgang resultiert die Erkenntnis, dass hohe Beanspruchungen im Training oder die Teilnahme an entsprechend intensiven Wettbewerben auch bei meisten gesunden Menschen in einem physiologischen Konzentrationsanstieg des cTn oberhalb der Referenzgrenze münden können. Ohne zusätzliche Hinweise auf ein akutes Koronarsyndrom besteht hingegen keine dringende Indikation einer umfassenden Herzdiagnostik (Shave et al. 2010a; Shave et al. 2010b).

## 5.2 Echokardiographie

Weder die von hoher Intensität geprägte Intervallmethode noch die moderate Dauereinheit führten trotz erhöhter kardialer Seromarkerkonzentrationen zu keinen relevanten echokardiographisch feststellbaren Veränderungen von Morphologie oder Funktion des Herzens.

Die Parameter für das linke Herz blieben in der Baseline-Untersuchung zunächst ohne Auffälligkeiten. Wie erwartet, reagierte das Herz-Kreislauf-System auf die sportliche Belastung mit physiologischen Umstellungen. Der Durchmesser des LV variierte nach den jeweiligen Interventionen sowohl systolisch als auch diastolisch nur in sehr geringem Umfang, sodass durch beide Trainingsmethoden keine Einschränkungen der Volumenkapazität entstanden. Das HIIT nahm keinen übermäßigen Einfluss auf die als Größe der systolischen Funktion gemessene FS. Die Kontraktionskraft des Myokards scheint die höhere Dynamik des Blutflusses infolge der Intervalle gut zu kompensieren. Eine weiterhin nahezu unveränderte EF gewährleistete die ausreichende Versorgung des systemischen Kreislaufs, sodass keine leistungslimitierenden Auswirkungen entstanden. Auch die diastolischen Parameter des LV befanden sich in Ruhe nicht außerhalb der Norm. Nach den jeweiligen Interventionen veränderte sich die anhand der frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit an der Mitralklappe (E) beurteilbare Relaxation des Myokards nicht über die Referenzgrenzen hinaus. Die ebenso kaum abweichende maximale frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralklappenringes ( $E'$ ) und der weit unter der oberen Normgrenze gelegene Quotient  $E/E'$  ließen annehmen, dass intensives Training zu keiner unmittelbaren diastolischen Funktionsveränderung führte. Die Parameter fließen zudem in die Berechnung des PCWP ein, welcher als Maß für den linken Vorhofdruck steht. Das insbesondere nach HIIT konsekutive Absinken des Wertes bei gleichzeitig ansteigender FS ist durch eine periphere Vasodilatation mit Reduktion der vaskulären Widerstände in der direkten Nach-Belastungsphase erklärbar und beruht somit auf physiologischen Regulationsabläufen. Die Veränderungen lagen zu keiner Zeit außerhalb des Normbereiches und auch zwischen den Methoden entstanden keine Unterschiede. Aus kardiologischer Sicht ergeben sich somit keine signifikant funktionellen Einschränkungen des LV, die gegen den Einsatz dieser Trainingsform sprechen würden.

Für die rechte Herzkammer fielen bereits in den Voruntersuchungen über dem oberen Grenzwert liegende enddiastolische Durchmesser der Probanden auf. Das ist bei einem sportlich trainierten Kollektiv jedoch nicht ungewöhnlich, da regelmäßig erhöhte Volumenbelastungen die Herzhöhlen auf Dauer ausdehnen können. Ursächlich wird der während sportlicher Aktivität ansteigende pulmonalarterielle Druck diskutiert, infolge dessen der RV einer unverhältnismäßig größeren Belastung ausgesetzt ist und langfristig dilatiert. Da die Kapazitäten zur Reduktion der Nachlast vom systemischen Kreislauf weitaus höher sind, betrifft dies den LV weniger (La Gerche et al. 2014). Die jeweiligen

Interventionseinheiten nahmen kaum Einfluss auf den RVEDD, sodass das Füllungsvermögen nahezu konstant blieb. Für  $PA_{\text{mean}}$  und  $PA_{\text{dia}}$  ergaben sich im Rahmen der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede, sodass HIIT im Vergleich zu einem Dauerlauf in der Nachbelastungsphase keine länger anhaltend hohe Gefäßdrücke verursacht. Eine denkbare Möglichkeit das Verhalten der Messgrößen während des Trainings zu visualisieren, wäre z.B. eine Belastungsechokardiographie auf dem Laufband durchzuführen. Zur funktionellen Beurteilung wurden die apikobasale Auslenkung der Trikuspidalklappe sowie deren maximale systolische Geschwindigkeit gemessen. Beide Größen fielen insbesondere nach HIIT in den unteren Grenzbereich (TAPSE) bzw. sogar darunter (TASV) ab, wodurch eine passager funktionelle Einschränkung zu vermuten wäre. Die Parameter wiesen nach beiden Interventionen jedoch keine signifikanten Unterschiede sowohl zu den Ruhewerten, als auch untereinander auf, was einer stärkeren Affektion des rechten Herzens durch solche Belastungsformen widerspricht. Die größeren Differenzen zum Ausgangswert entstanden allerdings infolge des HIIT, weshalb auch hier die Intensität ausschlaggebend erscheint. Die anhand der Echokardiographie- und Labordaten ermittelten formalen Veränderungen der Funktionsparameter mit grenzwertig erhöhtem cTnT nach HIIT ließen einen Zusammenhang zwischen den Abweichungen der rechtsventrikulären Funktion und der Expression von Troponin erahnen. Unter diesem Aspekt ergeben sich Tendenzen zu der Aussage, dass hochintensive Belastungen neben Ausdauertraining das rechte Herz erheblicher beanspruchen als das linke (La Gerche et al. 2014). Ein schädigender Einfluss auf die kardialen Funktionen infolge des Trainingsprotokolls der vorliegenden Studie konnte allerdings ausgeschlossen werden.

