

Aus dem Johanniter Krankenhaus Genthin-Stendal GmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Kardiale Biomarker bei Koronarsportpatienten**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**Dr. med.**

**(doctor medicinae)**

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

**Volkmar Schröter**

aus Osterburg

Magdeburg 2016

## **Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung

Schröter, Volkmar

#### **Kardiale Biomarker bei Koronarsportpatienten**

-2016- 60 Bl.: 17 Abb., 11 Tab., 55 Lit.

Magdeburg, Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Diss.

#### **Kurzreferat**

Die Bestimmung von Troponin und BNP ist im klinischen Alltag fest etabliert. Das Troponin gilt dabei als Marker der myokardialen Ischämie und wird im Wesentlichen verwendet zur Diagnostik eines akuten Koronarsyndrom sowie zur Verlaufsbeobachtung und Einschätzung der Prognose. Das BNP gilt als Maß der kardialen Pumpleistung in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Koronarsportteilnehmern den Biomarkerserumspiegel zu überprüfen und zu analysieren, inwieweit der Herzsport selbst im Rahmen der Rehabilitation von Koronarsportpatienten einen Einfluss auf diese Biomarker hat.

In der vorliegenden Studie wurden bei 35 Patienten einer Herzgruppe, 31 Männer und 4 Frauen, 6 Wochen unmittelbar nach dem Sport und 48 Stunden später das Troponin und das BNP bestimmt. Zum Vergleich wurden die Daten einer Hamburger Fußballmannschaft mit 18 Sportlern herangezogen, bei denen unmittelbar nach dem Training Troponin und BNP bestimmt wurden.

Erhöhte Spiegel von Troponin und BNP treten im Herzsport häufig auf. Der Sport selbst scheint allerdings wenig Einfluss auf die Spiegel der Biomarker zu haben, denn diese waren kontinuierlich während der gesamten Beobachtungszeit bei einigen Patienten erhöht.

**Schlüsselwörter**

Herzenzyme

Troponin I

BNP

kardiale Mikronekrose

**Abkürzungsverzeichnis**

ACC	American College of Cardiology
AICD	Automatisch Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANP	atriales natriuretisches Peptid
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
Bl.:	Blatt
BNP	B-type natriuretic peptide, brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CK-MB	Isoenzym muscle-brain Typ der Creatinphosphokinase
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay
CNP	C-type natriuretic peptide
CSE-Hemmer	Cholesterinsyntheseenzymhemmer
dl	Deziliter
ESC	European Society of Cardiology
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
kDA	Kilodalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
MEIA	Mikropartikelenzymimmunoassay
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minute
mRNA	Messenger Ribonucleic acid
ng	Nanogramm
NSTEMI	nicht ST-Hebungsinfarkt
p	statistische Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg	Pikogramm
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
R	Rangkorrelationskoeffizient
RLE	Relative Lichteinheiten
s.o.	siehe oben
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TNI	Troponin I

U  
µg  
vs.  
z.B.

Umdrehungen  
Mikrogramm  
versus  
zum Beispiel

## Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt

Schlüsselwörter

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Stand der Forschung auf dem Gebiet Herzsport .....	2
1.2	Zielstellung und Hypothese.....	4
2	Patienten und Methoden .....	5
2.1	Information und Datenbasis .....	5
2.2	Methoden.....	8
2.2.1	Laborchemische Analyse des Troponin I .....	8
2.2.1.1	Gewinnung und Vorbereitung der Plasmaproben .....	9
2.2.1.2	Bestimmung des Troponin I mittels Mikropartikel-Immunoassay.....	9
2.2.2	Laborchemische Analyse des BNP .....	10
2.2.2.1	Gewinnung und Vorbereitung der Plasmaproben .....	10
2.2.2.2	Bestimmung des BNP mittels Mikropartikelenzymimmunoassay ....	11
2.3	Ethikkommission.....	12
3	Material und Methodik .....	13
3.1	Statistik.....	13
4	Ergebnisse .....	16
4.1	Patienten der Koronarsport-Gruppe .....	16
4.1.1	Basisdaten.....	16

4.1.2	Troponin- und BNP-Messungen.....	19
4.1.2.1	Messwerte .....	19
4.1.2.2	Zusammenhang zwischen Messwerten direkt nach Belastung vs. 48 Stunden später.....	25
4.1.2.3	Zusammenhang von Troponin- und BNP-Messwerten mit anderen Parametern .....	27
4.2	Vereins-Fußballspieler .....	32
4.2.1	Basisdaten .....	32
4.2.2	Troponin- und BNP-Messungen.....	32
4.3	Vergleich der Messwerte Patienten - Fußballspieler .....	33
5	Diskussion.....	36
5.1	Kardiales Troponin.....	36
5.1.1	Struktur und Funktion.....	36
5.1.2	Troponinfreisetzung .....	36
5.1.3	Sensitivität des verwendeten Troponintests .....	37
5.2	BNP-brain natriuretic peptide .....	37
5.2.1	Struktur und Funktion.....	37
5.2.2	BNP-Freisetzung und Wirkung .....	38
5.3	Die Bedeutung von Troponin und BNP in der klinischen Routine.....	39
5.4	Herzsport und Auswirkungen.....	41
5.5	Sport und die Wirkung auf die Freisetzung von Troponin und BNP.....	45
5.5.1	Troponin und BNP bei Leistungssportlern.....	45
5.5.2	BNP und Troponin der untersuchten Herzgruppe .....	47
5.5.3	Praktische Konsequenzen für die Arbeit in Herzgruppen .....	48
5.6	Limitation der Untersuchung .....	49

## VII

5.7	Klinische Folgerungen .....	49
6	Zusammenfassung.....	51
7	Literatur.....	53
8	Anhang.....	58

Danksagungen

Erklärung

Darstellung des Bildungsweges

## 1 Einleitung

Weltweit gehören Herzkrankheiten zu den häufigsten Todesursachen, nach einer Auswertung des Statistischen Bundesamtes stellen Erkrankungen des Herzens im Jahr 2012 mit 39 % aller Todesfälle die häufigste Todesursache in Deutschland. Im Zeitraum von 1995 bis 2011 ist insgesamt ein merklicher Rückgang der stationären Morbiditätsziffer der ischämischen Herzerkrankung um 17,5 % feststellbar, nach einem Höchstwert im Jahr 2000 wurde der Wert des Jahres 1995 unterschritten (Deutsche Herzstiftung 2013). Die Zahl der Toten durch Herzinfarkt ist in den Jahren von 2000 bis 2010 von 81,8 auf 67,9 pro 100000 Einwohner zurückgegangen. Die kardiovaskuläre Morbidität verursacht jährlich über 2,8 Millionen stationäre Behandlungen mit Kosten in Höhe von 35,4 Milliarden Euro im Jahr 2002 gegenüber 37 Milliarden Euro im Jahr 2008. Das entspricht etwa 15 % der gesamten Krankheitskosten in einem Jahr. Es gibt in Deutschland große Unterschiede der Todesraten durch Herzinfarkt zwischen den einzelnen Bundesländern (Richter-Kuhlmann 2014). Der Trend der Morbiditätsentwicklung setzt sich auch 2011 fort, so findet sich eine weitere geringe Abnahme der Morbidität der koronaren Herzkrankheit in allen Altersgruppen und eine deutliche Zunahme der Morbidität bei Herzklappenerkrankungen und Herzrhythmusstörungen. Die Zunahme der Morbidität bei der Herzinsuffizienz steigt langsam aber stetig seit 2004 an.

Die kardiologische Rehabilitation in Deutschland - etabliert nach dem Hamburger Modell seit den 70iger Jahren - beinhaltet die Rehabilitationsphasen von den Akutkliniken über die Rehabilitationskliniken bis zu den einzelnen Herzgruppen und verknüpft so die WHO-Phasen I-III (Bitzer et al. 2002). Die Herzgruppen stellen in Deutschland dabei eine Form der kardialen Rehabilitation nach einem Myokardinfarkt, einer koronaren Intervention oder einer aortokoronaren Bypassoperation dar. Dabei werden die Patienten nach abgeschlossener stationärer Rehabilitation ambulant in einer Herzgruppe betreut (Baessler et al. 2001). In der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland beträgt der Leistungsumfang bei chronischen Herzkrankheiten 90 Übungseinheiten über einen Zeitraum von 24 Monaten (BAR 2011). Die Überwachung und Betreuung der Patienten übernimmt ein zertifizierter Übungsleiter unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes.

Die Bedeutung der kardialen Risikomarker Troponin und BNP in der Betreuung der Patienten in einer Herzgruppe ist bislang wenig untersucht. Hervorgerufen durch Druck- oder Volumenbelastung während körperlicher Belastung mit dadurch erhöhter Wandspannung im Herzmuskel kann es zu einem Anstieg der Konzentration von BNP kommen (Allanore und Meune 2009). Eine myokardiale Ischämie bei koronarer Herzkrankheit kann bei körperlicher Belastung einen Anstieg der Serumkonzentration von Troponin bewirken. Für den betreuenden Arzt und Übungsleiter wäre es wichtig zu erkennen, welche Patienten sich im Rahmen der Herzgruppenarbeit im Bereich der koronaren Ischämie befinden und somit erhöhte Spiegel der Biomarker aufweisen. Pathophysiologisch ist darüber hinaus von großem Interesse, wie ein letztendlich insuffizienter Herzmuskel auf körperliche Belastung reagiert, da durch Sport mit Sicherheit der Sauerstoffbedarf gesteigert wird.