Neben der Untersuchung des rechten und linken Herzens wurde der Blutfluss aus den Ventrikeln in den pulmonalen bzw. systemischen Kreislauf beurteilt. Hierzu diente die Messung der Flussgeschwindigkeit über den Taschenklappen ( $AO V_{\text{max}}$  und  $PK V_{\text{max}}$ ). Insbesondere diese Werte sind von der unterschiedlichen hämodynamischen Ausgangssituation einer Person abhängig und unterliegen daher einer größeren Variabilität. Die jeweils bereits im Vorfeld vorhandenen diskreten Erhöhungen veränderten sich nach den Interventionen nur geringfügig und können auf rein physiologische Anpassungen infolge vermehrter Herzarbeit unter sportlicher Belastung zurückgeführt werden. Trotz hochintensiver Beanspruchung lagen somit keine Einschränkungen des direkten Blutflusses aus dem Herzen vor.

Die diagnostisch ergänzend durchgeführten EKG-Aufzeichnungen ergaben, vergleichbar zu den echokardiographischen Befunden, keine Hinweise auf elektrophysiologische Störungen in unmittelbarem Zusammenhang mit HIIT. Alle Ableitungen zeigten typische EKG-Kurven von Gesunden sowie einen regelrechten Herzrhythmus.

Die Ergebnisauswertung zeigte außerdem, dass die HF bei der Beurteilung von aktivitätsinduzierten Veränderungen stets als potentieller Modulator der Ausprägung verschiedener Parameter zu beachten

ist. So belegte die statistische Analyse bei Kontrolle der HF als möglicher Confounder, bis auf die  $PKV_{max}$ , keine signifikanten Unterschiede zwischen HIIT und MICT, ebenso wie keine signifikanten Unterschiede für die Ruhewerte zu den jeweiligen Interventionen. Dadurch stellt sich allerdings auch die Frage, ob die Herzkreislaufaktivierung direkt nach der Belastung eventuell zu hoch ist, um die Echokardiographie zu diesem Zeitpunkt als aussagekräftiges diagnostisches Instrument einsetzen zu können.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten HIIT-Studie erweitern die Erkenntnisse früherer, meist den Ausdauerbereich betreffende Untersuchungen. Bereits 1999 wiesen Rifai et al. den Anstieg von Herzenzymen, zusammen mit sichtbaren Abweichungen von Parametern der Echokardiographie, bei Triathleten nach (Rifai et al. 1999). Die Forschergruppe konnte bei der Ironman-Weltmeisterschaft auf Hawaii direkt nach dem Wettkampf erhöhte cTnT-, CK-, CK-MB- und Myoglobinwerte, aber auch Veränderungen der Wandbewegung mehrerer Segmente in Form von Hypokinesien und eine verminderte Ejektionsfraktion feststellen. Damit ergänzten sie vorhergehende Studien, die im Rahmen der gleichen Veranstaltung eine akute Abnahme der regionalen und globalen systolischen linksventrikulären Funktion belegten (Douglas et al. 1987; Douglas et al. 1990). In dem Zusammenhang zeigten auch Whyte et al. diastolische und systolische linksventrikuläre Dysfunktionen bei Triathleten im Anschluss eines Mittel- und Langdistanz-Wettkampfs, verbunden mit signifikant erhöhten cTnT-Konzentrationen (Whyte et al. 2000). Im Gegensatz dazu traten bei der HIIT-Studie keine derartigen echokardiographischen Veränderungen auf, sodass kurze intensive Belastungen die Herzarbeit möglicherweise geringer strapazieren. Die Vergleichbarkeit ist aufgrund der stark differenten Belastungszeit und körperlichen Erschöpfung allerdings schwierig, da eine lange Wettkampfdauer vermutlich weitaus größere Wasser- und Elektrolytverluste sowie eine stärkere Beanspruchung der Stoffwechselprozesse verursacht. Entsprechende Aberrationen des physiologischen Milieus könnten Einfluss auf die Herzfunktion nehmen und die Regenerationszeit verlängern.

Es ist jedoch darüber nachzudenken, ob regelmäßige hochintensive Belastungen bei „Respondern“ eventuell zu mikrostrukturellen Schädigungen führen, welche nicht direkt im EKG oder in der Echokardiographie erkennbar sind. Verbesserungen der bildgebenden Diagnostik lieferten Mousavi et al. mit einer Untersuchung an Marathonläufern, bei der sie neben kardialen Biomarkern und der Echokardiographie, eine Kontrastmittel gestützte Magnetresonanztomographie (MRT) nutzten. Trotz erhöhter Herzenzyme, einer transienten rechtsventrikulär systolischen sowie biventrikulär diastolischen Dysfunktion, ergaben sich keine Hinweise auf eine Myokardnekrose. Die Freisetzung zytosolischen Troponins scheint nach diesen Resultaten ohne Zellschädigung einherzugehen (Mousavi et al. 2009). Vergleichbare Schlussfolgerungen trafen auch George et al, die nach Beendigung eines Ultramarathons Veränderungen der linksventrikulären Indizes detektierten, zum Teil in Verbindung mit ansteigenden Troponinwerten. Eine direkte Verknüpfung der Gegebenheiten konnten sie nicht herstellen



und diskutierten stattdessen eine vorübergehend erhöhte Membranpermeabilität als Ursache der Enzymfreisetzung (George et al. 2009). Wenngleich die Erkenntnisse zunächst beruhigend klingen, sollten sie mit Einsatz des MRT auch in Bezug auf HIIT überprüft werden.

In wieweit sich sowohl länger anhaltende, als auch kurze intensive Belastungen bei Ausdauersportlern auf kardiale Veränderungen auswirken können, haben La Gerche et al. beschreiben. Sie gingen von einem reaktiven Remodeling des Herzmuskels auf struktureller, funktioneller und elektrischer Ebene aus, die vornehmlich den RV betreffen. In ihrer Publikation zeigten sie das kardiale MRT eines gesunden Ausdauersportlers während intensiver Belastung. Dabei traten diverse verspätete Kontrastmittel-Anreicherungen im interventrikulären Septum auf, die als fokale Fibrose aufgrund wiederholt mechanischen Stresses durch starke körperliche Aktivität interpretiert wurden. Um die Evidenz einer potentiell belastungsinduzierten Fibrose zu sichern, bedarf es allerdings weiterer Untersuchungen. Dennoch warnen sie vor fehlenden Kompensationsmöglichkeiten aufgrund zu häufigem oder zu intensivem Sport, welcher in Übertraining münden und langfristig zu maladaptiven Umbauprozessen mit proarrhythmischer Tendenz führen könnte (La Gerche et al. 2014). Zur Dokumentation entsprechender Befunde bezüglich HIIT, wäre eine langjährige Athletenbetreuung mit regelmäßigen Untersuchungen nötig. Die diagnostische Erweiterung der bildgebenden Verfahren würde hierbei zusätzliche Fortschritte bringen.

Zusammenfassend befürworten die trotz erhöhter Herzenzyme, echokardiographisch unauffälligen Parameter die Hypothese, dass intermittierend hohe Intensitäten ohne morphologische bzw. funktionelle Veränderungen am Herzen einhergehen und somit keine zwingend medizinische Versorgung erfordern. Die Bedenken stressinduzierter Schädigungen der Myokardzellen mit Einschränkungen der Herzarbeit (Whyte et al. 2000) werden somit zwar entkräftet, die molekularen Vorgänge bedürfen dennoch weiterer Aufklärung.

### **5.3 Zusammenfassung**

Mit der HIIT-Studie sollten die kurzfristigen Auswirkungen eines hoch intensiven Intervalltrainings im Vergleich zu einem moderaten Dauerlauf bei jungen und gesunden Sportlern untersucht werden. Als Bezugsgrößen dienten verschiedene kardiologische Parameter. Es galt herauszufinden, inwieweit sportliche Belastungen hoher Intensität einen Anstieg der herzspezifischen Biomarker hervorrufen und ob diese mit echokardiographisch sichtbaren Veränderungen einhergehen. Hierzu absolvierten 13 Probanden unter Einhaltung einer ausreichenden „Washout-Phase“ jeweils ein hochintensives Intervallprogramm über 30 Minuten und einen 60-minütigen moderaten Dauerlauf. Zur Kontrolle des optimalen Belastungsmaßes half die in der Voruntersuchung (Cooper-Test) ermittelte  $HF_{peak}$ , an