### **1.1 Stand der Forschung auf dem Gebiet Herzsport**

Die Herzgruppen haben eine bedeutende Rolle in der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Die große Bedeutung des Herzsportes ergibt sich aus dem überproportionalen Anstieg der Sterblichkeit durch Herzinfarkt. In einem Vergleich der Behandlung von Patienten im Jahr 2000 mit dem Jahr 2005 konnte gezeigt werden, dass die Patienten in Herzgruppen im Jahr 2005 signifikant älter waren und einen höheren BMI aufwiesen. Es konnten eine bessere Blutdruckkontrolle, bessere Fettspiegel und Blutzuckereinstellung im Jahr 2005 gezeigt werden im Vergleich zum Jahr 2000. Die Patienten erhielten signifikant häufiger ACE-Hemmer und Betablocker im Jahr 2005 während der Anteil der Patienten mit einer Statintherapie und mit ASS gleich blieben (Bestehorn et al. 2008). Die koronare Herzkrankheit hat sich dabei von einer Krankheit im mittleren Alter des Mannes in den siebziger Jahren zu einer Erkrankung mit einem auch zunehmenden Anteil an älteren Frauen entwickelt, begründet im demographischen Wandel. Das höhere Alter und die geringere Belastbarkeit der Patienten ist auch verbunden mit mehr Begleiterkrankungen (Bjarnason-Wehrens et al. 2007).

Zu Herzgruppen gibt es dabei wenig bekannte Arbeiten. Die Problematik ist aber in der Sportmedizin allgemein nicht unbekannt, so wurden die kardialen Biomarker Troponin und BNP bei weiblichen Marathonläuferinnen vor, direkt nach und ein und drei Tage nach einem Marathon gemessen. Ein Anstieg des BNP wurde direkt nach dem Marathon und am Folgetag festgestellt. Am dritten Tag wurden wieder die Ausgangswerte erreicht. Das Troponin stieg direkt nach dem Marathon an, normalisierte sich am ersten und dritten Tag wieder. Die unterschiedliche Kinetik von BNP und Troponin ist begründet in den unterschiedlichen Halbwertzeiten der Substanzen, die Troponinerhöhung zeigt kleine myokardiale Läsionen durch Sport (Frassl et al. 2008). Die erhöhte Wandspannung durch Druck- und Volumenbelastung bewirkt den Anstieg des BNP (Scharhag et al. 2007b, Allanore und Meune, 2009).

Ein belastungsinduzierter Anstieg von Troponin bei gesunden, gut trainierten Sportlern wurde in mehreren Studien bestätigt, die Ätiologie und die klinische Bedeutung sind bisher unklar. Ein Zusammenhang zur linksventrikulären Hypertrophie besteht in Anlehnung an Löwbeer nicht (Löwbeer et al. 2007). Die Verbesserung der Troponintestsysteme mit verbesserter Testsensitivität bedingt auch eine erschwerte Interpretation von pathologischen Werten, da bei vielen Erkrankungen und Bedingungen erhöhte Troponinwerte nachweisbar sind (Anaya und Moliterno 2013).

Die Arbeitsgruppe um *Scharhag* untersuchte 2007 die Troponin und BNP Konzentration bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach moderatem und zügigem Gehen unter der Hypothese, dass zügiges Gehen einen höheren Anstieg von BNP bewirkt. Es wurden randomisiert 14 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit eingeschlossen, 12 Männer und 2 Frauen im mittleren Alter von 63 Jahren. Die Patienten wiesen bei Einschluss eine normale linksventrikuläre Funktion in der transthorakalen Echokardiographie auf. Die Blutuntersuchungen erfolgten vor, direkt nach Belastung, 1 Stunde, 3 Stunden und 1 Tag nach der Belastung. Ein Unterschied im Anstieg des BNP war bei den beiden Gruppen nicht nachweisbar, das Troponin blieb in beiden Gruppen unter der Nachweisgrenze von 0,01 µg/l. Es wurde geschlussfolgert, dass die Stärke der Belastung keinen

Einfluss auf den Anstieg des BNP hat (Scharhag et al. 2007a). Repräsentative Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach einem akuten Koronarsyndrom im Rahmen der ambulanten Rehabilitation in einer Herzgruppe fehlen.

## **1.2 Zielstellung und Hypothese**

Ziel der Arbeit war es, die Bedeutung der kardialen Risikoparameter Troponin und BNP im Rahmen einer Herzgruppe zu untersuchen. Es sollte geprüft werden, ob es sinnvoll ist, Patienten im Rahmen des Koronarsports biochemisch zu überwachen und ob die Evaluierung der Myokardmarker Konsequenzen für die jeweilige Belastung des individuellen Patienten hat. So könnte mit größerer Sicherheit eine differenziertere Einteilung in Gruppen unterschiedlicher Belastung ermöglicht werden.

Die Nullhypothese geht dabei statistisch davon aus, daß keine Veränderung eintritt bzw. die Werte im Normalbereich liegen. Der Herzsport verändert also die kardialen Biomarker nicht signifikant. Bei der Alternativhypothese wird von einer Veränderung der Werte ausgegangen. Dies wird mit Hilfe statistischer Methoden getestet. Die in dieser Arbeit angewendeten Tests sind im Abschnitt („Statistik“ siehe Seite 13) beschrieben.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Information und Datenbasis**

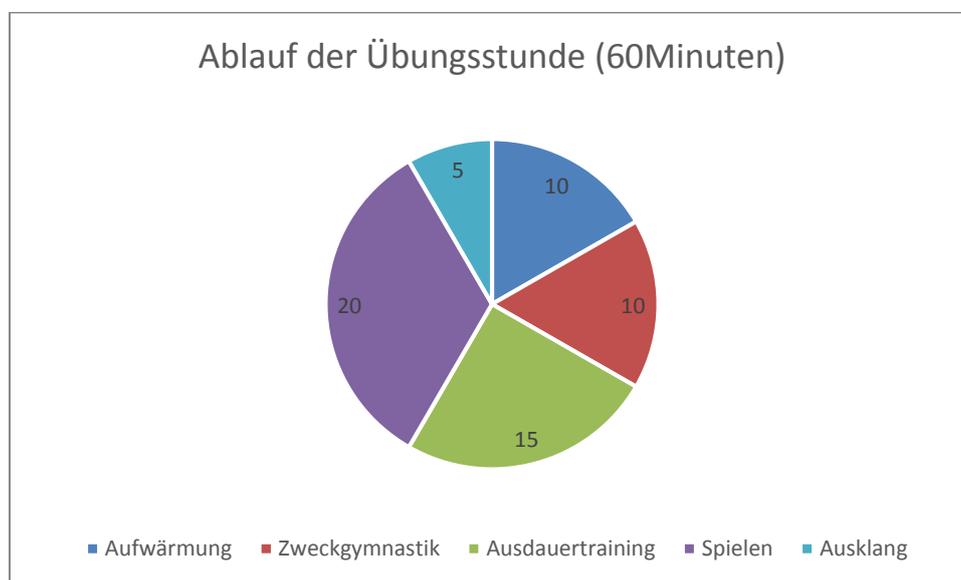
Die Teilnehmer einer Herzgruppe wurden zu der Untersuchung herangezogen. In die Auswertung konnten 35 Patienten einbezogen werden. Es waren 31 Männer und 4 Frauen in der Herzgruppe. Es lag eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme vor (s. Anhang). Die Patienten trainierten einmal wöchentlich in der Lindensporthalle Osterburg im Rahmen einer Herzgruppe des eingetragenen Vereins „Präventiv- und Herzgruppe e.V. Osterburg“ unter der Betreuung eines Herzgruppenarztes und eines Übungsleiters. Die Blutentnahme erfolgte jeweils unmittelbar nach Belastung direkt im Anschluss an die Übungsstunde und 48 Stunden danach, das bedeutete eine Blutentnahme dienstags nach Belastung und eine Blutentnahme donnerstags. Die Grundstruktur der Bewegungstherapie in der Herzsportgruppenstunde gliedert sich in 5 Abschnitte einer Zeitstunde (Bjarnason-Wehrens et al. 2004).

Bei der Aufwärmung mit dem Ziel der physischen und psychischen Einstimmung auf das Training werden gymnastische Übungen zur Mobilisation des Bewegungsapparates durchgeführt. Die Patienten beginnen mit Gehen in verschiedene Richtungen, Richtungswechseln, Armschwüngen und führen einfache Lockerungs- und Dehnungsübungen durch, auch Lockerungs- und Kommunikationsspiele kommen zum Einsatz. Das bewirkt bei dem Patienten einen Anstieg der Körpertemperatur, es kommt zu einer Steigerung des Muskelstoffwechsels und zu einer Beschleunigung des Sauerstoffaustausches. Die Reaktionszeit wird gesteigert, was insbesondere bei älteren Patienten für eine Sturz- und Verletzungsprophylaxe wichtig ist (Bestehorn et al. 2008, Held 2010).

Die zweite Phase dient der Zweckgymnastik, wobei koordinative Fähigkeiten, konditionelle Fähigkeiten und die Körperwahrnehmung trainiert werden. Das führt zu einer Verbesserung der Gleichgewichtsreaktion, der Reaktionsgeschwindigkeit und von Ausdauer und Kraft. Das Körperbewusstsein, die Körperbeherrschung wird verbessert und

eine realistische Selbsteinschätzung entstehender Belastungen bei körperlichen Aktivitäten wird geschult. Durchgeführt werden muskelkräftigende Übungen im Wechsel mit Lockerungs- und Dehnübungen.

Das Ausdauertraining dient dann dazu, den Patienten allmählich an eine Dauerbelastung zu gewöhnen, die Patienten erhalten je nach Kondition und Dauer der Teilnahme am Herzsport unterschiedliche Aufgaben, begonnen wird bei den Neueinsteigern mit verschiedenen Formen des Gehens, dann Übergang vom Traben zum Laufen, initial 2x2 Minuten, dann Steigerung um  $\frac{1}{2}$ -2 min pro Woche bis zum Erreichen der Dauerlaufleistung von 10-12 Minuten, die bis auf 15-20 Minuten gesteigert werden kann. Das Spielen wird genutzt, um Ausgleich und Entspannung zu erreichen und wirkt motivierend zur eigenen aktiven Freizeitgestaltung. Sowohl Rückschlag- und Teilraumspiele als auch Bewegungsspiele ermöglichen es, überhöhte Kreislaufbelastungen und unmittelbaren Spielerkontakt zum Teil durch Anpassung von Spielregeln zu vermeiden. Der Ausklang der Stunde besteht in freiem Gehen mit der Dehnung stark beanspruchter Muskulatur, der Lockerung und Entspannung für 3-5 Minuten (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Ablauf der Übungsstunde**

Die Teilnahme des einzelnen Patienten an der Herzgruppe orientiert sich dabei an der Dauer der Teilnahme an der Gruppe und wird unterteilt in eine Übungsgruppe und eine

Trainingsgruppe. In den ersten drei Monaten erfolgt in der Übungsgruppe eine Gewöhnungs- und Adaptationsphase, da die Patienten zumeist gerade aus der kardiologischen stationären Rehabilitation entlassen wurden. Im Rahmen des Ausdauertrainings müssen diese Patienten der Übungsgruppe dann Gehen statt Laufen. Ab dem vierten Monat ist dann die Teilnahme an der Trainingsgruppe vorgesehen.

Die Pulsmessung stellt dabei einen individuellen Gradmesser der Belastung dar. In jeder Gruppenstunde wird deshalb für jeden Patienten der Puls und der Blutdruck vor Belastung gemessen und dokumentiert, es erfolgt dann die Selbstmessung und Ansage des Pulses nach der Zweckgymnastik, nach dem Ausdauertraining und nach der Spielphase sowie nach 3-5 Minuten Ruhe. Der Patient beurteilt selbst das subjektive Befinden nach dem Ende der Stunde auf einer Empfindungsskala von 1-5 (Tabelle 1), das Ergebnis wurde auf dem Herzgruppenprotokoll dokumentiert.

**Tabelle 1:           Selbsteinschätzung des Befindens**

Zahl	subjektives Befinden
<b>1</b>	sehr gut
<b>2</b>	gut
<b>3</b>	befriedigend
<b>4</b>	ausreichend
<b>5</b>	schlecht

Die individuellen Herzfrequenzgrenzen wurden vorher im Rahmen einer Fahrradergonomie bei dem behandelnden Kardiologen, Internisten oder Hausarzt oder der stationä-

ren Rehabilitationseinrichtung festgelegt, der Patient erhielt dabei eine Trainingsherzfrequenz und eine Abbruchherzfrequenz, die auch auf dem Herzgruppenprotokoll dokumentiert wurden.

An der Übungsgruppe nahmen Herzpatienten mit einer körperlichen Belastungsfähigkeit unter 75 Watt / 2 min teil, die aber keine Zeichen der Herzinsuffizienz in Ruhe oder eine Angina pectoris in Ruhe aufweisen durften.

An der Trainingsgruppe konnten Patienten teilnehmen, die mindestens 75 Watt und mehr über 2 Minuten bei der Fahrradergometrie absolvierten und frei von den üblichen Abbruchkriterien bei der Ergometrie waren.

Eine reale Vergleichsgruppe gleich alter gesunder nicht herzkranker Sportler mit gleicher körperlicher Belastung existiert in dieser Weise nicht, deshalb wurde eine Gruppe junger Fußballer aus einem Hamburger Sportverein rekrutiert denen ebenso einmal wöchentlich unmittelbar nach dem Sport Blut abgenommen wurde. Die Trainingsbetreuung dieser Sportler wurde mit fünf wöchentlichen Trainingstagen angegeben. Die Region Hamburg ergab sich dabei aufgrund der Zusammenarbeit mit einer ärztlichen Kollegin im dortigen Johanniter-Krankenhaus die bei der Abnahme der Blutproben bei den Sportlern vor Ort behilflich war, jedoch selbst aufgrund persönlicher Lebensveränderungen nicht weiter an der Arbeit mitwirken konnte.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Laborchemische Analyse des Troponin I**

Die Bestimmung des kardialen Troponin I erfolgte in zwei Teilschritten. Im ersten Schritt werden Probe, Assayverdünnungsmittel und die mit Anti-Troponin I Antikörpern beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt und inkubiert, im zweiten Schritt das Anti-Troponin I Akridinium-markierte Konjugat zugegeben und inkubiert. Nach der Gewinnung des Probenmaterials wurde das Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) durchgeführt.

### **2.2.1.1 Gewinnung und Vorbereitung der Plasmaproben**

Nach der Blutentnahme in eine handelsübliche Serum-Monovette wurden die Proben der Patienten 25 Kilometer in das Zentrallabor des Johanniter-Krankenhauses Stendal gefahren, dort in einer Festwinkelzentrifuge bei 3000 U/min zentrifugiert und das Plasma in einem verschließbaren Plastikröhrchen pipettiert. Danach wurden die Proben bei minus 20 Grad Celsius eingefroren. Am Untersuchungstag wurden die Proben bei Zimmertemperatur aufgetaut.

### **2.2.1.2 Bestimmung des Troponin I mittels Mikropartikel-Immunoassay**

Der verwendete Troponin I – Assay (ARCHITECT STAT Troponin I, Firma ABOTT) ist ein Zwei-Schritt-Immunoassay und basiert auf der Technik des Chemielumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay. Im ersten Schritt werden Probe, Assayverdünnungsmittel und die mit Anti-Troponin I-Antikörpern beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt und inkubiert. Befindet sich Troponin I in der Probe, so wird dieses von den mit Anti-Troponin beschichteten Mikropartikeln gebunden. Nach dem Waschen wird im zweiten Schritt das Anti-Troponin I Akridinium-markierte Konjugat zugegeben und inkubiert. Dieser Ester besitzt eine organische Ringstruktur, geht durch Oxidation in einen energetisch angeregten Zustand über und kehrt unter Energiefreisetzung in seinen Grundzustand zurück, wobei Licht einer bestimmten Wellenlänge emittiert wird. Nach einem zweiten Waschschrift werden dem Reaktionsgemisch Pre-Trigger-Lösung und Triggerlösung zugesetzt. Die Pre-Trigger-Lösung dient der Lösung des Konjugats von den Mikropartikeln, die Triggerlösung erzeugt das alkalische Milieu für die Lichtreaktion, sodass die Chemilumineszenzreaktion ausgelöst wird. Diese wird in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen. Hierzu misst der im Gerät integrierte Photomultiplier vor der Zugabe der Triggerlösung die Hintergrundintensität, nach Zugabe der Triggerlösung werden bei der Chemielumineszenz-Reaktion Photonen emittiert, diese werden in der Lichtröhre gebündelt und zum Photomultiplier weitergeleitet. Dieser leitet die Daten zum Rechner weiter, wo die Summe der Signale über einen definierten Zeitraum als RLE angegeben wird. Die Menge an Troponin I in der Probe ist zu den vom opti-

schen System des ARCHITECT-Gerätes gemessenen RLE direkt proportional. Der Troponin I Gehalt wird anhand einer Standardkurve, die mit Kalibratoren bekannter Troponin I-Konzentrationen erstellt wurde, abgelesen.

Einheit: ng/ml

Messbereich: 0,00 bis 50 ng/ml

Referenzbereich: Cut-off-Wert für eine kardiale Beteiligung: 0,028 ng/ml

Bei der praktischen Durchführung wurde in die Probenbecher pipettiert, wobei auf eine ausreichende und luftblasenfreie Füllung geachtet werden musste. Danach erfolgten das manuelle Einlesen der Patientendaten in den ARCHITECT-Automaten und die Beschilderung des Automaten mit den Proben. Vor jeder Messung von Patientenproben wurden zur Eichung jeweils 3 Assay spezifische Kontrollproben bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Konzentrationsbereiche verwendet: low (Konzentrationsbereich zwischen 0,09 bis 0,17 ng/ml), medium (Konzentrationsbereich zwischen 0,39 bis 0,73 ng/ml) und high (Konzentrationsbereich zwischen 11,04 bis 20,50 ng/ml). Nach korrekter Bestimmung der Kontrollproben wurden dann die Patientenproben bestimmt.

## **2.2.2 Laborchemische Analyse des BNP**

Die Bestimmung des BNP erfolgte in zwei Teilschritten (s.o.). Nach der Gewinnung des Probenmaterials wurde der Mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA) durchgeführt.