der sich die individuellen HF-Bereiche zu jedem Interventionstag orientierten. Die Serumkonzentrationen der Enzyme wurden über eine Blutabnahme zu drei Messzeitpunkten (vorher, nach 1 Stunde, nach 4 Stunden) bestimmt, besonderes Augenmerk galt den Laborwerten des cTnT. Die Untersuchungen der Herzmorphologie- und Funktion erfolgten in Ruhe sowie 30 Minuten nach der jeweiligen Intervention. Darüber hinaus wurde die HF während des gesamten Untersuchungstages mit einer Pulsuhr aufgezeichnet, nach jeder Einheit die Blutlaktatkonzentration gemessen, sowie vor- und nachher ein EKG geschrieben.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass HIIT zu einem weitaus höheren Anstieg der Herzenzyme führte als MICT. Das Resultat sprach für eine intensitätsbedingt größere Beanspruchung der Myokardzellen. Das vornehmlich in der spezifischen Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms zu bestimmende cTnT, wurde nach HIIT bei mehreren Probanden oberhalb des klinischen Referenzwertes ermittelt. Die Parameter der Echokardiographie wiesen allerdings keine signifikanten Unterschiede der sportlichen Belastungen sowohl im Vergleich zu den Ausgangsmessungen (Baseline vs. HIIT bzw. MICT), als auch zwischen den Gruppen (HIIT vs. MICT) auf. Die größeren Abweichungen von den Vorwerten resultierten zwar infolge des HIIT, insgesamt aber weitgehend innerhalb des Normbereiches. Besonders bei der zur funktionellen Beurteilung des rechten Herzens erhobenen TAPSE und TASV traten auffällige Reduktionen nach beiden Trainingsmethoden auf. Die Befunde deuteten vorerst auf mögliche Einschränkungen des rechten Ventrikels durch intensive Beanspruchungen hin. Ergänzende Auswertungen jedoch zeigten unter Berücksichtigung der HF als mögliche Kovariante während der echokardiographischen Untersuchung, ausgenommen der PK  $V_{\max}$  für alle anderen Parameter keine statistische Signifikanz auf. Demnach ist im Vergleich zu einer moderaten Ausdauerbelastung für das HIIT keine negative Beeinflussung der funktionalen und strukturellen Indizes bei jungen gesunden Männern nachweisbar. Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen sollte die Untersuchungs-HF stets als potentieller Modulator der Befunde mitberücksichtigt werden.

Die Schlussfolgerung der Studie lautete: Trotz übergrenzwertig erhöhter Serumkonzentrationen der kardialen Biomarker, konnten echo- und elektrokardiographisch keine pathologischen Abweichungen sowie Störungen der Reizleitung festgestellt werden, sodass HIIT im Laufbereich ohne Folgen einer unmittelbaren Herzschädigung durchführbar ist.

## **5.4 Limitierende Faktoren**

Die vorliegende Studie kann aufgrund der gewählten Anzahl an Blutabnahmen keine Aussagen über das weitere Verhalten der kardialen Biomarker treffen. Drei Erhebungen (vorher, nach 1 Stunde, nach

4 Stunden) reichen zur Visualisierung eines vollständigen Verlaufs der Enzymkinetik infolge sportlicher Belastungen nicht aus. Es müssten zusätzliche Messzeitpunkte ergänzt werden, um die fortschreitende Entwicklung sowie mögliche Effekte beurteilen zu können.

Zur Sicherstellung von möglichst ähnlichen äußeren Bedingungen, fanden die Interventionen immer zur gleichen Tageszeit auf einer 400m Tartanbahn statt. Witterungsbedingte Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit waren jedoch nicht kontrollierbar.

Für den jeweiligen Untersuchungstag erhielten die Probanden die Anweisung, sich vorher keiner größeren körperlichen Anstrengung auszusetzen. Ein durch Vorbelastungen veränderter Ruhezustand sollte dadurch möglichst vermieden werden. Unterschiede des individuellen täglichen Aktivitätsniveaus in der „Washout-Phase“ blieben allerdings bestehen und könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

Die Echokardiographie wurde stets vom selben, für die Art der Intervention verblindeten Arzt durchgeführt. Im Rahmen der Intra-Observer-Variabilität sind gewisse Schwankungen der einzelnen Messungen jedoch nicht auszuschließen.

## **5.5 Fazit, Perspektive und Ausblick**

Kurze hoch-intensive Laufbelastungen stimulieren die Freisetzung von kardialen Biomarkern, die aufgrund erhöhter Laborwerte zunächst das Bild eines akuten Koronarsyndroms widerspiegeln. Ohne das Auftreten von entsprechenden klinischen Symptomen sollte diese Differentialdiagnose jedoch nicht voreilig gestellt werden, denn grundsätzlich gilt, dass insbesondere Troponin ein organ- und diagnosespezifischer Marker ist. Darüber hinaus konnte die Echokardiographie bestätigen, dass unmittelbar nach Laufbelastungen hoher Intensität keine morphologischen oder funktionellen Einschränkungen am Herzen entstehen. Auffällige Enzymbefunde sollten daher stets in Zusammenhang mit klinischen Symptomen und der vorliegenden Anamnese betrachtet werden. Dies könnte dazu beitragen, den anfänglichen Verdacht auf eine akute Herzschädigung oder möglichen Myokardinfarkt besser einzuschätzen bzw. auszuschließen und unnötige Diagnostik, inklusive invasiver Maßnahmen, zu vermeiden. Da kein Anhalt für gesundheitliche Bedenken besteht, können die Vorteile von HIIT, trotz deutlich geringerem Zeitaufwand eine adäquate Leistungssteigerung zu erzielen, für eine optimierte Trainingsplanung genutzt werden (Wahl et al. 2010; Gibala et al. 2006; Burgomaster et al. 2008; Esfandiari et al. 2014). Zur Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf andere sportliche Kollektive, wäre es hilfreich, Merkmale, wie z.B. Geschlecht, Alter, Sportart oder Trainingszustand in zukünftigen Studien weiter zu differenzieren.