### **2.2.2.1 Gewinnung und Vorbereitung der Plasmaproben**

Nach der Blutentnahme in eine handelsübliche EDTA-Monovette wurden die Proben der Patienten 25 Kilometer in das Zentrallabor des Johanniter-Krankenhauses Stendal gefahren, dort in einer Festwinkelzentrifuge bei 3000 U/min. zentrifugiert und das Plasma in ein verschließbares Plastikröhrchen pipettiert. Danach wurden die Proben bei

minus 20 Grad Celsius eingefroren. Am Untersuchungstag wurden die Proben bei Zimmertemperatur aufgetaut.

### **2.2.2.2 Bestimmung des BNP mittels Mikropartikelenzymimmunoassay**

Der verwendete BNP-Assay (ABOTT AXSYM System) basiert auf der Technik des Mikropartikelenzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von humanem B-Typ natriuretischem Peptid in Humanplasma (EDTA) auf dem AxSYM Analysengerät. Die Konkurrenz von Probenantigenen und Reagenzienantigenen bestimmen durch ihre relative Konzentration die Bindung am Antikörper. Das in der Patientenprobe enthaltene BNP bindet sich als Antigen an mit Antikörpern beschichtete Mikropartikel. Anschließend wird ein mit alkalischer Phosphatase enzymmarkiertes Konjugat zugefügt. Dieses verbindet sich mit dem Antigen-Antikörper-Komplex zum Sandwich-Komplex (Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex), der durch die Mikropartikel irreversibel auf einer Glasfibrermatrix gebunden wird. Durch Zugabe einer Substrat-Waschlösung wird ungebundenes Konjugat entfernt. Dann wird 4-Methylumbelliferyl-Phosphat hinzugefügt. Das mit alkalischer Phosphatase markierte Konjugat katalysiert die Abspaltung einer Phosphatgruppe aus dem Substrat und führt zu dem fluoreszierenden Produkt 4-Methylumbilliferyl. Dieses fluoreszierende Produkt wird mit dem optischen Messsystem für das MEIA gemessen. Die Menge des fluoreszierenden Produkts ist proportional zur Konzentration des BNP in der Probe.

Einheit: pg/ml

Referenzbereich: Cut-off-Wert zur Diagnostik der Herzinsuffizienz 100 pg/ml

Bei der praktischen Durchführung wurde das Plasma in die Probenbecher pipettiert, wobei auf eine ausreichende und luftblasenfreie Füllung geachtet werden musste. Dann wurden die Patientendaten manuell in den AXSYM-Automaten eingelesen und der Automat mit den Proben beschickt. Vor der Bestimmung der Patientenproben wurden zur Eichung drei Assay spezifische Kontrollproben in drei unterschiedlichen Konzentrationsbereichen gemessen: low (Konzentrationsbereich zwischen 50 bis 150 pg/ml), me-

dium (Konzentrationsbereich zwischen 264 bis 616 pg/ml) und high (Konzentrationsbereich zwischen 900 bis 2100 pg/ml). Nach korrekter Bestimmung der Kontrollproben erfolgte dann die Messung der Patientenproben.

### **2.3 Ethikkommission**

Die Zustimmung der Ethikkommission Sachsen-Anhalt lag vor.

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Statistik

Die seriellen Messwerte von Troponin I und BNP wurden zunächst in einer Übersichtsauswertung tabellarisch erfasst. Für metrische Parameter wie Lebensalter oder Laborwerte wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. Diskrete Parameter wie Geschlecht (weiblich / männlich), die linksventrikuläre Funktionseinschränkung in Kategorien (keine / niedrig / mäßig / hoch) oder die Einnahme eines bestimmten Medikamentes (ja / nein) wurden durch die Angabe einer Häufigkeitsverteilung charakterisiert (Bortz und Weber 2005).

Der Vergleich metrischer Parameter zwischen 2 Gruppen (zum Beispiel Patientenalter bei Frauen und Männern) erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Bei mehr als 2 Kategorien (zum Beispiel Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße 0 / 1 / 2 / 3) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für den Vergleich abhängiger metrischer Variablen (zum Beispiel Troponin-Messwerte direkt nach Belastung vs. 48 Stunden später) kam der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zum Einsatz bzw. der Test von McNemar. Der Zusammenhang zwischen metrischen Parametern (zum Beispiel Troponin-Werte unmittelbar nach Belastung und 48 Stunden später) wurde mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman quantifiziert (Sachs 2004; Pospeschill 2006).

Alle genannten Testverfahren sind nichtparametrische Tests, die auch dann zuverlässige Ergebnisse liefern, wenn wichtige Voraussetzungen anderer Testverfahren (zum Beispiel Normalverteilung) nicht erfüllt sind oder aufgrund kleiner Stichprobenumfänge nicht zuverlässig geprüft werden können.

Graphisch dargestellt wurden die Mediane im Verlauf, zum anderen erfolgte die graphische Darstellung von Troponin und BNP als Box-and-Whiskers-Plot mit ihren Medianen, den oberen und unteren Quartilen und den Ausreißern im Verlauf.

Für die Darstellung der statistischen Daten der wöchentlich gemittelten Troponinwerte (Einheit ng/ml) wird ein Box-Whisker-Plot (Abbildung 5) eingesetzt. Der Vorteil der Verwendung eines Box-Whisker-Plots besteht darin, *mehrere* statische Merkmale einer

vorgelegten Verteilung in einem Graphen darzustellen. Zu diesen zählen die Quantile als spezielle Lageparameter, der Median und ausgewählte extreme Werte, die so genannten Ausreißer sowie der Inter-Quartilsabstand als Berechnungsgrundlage für die Auswahl der Ausreißer.

Quartile sind spezielle Quantile. Ein Quartil  $Q_k$  definiert einen Zahlenwert, *unter* dem 25 %, 50 % oder 75 % aller Werte einer vorgelegten Verteilung liegen.

Der Inter-Quartilsabstand ist die Differenz zwischen dem dritten Quartil  $Q_{75}$  und dem ersten Quartil  $Q_{25}$  und umfasst 50 % der mittleren Werte einer vorgelegten Verteilung.

Der Median ( $Q_{50}$ ) trennt die untere Hälfte der Werte von der oberen.

Zur Überprüfung, ob im zeitlichen Verlauf der Biomarker eine Veränderung der Werte auftritt, wurde eine Nullhypothese aufgestellt, welche besagt, dass die Verteilungen zu allen Zeitpunkten identisch sind. Nachfolgend wurde die Nullhypothese überprüft, indem die Parameter Troponin und BNP logarithmisch zur Basis 10 transformiert wurden. Die ermittelten Ergebnisse wurden graphisch dargestellt.

Die durchgeführte Untersuchung trägt einen ausgeprägt explorativen Charakter. Im Mittelpunkt der statistischen Auswertung stand nicht die Überprüfung *à priori* formulierter Hypothesen, sondern der Versuch, mithilfe statistischer Tests einen Überblick über ggf. vorhandene Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern zu gewinnen. Dabei ging es weniger um die exakten Werte der Irrtumswahrscheinlichkeiten, sondern um den Vergleich dieser Kennwerte untereinander. Aus diesem Grund wurde hier auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus wegen mehrfacher Anwendung statistischer Tests (sogenannte Bonferroni-Korrektur) verzichtet.

Als Grenze zur statistischen Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  angesetzt.

Zur Signifikanzprüfung wurde die Analyse mit dem gemischten linearen Modell der Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt. Als fester Faktor wurde dabei

die Steigerung des generellen linearen Trends gewählt. Die Abhängigkeit der Daten innerhalb der Patienten durch die Messwiederholungen wurde dadurch berücksichtigt, dass der Achsenabschnitt (intercept) als zufälliger, also zwischen den Patienten variierender, Faktor in das Modell einbezogen wurde.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten der Koronarsport-Gruppe

#### 4.1.1 Basisdaten

In die Auswertung konnten die Daten von 35 Koronarpatienten einbezogen werden, die im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme an einer ambulanten Herzgruppe teilgenommen hatten. Alle Patienten gehörten zur selben Trainingsgruppe. Von den 35 Patienten waren 31 (88,6 %) Männer und 4 (11,4 %) Frauen. Die Altersspanne reichte von 47 bis 80 Jahren, im Mittel waren die Patienten  $65,4 \pm 8,3$  Jahre alt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Der Median lag bei 65,2 Jahren. Die männlichen Patienten waren mit  $66,4 \pm 8,2$  Jahren (47 bis 80 Jahre) im Durchschnitt deutlich älter als die weiblichen mit  $58,0 \pm 5,7$  Jahre (50,8 bis 64,4 Jahre). Der Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,043$ ; Abbildung 3).

Bei 12 der 35 Patienten (34,3 %) war eine 3-Gefäß-Erkrankung dokumentiert. Weitere 8 Patienten (22,9 %) litten unter einer 2-Gefäß-Erkrankung und bei 11 Patienten (31,4 %) lag die Stenose eines Gefäßes vor. Kein koronarpathologischer Befund war für 4 der 31 Patienten (11,4 %) erhoben worden (Abbildung 2), hier lag eine dilatative Kardiomyopathie vor.

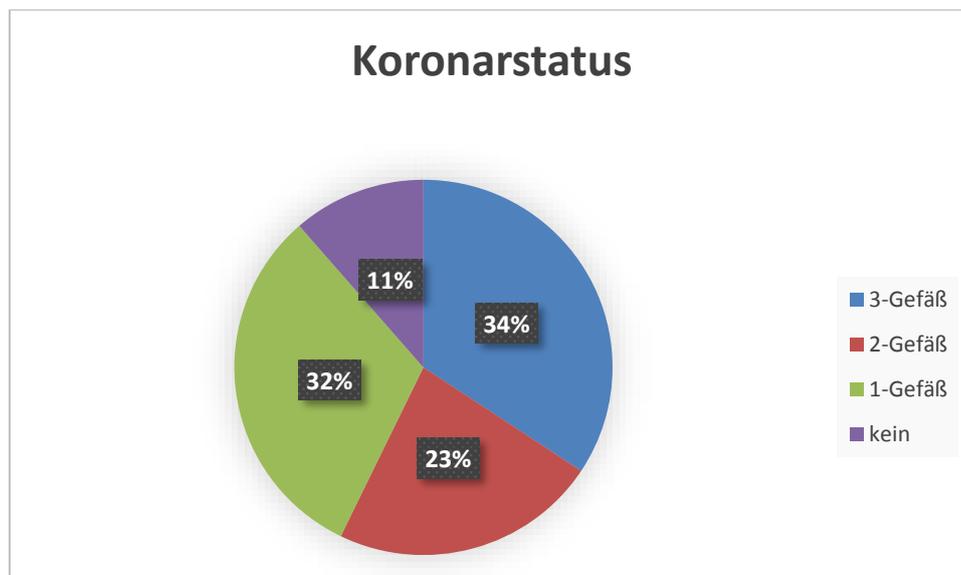
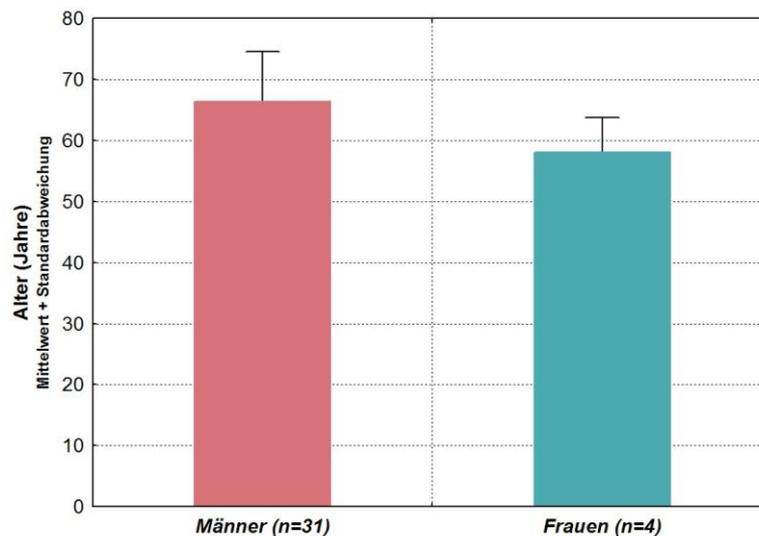


Abbildung 2: Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße

Die linksventrikuläre Funktion wurde bei 16 der 35 Patienten (45,7 %) als eingeschränkt beurteilt. Davon lag in 5 Fällen (14,3 %) eine leichte, bei 9 Fällen (25,7 %) eine mäßige und bei 2 Fällen (5,7 %) eine starke Einschränkung vor. Die Einstufung erfolgte anhand der vorausgegangenen Echokardiographien oder linksventrikulären Angiographien im Rahmen von Linksherzkatheteruntersuchungen.

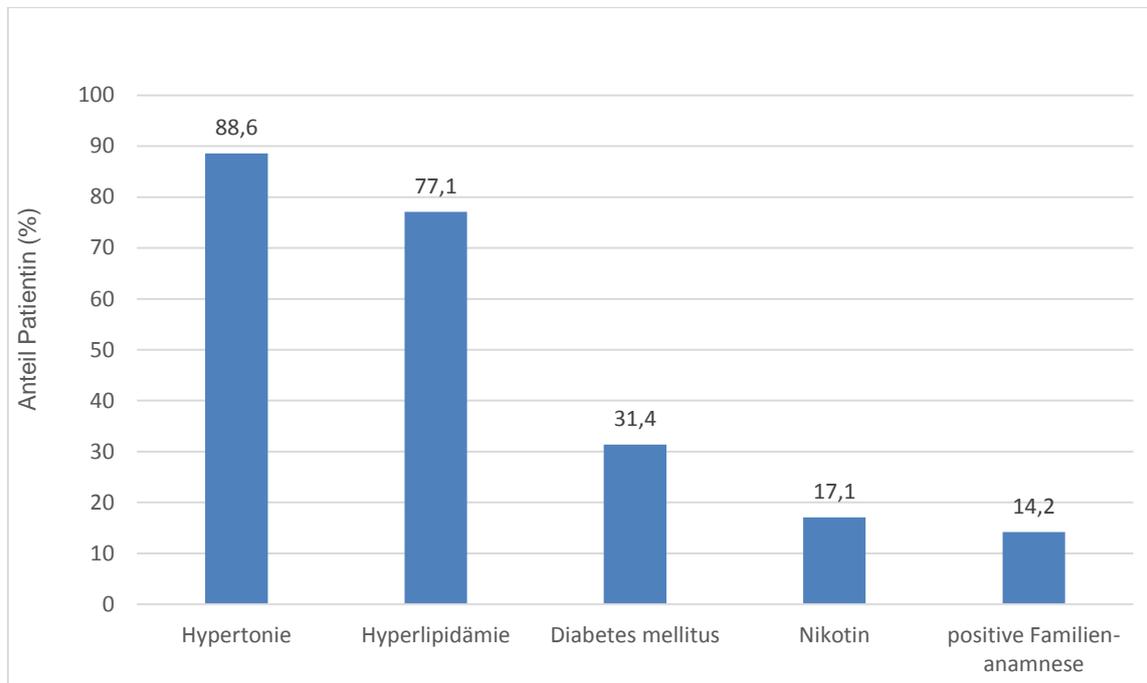
Einen aortokoronaren Venenbypass hatten 14 Patienten (40 %). Eine koronare Intervention im Sinne einer PTCA mit oder ohne Stentimplantation wurde bei 13 Patienten vor Einschluss in die Untersuchung durchgeführt (37,2 %). Eine Herzkatheteruntersuchung wurde bei 31 der 35 Patienten durchgeführt (88,6 %).



**Abbildung 3 :** Vergleich der männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des Lebensalters

Bei 19 Patienten (54,3 %) war in der Anamnese ein Myokardinfarkt dokumentiert. Im Mittel betrug der Abstand zum Infarkt zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei allen 19 Patienten 8,1 Jahre. 31 der 35 Patienten (88,6 %) wiesen einen behandlungspflichtigen Hypertonus auf, bei 27 Patienten (77,1 %) war eine Hyperlipidämie diagnostiziert wor-

den. Die Häufigkeit der weiteren Risikofaktoren Diabetes mellitus ( $n = 11$ ), Nikotingebrauch ( $n = 6$ ) und positive Familienanamnese ( $n = 5$ ) war dagegen bei jeweils weniger als einem Drittel der Patienten gegeben (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Anteil der Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, geordnet nach der Häufigkeit (Mehrfachnennungen möglich)**

Tabelle 2 zeigt die KHK-relevanten Arzneimittelverordnungen bei den 35 Patienten der Koronarsportgruppe. Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Thrombozytenaggregationshemmer, die für 28 Patienten (80 %) dokumentiert waren, 5 Patienten erhielten Vitamin-K-Antagonisten (14,3 %) zur oralen Antikoagulation. Von mehr als der Hälfte der Patienten wurden Betablocker und CSE-Hemmer (je 27, entspricht 77,1 %) sowie ACE-Hemmer (21, entspricht 60,0 %) eingenommen. Alle anderen Wirkstoffe wurden von weniger als der Hälfte der Patienten eingenommen.

Für jeden Patienten waren aus der in Tabelle 2 aufgeführten Liste zwischen 0 und 7 Medikamenten verordnet worden, im Mittel nahm jeder Patient  $4,2 \pm 1,5$  unterschiedliche Wirkstoffe ein. Bei insgesamt 3 Patienten (8,6 %) waren höchstens 2 Medikamente, bei weiteren 19 (54,3 %) waren 3 oder 4 und bei 13 Patienten (37,1 %) 5 oder mehr KHK-relevante Medikamente dokumentiert.

**Tabelle 2: Verordnung von KHK-relevanten Medikamenten unter den 35 Patienten der Koronarsportgruppe nach der Häufigkeit**

Wirkstoff	Häufigkeit der Verordnung
Thrombozytenaggregationshemmer	28 (80,0%)
Betablocker	27 (77,1%)
CSE-Hemmer	27 (77,1%)
ACE-Hemmer	21 (60,0%)
Diuretikum	16 (45,7%)
Nitrat	11 (31,4%)
Sartan	7 (20,0%)
Vitamin-K-Antagonist	5 (14,3%)
Digitoxin	3 (8,6%)
Calciumantagonist	2 (5,7%)

Drei Patienten waren mit einem Herzschrittmachersystem versorgt, ein Patient mit einem AICD.