Die HIIT-Studie fokussierte sich auf zwei methodisch unterschiedliche Interventionen und deren herzspezifischen Auswirkung direkt nach der Belastung. Die Effekte von regelmäßigen Laufeinheiten

mit hoch intensiven Intervallen können daraus nicht direkt erschlossen werden. Mit der Fragestellung, ab wann erste Herzveränderungen auftreten, lieferte eine prospektive Längsstudie von Baggish et al. an nicht aus dem Elite-Sport stammenden Studenten der Harvard-University Boston/USA den Hinweis, dass leistungsorientiertes Training bereits innerhalb weniger Wochen zu Anpassungen der Morphologie und Funktion führte. Nach einem strukturierten dreimonatigen Ausdauertraining im Rudern zeigten die Ergebnisse für den LV signifikante Veränderungen der Masse und Größe sowie eine verbesserte diastolische Funktion, außerdem erweiterte Vorhöfe und eine rechtsventrikuläre Dilatation mit Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion (Baggish et al. 2008). Einheiten in Form von HIIT wurden nicht durchgeführt, eine Vergleichsstudie dazu könnte Aufschluss bringen. Echokardiographische Langzeituntersuchungen bzw. wiederholte Nachkontrollen würden die trainingswissenschaftlichen Erkenntnisse über kardiale Reaktionen auf unterschiedliche Intensitäten möglicherweise erweitern. Im Hinblick auf Strukturveränderungen formulierten Forscher bereits den Ansatz, dass sportliche Beanspruchungen zur physiologischen Hypertrophie des Herzmuskels führen und gleichzeitig gegen maladaptives Remodeling schützen. Liu et al. detektierten die Mikro-RNA miR-222 hierbei als entscheidendes Molekül, welches durch RNA-Bindung die Expression von Proteinen verhindern kann. Körperliche Belastungen sollen eine Hochregulation der miR-222 auslösen, wodurch pathologische Umbauprozesse des Myokards antagonisiert und stattdessen ein ausgeglichenes Wachstum gefördert wird. Die genauen Mechanismen auf molekularer Ebene sind bisher noch nicht bekannt und müssen, genau wie die Unwissenheit darüber, welche Art, Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität die effektivste Dämpfung des pathologischen Remodeling hervorruft, noch analysiert werden (Phimister et al. 2015; Liu et al. 2015). In Bezug auf HIIT schließt sich die Frage an, ob Sportler, die während intensiver Intervalleinheiten als sogenannte „Responder“ deutlich höhere cTnT-Konzentrationen freisetzen, auf Dauer eher eine exzentrische kardiale Hypertrophie entwickeln. Infolge eines vergrößerten Schlagvolumens würden sie von dieser Trainingsmethode möglicherweise mehr profitieren als „Non-Responder“.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass hochintensive Belastungen trainingsmethodisch bereits in vielen Sportarten integriert sind. Aus medizinischer und sportwissenschaftlicher Sicht bietet diese Trainingsform allerdings noch ausgiebig Handlungsraum zur Vertiefung und Erarbeitung unterschiedlichster Forschungsschwerpunkte.

## 6 Literatur

- Baggish AL, Wang F, Weiner RB, Elinoff JM, Tournoux F, Boland A, Picard MH, Hutter AM & Wood MJ (2008). Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. *J Appl Physiol* 104. 4: 1121–1128.
- Bartel T & Müller S (2006). *Echokardiographie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Becker S, Klein T & Schneider S (2006). Sportaktivität in Deutschland im 10-Jahres-Vergleich: Veränderungen und soziale Unterschiede. *Dtsch Z Sportmed* 57. 9: 226–232.
- Borg G (2004). Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Dtsch Arztebl* 101. 15: 1016–1021.
- Bradshaw DI, George JD, Hyde A, Lamonte MJ, Vehrs PR, Hager RL & Yanowitz FG (2005). An accurate VO<sub>2</sub>max nonexercise regression model for 18-65-year-old adults. *Res Q Exerc Sport* 76. 4: 426–432.
- Breuer C & Michels H (2002). *Trendsport: Modelle, Orientierungen und Konsequenzen*. Aachen: Meyer & Meyer.
- Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL & Gibala MJ (2008). Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol*. 586. 1: 151–160.
- Cerqueira M (2002). Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *J Nucl Cardiol* 9. 2: 240–245.
- Cooper KH (1968). A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 203. 3: 201–204.
- Corrado D, Migliore F, Basso C & Thiene G (2006). Exercise and the risk of sudden cardiac death. *Herz* 31. 6: 553–558.
- Dalla Vecchia L, Traversi E, Porta A, Lucini D & Pagani M (2014). On site assessment of cardiac function and neural regulation in amateur half marathon runners. *Open heart* 1. 1: e000005.
- Dawson EA, Shave R, George K, Whyte G, Ball D, Gaze D & Collinson P (2005). Cardiac drift during prolonged exercise with echocardiographic evidence of reduced diastolic function of the heart. *Eur J Appl Physiol* 94. 3: 305–309.
- Dawson EA, Whyte GP, Black MA, Jones H, Hopkins N, Oxborough D, Gaze D, Shave RE, Wilson M, George KP & Green DJ (2008). Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *J Appl Physiol* 105. 5: 1562–1568.
- Der Spiegel (1956). Gerschler-Firma für Weltrekorde. *Der Spiegel*. 47: 44–52.
- Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Hackney K & Reichek N (1987). Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 76. 6: 1206–1213.
- Douglas PS, O'Toole ML & Woolard J (1990). Regional wall motion abnormalities after prolonged exercise in the normal left ventricle. *Circulation* 82. 6: 2108–2114.
- Emilsson K, Egerlid R, Nygren BM & Wandt B (2006). Mitral annulus motion versus long-axis fractional shortening. *Exp Clin Cardiol* 11. 4: 302–304.
- Esfandiari S, Sasson Z & Goodman JM (2014). Short-term high-intensity interval and continuous moderate-intensity training improve maximal aerobic power and diastolic filling during exercise. *Eur J Appl Physiol* 114. 2: 331–343.

- Faude O, Meyer T, Scharhag J, Weins F, Urhausen A & Kindermann W (2008). Volume vs. intensity in the training of competitive swimmers. *Int J Sports Med* 29. 11: 906–912.
- Flachskampf FA (2012). *Kursbuch Echokardiografie*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Freyhaus H ten (2014). Rechtes Herz. In: Michels, G. & Jaspers, N.(Hg.). *Notfallsonographie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 77–83.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, Nieman DC & Swain DP (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43. 7: 1334–1359.
- George KP, Dawson E, Shave RE, Whyte G, Jones M, Hare E, Gaze D & Collinson P (2004). Left ventricular systolic function and diastolic filling after intermittent high intensity team sports. *Br J Sports Med* 38. 4: 452–456.
- George KP, Grant MC, Davies B & Baker JS (2014). The impact of short duration, high intensity exercise on cardiac troponin release. *Clin Physiol Funct Imaging* 36. 4: 281–285.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS & Katus HA (2010). Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 56. 2: 254–261.
- Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, Raha S & Tarnopolsky MA (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol*. 575. Pt 3: 901–911.
- Gormley SE, Swain DP, High R, Spina RJ, Dowling EA, Kotipalli US & Gandrakota R (2008). Effect of intensity of aerobic training on VO<sub>2</sub>max. *Med Sci Sports Exerc* 40. 7: 1336–1343.
- Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S & Arnesen H (2010). High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors—a 28-30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17. 1: 100–105.
- Haber P (2009). *Leitfaden zur medizinischen Trainingsberatung*. Vienna: Springer Vienna.
- Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD & Bauman A (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 39. 8: 1423–1434.
- Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, Simonsen T, Helgesen C, Hjorth N, Bach R & Hoff J (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 39. 4: 665–671.
- Herrmann J, Volbracht L, Haude M, Eggebrecht H, Malyar N, Mann K & Erbel R (2001). Biochemische Marker bei ischämischen und nicht ischämischen Myokardschädigungen. *Med Klin* 96. 3: 144–156.
- Hoogsteen J, Schep G, Van Hemel, Norbert M & Van Der Wall, Ernst E (2004). Paroxysmal atrial fibrillation in male endurance athletes. A 9-year follow up. *Europace* 6. 3: 222–228.
- Huber G & Glaser F (2013). Guidelines Rechtsherz. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology* 21. 1: 38–48.
- Kemmler W, Scharf M, Lell M, Petrasek C & Stengel S von (2014). High versus moderate intensity running exercise to impact cardiometabolic risk factors: the randomized controlled RUSH-study. *Biomed Res Int* 2014: 843095.
- Kindermann W (2000). Das Sporthertz. *Dtsch Z Sportmed* 51. 9: 307–308.