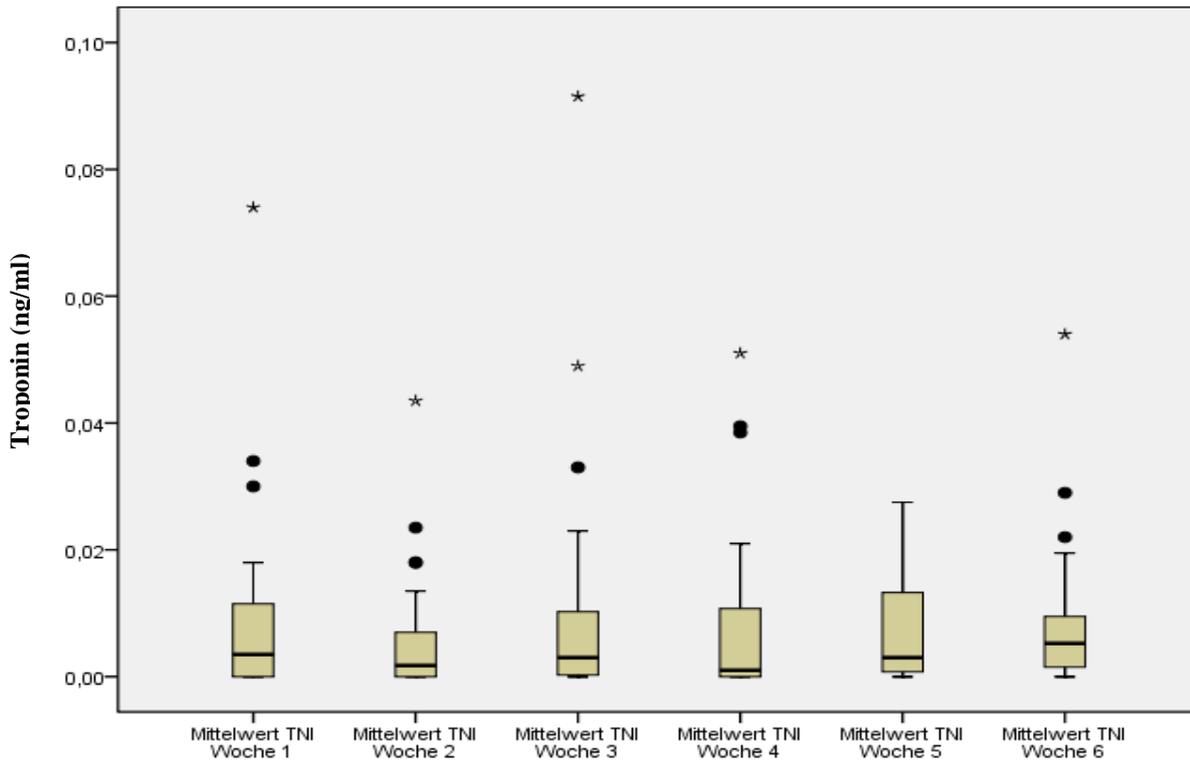
## 4.1.2 Troponin- und BNP-Messungen

### 4.1.2.1 Messwerte

Die Troponin- und BNP-Messungen erfolgten über einen Zeitraum von insgesamt 6 Wochen, wobei die Blutabnahme einmal unmittelbar nach Belastung am Ende einer Trainingsstunde der Koronarsportgruppe, ein zweites Mal ca. 48 Stunden später vorgenommen wurde, also zwei Messungen pro Woche bei 6 Wochen Beobachtung.

Die Serumspiegel dieser Parameter sind Grundlage der folgenden Abbildungen. Für jede der 6 Wochen des Studienzeitraumes standen für die Auswertung für den Zeitpunkt nach Belastung zwischen 27 und 32 Einzelmessungen zur Verfügung (Troponin und BNP). 48 Stunden später waren zwischen 22 und 30 Einzelmessungen erhoben worden. Die mittleren wochenweisen Troponin-Mittelwerte lagen zwischen 0,0063 und

0,014 ng/ml unmittelbar nach dem Sport und zwischen 0,0050 und 0,0089 ng/ml 48 Stunden später (Abbildung 5). Die mittlere BNP-Konzentration wurde zu 93 bis 120 pg/ml nach dem Sport und zu 73 bis 149 pg/ml 48 Stunden später bestimmt. Bei beiden Parametern war in der Mehrzahl der Fälle nach 48 Stunden eine rückläufige Tendenz zu beobachten. Von den insgesamt 159 paarweisen Troponin-Messungen überschritten 109 (68,6 %) 48 Stunden nach dem Sport den Wert unmittelbar nach dem Training nicht. Bei den 164 paarweisen BNP-Messungen war der Anteil derjenigen, die bei der 48-Stunden Messung keinen höheren Wert lieferten als direkt nach der Belastung mit 92 von 164 (56,1 %) etwas niedriger. Für die weitere statistische Auswertung wurden die für jeden Patienten innerhalb des Zeitraumes erhobenen Messwerte gemittelt, wobei nach den Erhebungszeitpunkten direkt nach der Belastung und 48 Stunden später differenziert wurde. Ein- oder mehrmals erhöhte Troponinwerte  $> 0,03$  ng/ml wiesen 4 (11,4 %) der Patienten auf, bei 31 (88,6 %) der Patienten fanden sich normale Werte. Das BNP war bei 27 Patienten ein- oder mehrmals erhöht, das sind 77,1% der Patienten, nur 8 Patienten (22,9 %) hatten keine erhöhten BNP-Werte.



**Abbildung 5: Wöchentliche gemittelte Troponinwerte der Herzgruppe, es wurden die Werte vor und nach Sport gemittelt**

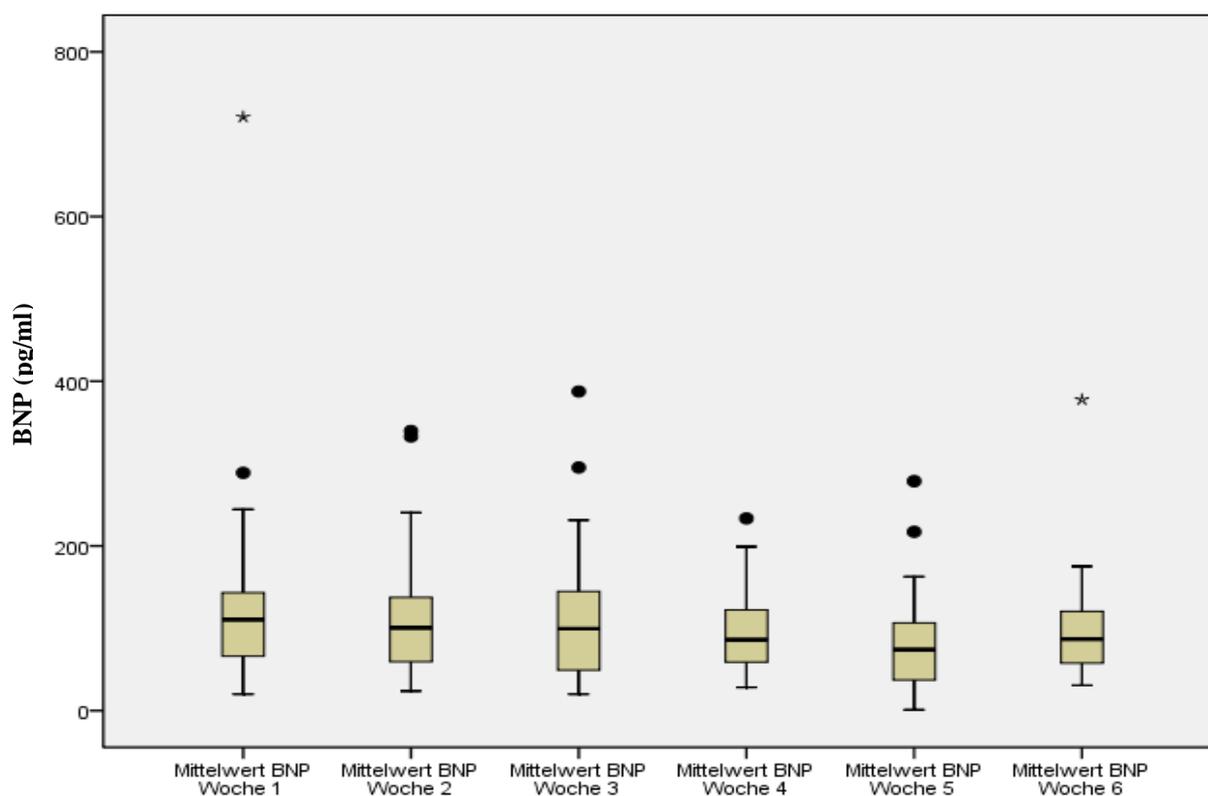
Für jede Stichprobe in Abbildung 5 inkludieren die Boxen 50 % der mittleren Werte (Inter-Quartilsabstand). Die Whisker-Boxen stellen Werte außerhalb einer Box dar. Die Linie innerhalb der Boxen gibt jeweils die Lage des Medians an. Mit Kreisen • sind milde Ausreißer mit maximal dem 1,5 bis 3-Fachen des Inter-Quartilsabstands gekennzeichnet und mit Sternen ★ extreme Ausreißer mit mehr als dem Dreifachen des Inter-Quartilsabstands.