- Kindermann W, Dickhuth H, Niess A, Röcker K & Urhausen A (2007). *Sportkardiologie*. Darmstadt: Steinkopff.
- Kindermann W & Scharhag J (2014). Die physiologische Herzhypertrophie (Sportherz). *Dtsch Z Sportmed* 65. 12: 327–332.
- Klapdor R & Harm K (1978). Herzinfarktdiagnostik durch Bestimmung des Kreatinkinase-MB-Isoenzyms mittels inhibierender Antikörper. *Dtsch. med. Wschr.* 103. 42: 1665–1671.
- Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G & Borges AC (2009). Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr* 22. 7: 803–809.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S & Olschewski H (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. *Eur Respir J* 34. 4: 888–894.
- La Gerche A, Roberts T & Claessen G (2014). The response of the pulmonary circulation and right ventricle to exercise: exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 4. 3: 407–416.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton, Martin St John & Stewart WJ (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18. 12: 1440–1463.
- Larsen R (2009). *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Berlin: Springer.
- Laursen PB & Jenkins DG (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med* 32. 1: 53–73.
- Lee RT, Lord CP, Plappert T & Sutton MS (1989). Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol* 64. 19: 1366–1370.
- Leischik R (2014). Plötzlicher Herztod bei jungen Sportlern. *MMW - Fortschritte der Medizin* 156. 13: 44–48.
- Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA & Gibala MJ (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol* 588. Pt 6: 1011–1022.
- Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, Xiao C, Bezzerides V, Bostrom P, Che L, Zhang C, Spiegelman BM & Rosenzweig A (2015). miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab* 21. 4: 584–595.
- Löllgen H (2004). Borg- Skala Standards der Sportmedizin. *Dtsch Z Sportmed* 55. 11: 299–300.
- Löllgen H (2012). Herz und Sport. *Herz* 37. 5: 471–473.
- Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, Bougouin W, Combes N, Hermine O, Empana J-P, Rey G, Toussaint J-F & Jouven X (2013). Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J* 34. 40: 3145–3150.
- Martin D, Carl K & Lehnertz K (2001). *Handbuch Trainingslehre*. Schorndorf: Hofmann.

- McNaughton L, Hall P & Cooley D (1998). Validation of several methods of estimating maximal oxygen uptake in young men. *Percept Mot Skills* 87. 2: 575–584.
- Mereles D (2014a). *Der pulmonalarterielle Druck (PA-Druck)*. URL: <http://www.echobasics.de/pa.html>. 20.03.2015.
- Mereles D (2014b). *Diastolische LV-Funktion*. URL: <http://www.echobasics.de/diastole.html>. 15.03.2015.
- Merghani A, Malhotra A & Sharma S (2016). The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med* 26. 3: 232–240.
- Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P & Shave R (2008). Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 52. 22: 1813–1814.
- Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Paré C, Azqueta M & Sanz G (2002). Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 23. 6: 477–482.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U & Zamorano JL (2011). Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 24. 3: 277–313.
- Mougios V (2007). Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med* 41. 10: 674–678.
- Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E & Katus HA (2013). Cardiac troponin T. *Circ J* 77. 7: 1653–1661.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA & Evangelisa A (2008). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10. 2: 165–193.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA & Evangelista A (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22. 2: 107–133.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA & Quiñones MA (1997). Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 30. 6: 1527–1533.
- Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu T-T, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH & Wood MJ (2006a). Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 114. 22: 2325–2333.
- Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, Picard MH & Wood MJ (2006b). Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J* 27. 9: 1079–1084.
- Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber F-X, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J & Worth H (2007). Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol* 96. 5: 301–330.
- Phimister EG & Hill JA (2015). Braking bad hypertrophy. *N Engl J Med* 372. 22: 2160–2162.
- Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Despres JP, Dishman RK, Franklin BA & Garber CE (1998). American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of



- exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 30. 6: 975–991.
- Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E & Ginsburg GS (1999). Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol* 83. 7: 1085–1089.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2014). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: 1–168.
- Robinson D, Williams PT, Worthington DJ & Carter TJ (1982). Raised creatine kinase activity and presence of creatine kinase MB isoenzyme after exercise. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285. 6355: 1619–1620.
- Rønnestad BR, Hansen J, Vegge G, Tønnessen E & Slettaløkken G (2015). Short intervals induce superior training adaptations compared with long intervals in cyclists - an effort-matched approach. *Scand J Med Sci Sports* 25. 2: 143–151.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK & Schiller NB (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23. 7: 685–713; quiz 786–8.
- Ruiz JR, Fiuza-Luces C, Garatachea N & Lucia A (2014). Reduced mortality in former elite endurance athletes. *Int J Sports Physiol Perform* 9. 6: 1046–1049.
- Scharhag J, Löllgen H & Kindermann W (2013). Competitive sports and the heart: benefit or risk? *Dtsch Arztebl Int* 110. 1-2: 14.
- Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Herrmann W & Kindermann W (2006). Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13. 3: 388–397.
- Schnohr P, Grande P & Christiansen C (1980). Enzyme activities in serum after extensive exercise, with special reference to creatine kinase MB. *Acta Med Scand* 208. 3: 229–231.
- Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P & Jensen GB (2015). Dose of jogging and long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 65. 5: 411–419.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Ferard G, Franck, Paul F H, Gella FJ, Hoelzel W, Jorgensen PJ, Kanno T, Kessne A, Klauker R, Kristiansen N, Lessinger J-M, Linsinger, Thomas P J, Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schimmel HG, Vialle A, Weidemann G & Siekmann L (2002). IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 2. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of creatine kinase. *Clin Chem Lab Med* 40. 6: 635–642.
- Scott JM, Esch, Ben T A, Shave R, Warburton, Darren E R, Gaze D & George K (2009). Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc* 41. 1: 26–34.
- Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D & Thompson PD (2010a). Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 56. 3: 169–176.
- Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Ball D, Collinson P & Gaze D (2002). The cardiospecificity of the third-generation cTnT assay after exercise-induced muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 34. 4: 651–654.
- Shave R, Ross P, Low D, George K & Gaze D (2010b). Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. *Int J Cardiol* 145. 2: 337–339.

- Siegel AJ, Silverman LM & Holman BL (1981). Elevated creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. Normal myocardial scintigrams suggest noncardiac source. *JAMA* 246. 18: 2049–2051.
- Sorokin AV, Araujo, C G S, Zweibel S & Thompson PD (2011). Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med* 45. 3: 185–188.
- Sperlich B, Eder F, Broich H, Krüger M, Zinner C, Mester J (2010). Vergleich von intensivem Intervalltraining vs. umfangsbetontem Ausdauertraining in der Vorbereitungsphase im U14-Fussball. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 58. 4: 120–124.
- Störk T & Möckel M (1998). Beitrag des Labors zur Diagnostik und Risikostratifikation bei akuten Koronarsyndromen in der klinischen Routine (NOWIS). *Intensivmed* 35. 1: 42–49.
- Trappe H-J (2012). Herz-Kreislauf-Stillstand beim Marathon. *Kardiologe* 6. 2: 160–162.
- Trivax JE, Franklin BA, Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, deJong AT, Colar JM, Haines DE & McCullough PA (2010). Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol* 108. 5: 1148–1153.
- Wahl P, Hägele M, Zinner C, Bloch W & Mester J (2010). High Intensity Training (HIT) für die Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit von Normalpersonen und im Präventions- & Rehabilitationsbereich. *Wien Med Wochenschr* 160. 23-24: 627–636.
- Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A & Stoll R (2010). Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol* 109. 4: 779–786.
- Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K & McKenna WJ (2000). Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc* 32. 6: 1062–1072.
- Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø & Skjaerpe T (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115. 24: 3086–3094.
- Yilmaz DC, Buyukakilli B, Gurgul S & Rencuzogullari I (2013). Adaptation of heart to training: a comparative study using echocardiography & impedance cardiography in male & female athletes. *Indian J Med Res* 137. 6: 1111–1120.
- Zeydabadijad M (2006). *Echokardiographie des rechten Herzens: eine praxisorientierte Einführung ; 7 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T & Nikolaou V (2015). Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department. *BMJ* 350. 20: h15.

## 7 Thesen

1. Nach hochintensivem Intervalltraining (HIIT) überschreitet die Serumkonzentration des kardialen Troponin T (cTnT) bei fast 50% der Untersuchten den oberen klinischen Grenzwert (0.0145 ng/ml).
2. Auch statistisch zeigt sich für die untersuchte Gruppe junger, gesunder Sportler ein signifikanter Anstieg des cTnT nach HIIT, jedoch nicht infolge einer 60-minütigen, moderaten Dauerlaufbelastung (MICT).
3. Den oberen klinischen Grenzwert (190 U/l) für die Kreatinkinase (CK) überschritten die meisten Probanden bereits vor den Interventionen.
4. Für die Isoform CK-MB, sowie deren Anteil an der Gesamt-CK (%CK-MB) wurden sowohl vor als auch nach den Interventionen Werte über den klinischen Referenzgrenzen gemessen (CK-MB: 24 U/l; %CK-MB: 6 %).
5. Die Biomarker CK und CK-MB sind bei jungen, sportlich aktiven Populationen zur Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms eingeschränkt verwertbar. Das cTnT stellt als klassisches Enzym der myokardialen Schädigung bei dieser Population einen Surrogatmarker dar, jedoch ohne aus seiner Erhöhung herleitbaren Pathologie.
6. Entgegen des auf eine Schädigung kardialer Myozyten deutenden Anstiegs der Seromarker ergaben weder die elektrokardiographische, noch die echokardiographische Untersuchung einen Hinweis auf pathologische Veränderungen von Herzmorphologie und -funktion.
7. Unter Berücksichtigung der Herzschlagfrequenz (HF) als möglicher Confounder während der echokardiographischen Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen. Die HF ist als signifikanter Modulator der Ausprägung von unterschiedlichen, echokardiographischen Funktionsparametern zu beachten.
8. Die Beanspruchungsparameter relative HF, Laktatkonzentration und subjektives Belastungsempfinden sind nach HIIT deutlicher angestiegen als nach MICT.
9. Die signifikanten Korrelationen von cTnT mit der Blutlaktatkonzentration, der Belastungsherzfrequenz und dem subjektiven Belastungsempfinden sprechen weiterhin dafür, dass nicht die Dauer, sondern die Intensität von Ausdauerbelastungen  $\leq 60$  Minuten signifikant zur Erhöhung des cTnT beiträgt.

## 8 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Antina Elisa Neugebauer, die vorliegende Dissertation zum Thema „*Akute Effekte einer hochintensiven Intervallbelastung auf kardiales Troponin T und echokardiographische Parameter im Vergleich zu einer moderaten Dauerbelastung beim Laufen*“ selbstständig und ohne unzulässige Hilfe verfasst zu haben. Ich habe keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und alle wörtlich oder inhaltlich entnommenen Gedanken als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, die beigelegte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht zu haben und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Rostock, den 10.05.2017

Antina Neugebauer