Bei der Abbildung 5 zeigt sich, dass die Mediane im Mittel unter der Troponinwert-Schwelle von 0,03 ng/ml liegen.

Die Ausreißer zeigen jedoch, dass es Patienten gibt, deren Troponin-Wert deutlich im pathologischen Bereich liegt. Vier Patienten hatten einmal oder mehrmals deutlich erhöhte Werte, wobei es sich stets um die gleichen Patienten handelte.

Bei der Abbildung 6 zeigt sich, dass die Mediane im Mittel um die BNP-Wert-Schwelle von 100 pg/ml liegen.

Die Ausreißer zeigen einige Patienten mit hochpathologischen Werten.

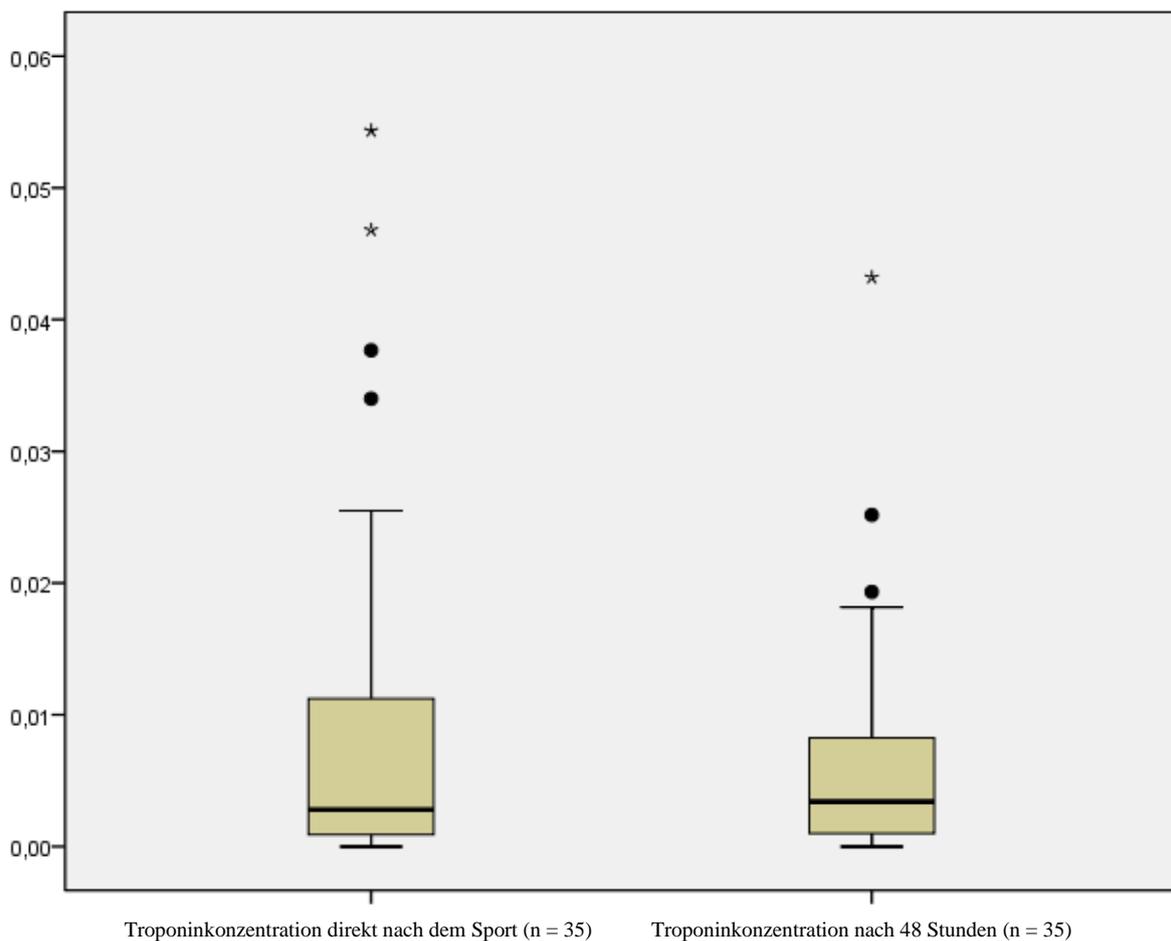


**Abbildung 6: Wöchentliche gemittelte BNP-Werte der Herzgruppe aus den Werten direkt nach dem Sport und 48 Stunden später**

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Höhe der Serumspiegel zu den beiden Erhebungszeitpunkten. Direkt nach dem Training betrug der Median der Troponinkonzentration 0,0028 ng/ml. 48 Stunden später betrug der Median der Troponinkonzentration 0,0034 ng/ml. Der Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten war mit  $p = 0,14$  nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, Abbildung 7). Es konnte nach dem Sport kein wesentlicher Anstieg nachgewiesen werden. Trotz der normalen Mittelwerte der Patienten lagen einzelne Patienten deutlich im pathologischen Bereich (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6).

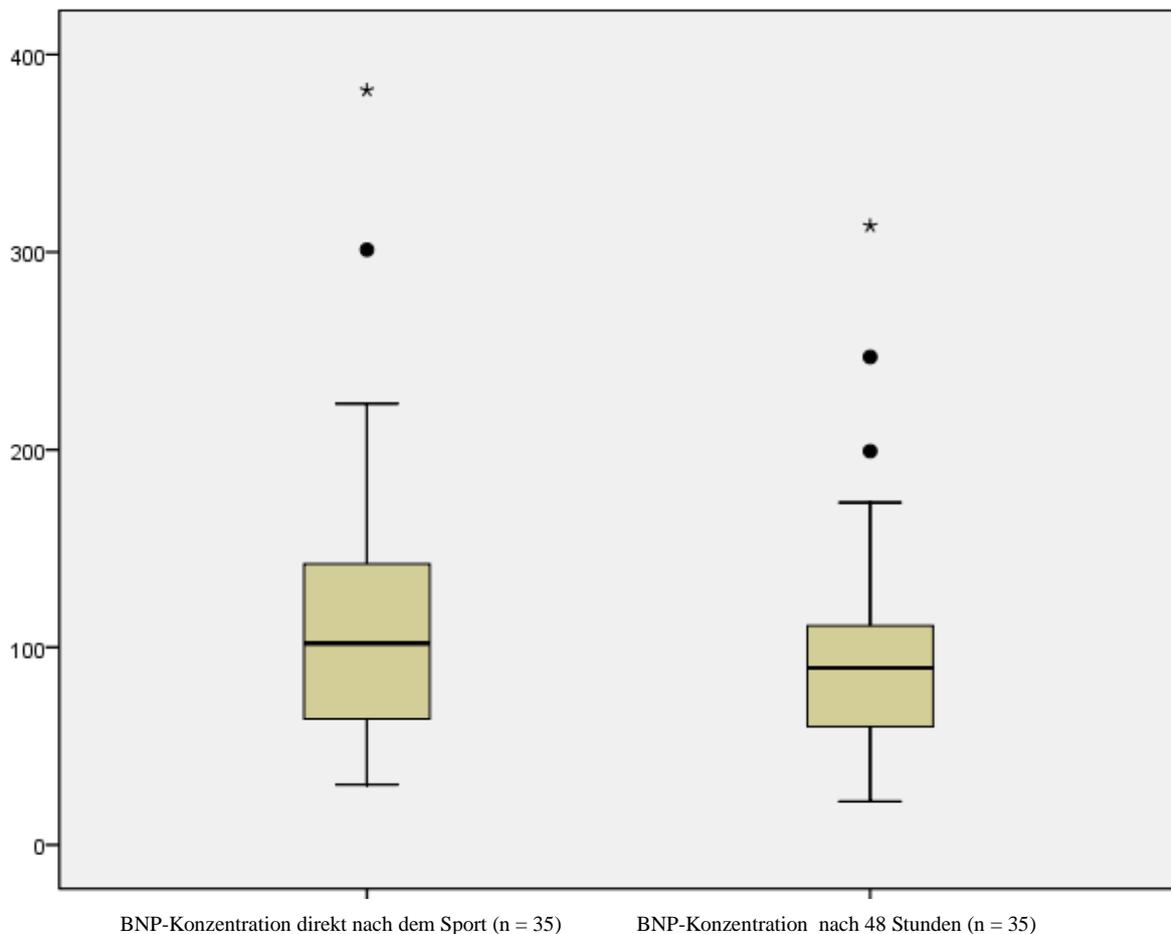
**Tabelle 3: Troponin- und BNP-Serumkonzentration von 35 Patienten unmittelbar nach Belastung und 48 Stunden später**

	Troponin (ng/ml)		BNP (pg/ml)	
	Median [25%-; 75%-Quantil]	>0,03 ng/ml (%)	Median [25%-; 75%-Quantil]	> 100 pg/ml (%)
<b>Nach Belastung</b>	0.0028 [0.0008; 0.0117]	11.4	102.0 [63.3; 144.9]	71.7
<b>48 h später</b>	0.0034 [0.0009; 0.0089]	8.6	89.6 [58.9; 113.0]	68.6
<b>Wilcoxon-Test für Paardifferenzen</b>	p = 0,14		p = 0,014	
<b>Test von McNemar</b>			P=0.50	



**Abbildung 7: Verlauf der Troponin-Konzentration bei 35 Patienten der Herzgruppe**

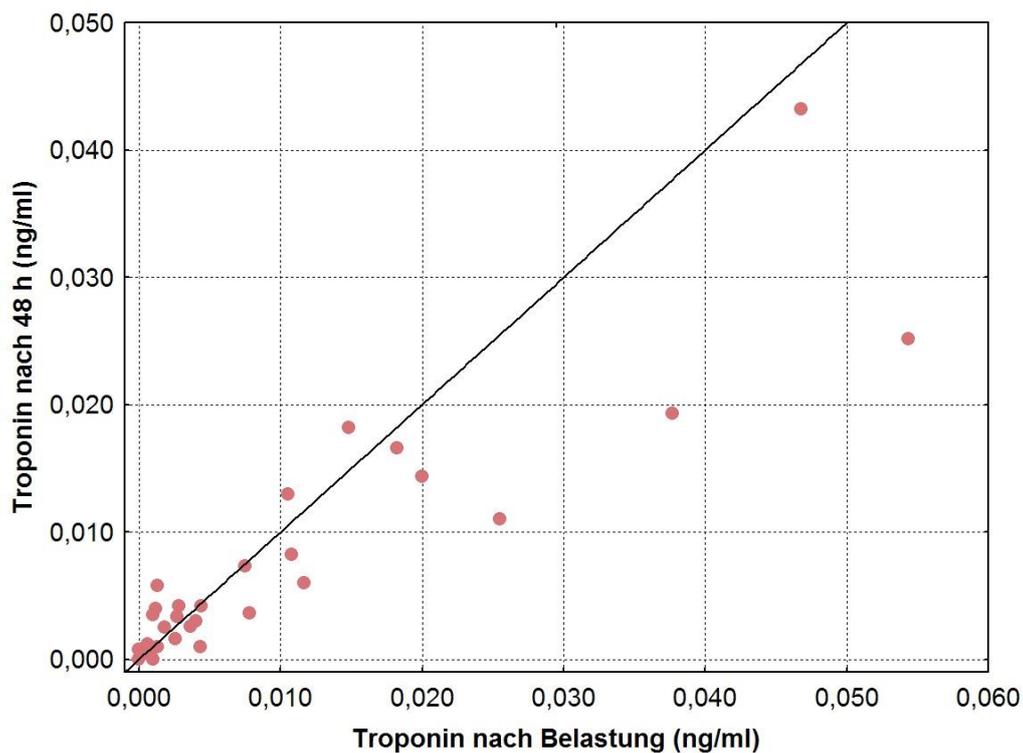
Die BNP-Konzentration lag direkt nach der Trainingseinheit bei einem Median von 102,0 pg/ml. Hier überschritten 71,7 % aller Messungen die Normbereichsgrenze von 100 pg/ml. Nach 48 Stunden war dieser Wert auf einen Medianwert von 89,6 pg/ml statistisch signifikant gesunken ( $p = 0,014$ ; Abbildung 8). Zu diesem Zeitpunkt lagen noch 68,6 % der Messwerte oberhalb von 100 pg/ml.



**Abbildung 8: Verlauf der BNP-Konzentration bei 35 Patienten der Herzgruppe**

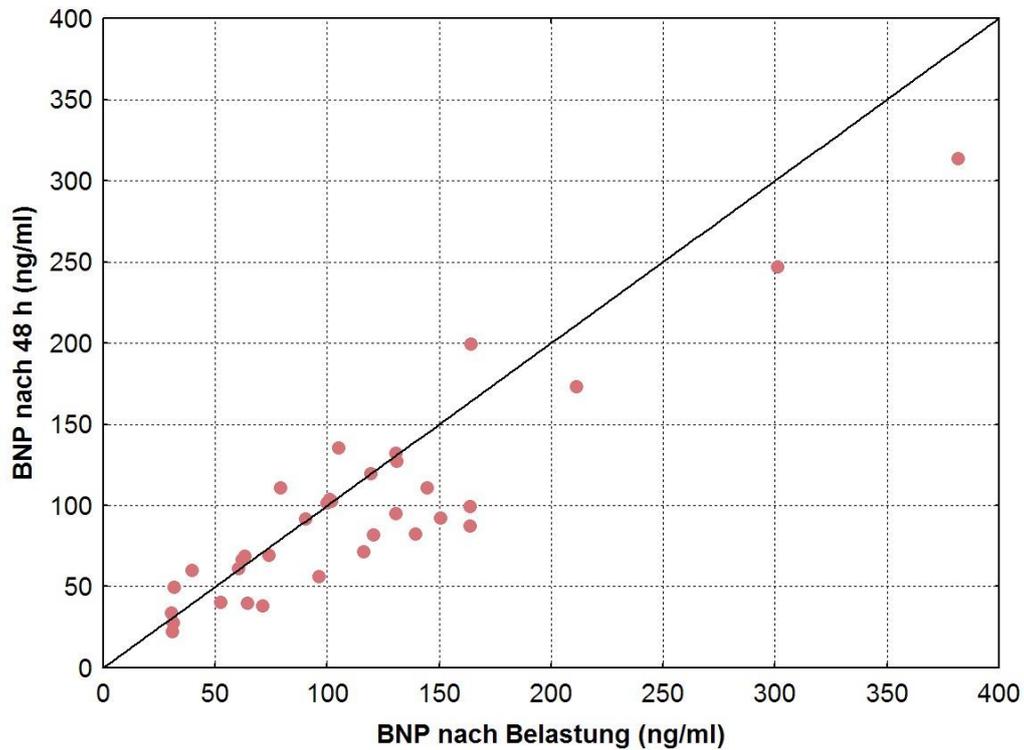
#### 4.1.2.2 Zusammenhang zwischen Messwerten direkt nach Belastung vs. 48 Stunden später

Sowohl für das Troponin als auch für das BNP war ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Messwerte direkt nach der Belastung und 48 Stunden später festzustellen. Für beide Parameter bestand die Tendenz, dass hohe Messwerte zu einem Zeitpunkt mit hohen Messwerten zum jeweils anderen Zeitpunkt assoziiert waren (Abbildung 9 und Abbildung 10). Die Patienten mit niedrigen Troponinspiegeln nach Belastung wiesen meist auch niedrige Werte nach 48 Stunden auf. Die Abbildung 9 und 10 sind dabei rein deskriptiv interpretiert worden weshalb auch keine Regressionsgerade berechnet und eingezeichnet wurde sondern die Linie ohne Veränderungen.



**Abbildung 9: Zusammenhang zwischen der Troponin-Konzentration direkt nach Belastung und nach 48 Stunden**

Der Median der Troponinwerte direkt nach dem Sport lag bei 0,0028 ng/ml. Der Median 48 Stunden später lag bei 0,0034 ng/ml.

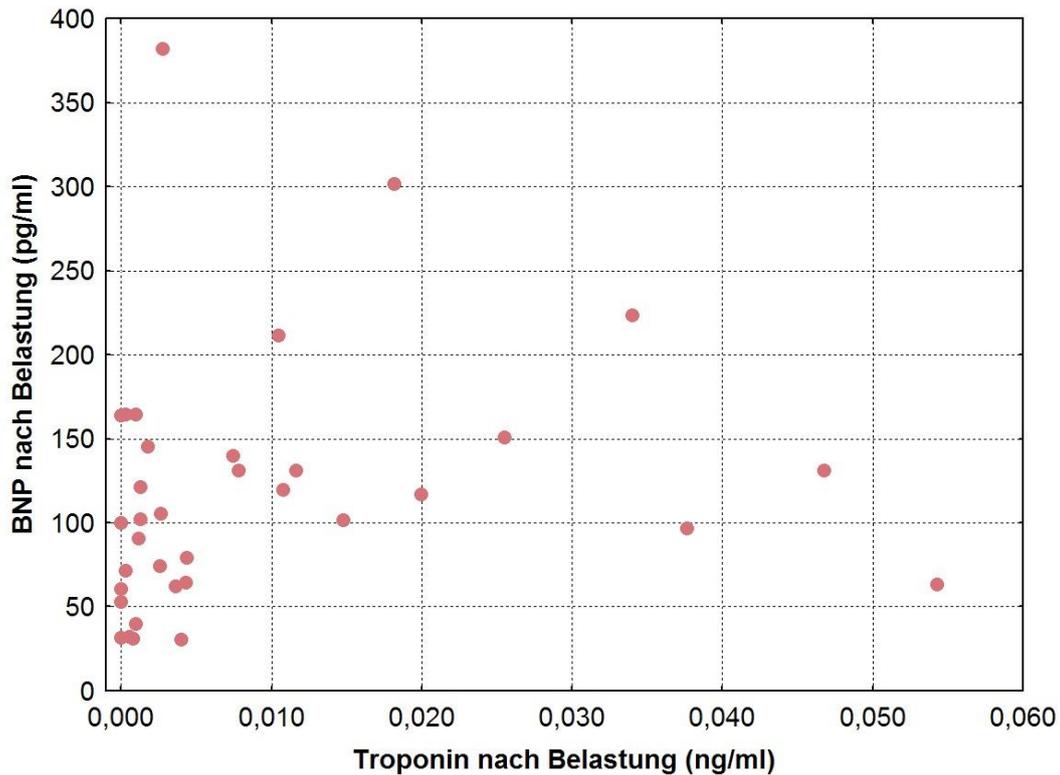


**Abbildung 10: Zusammenhang zwischen BNP-Konzentration direkt nach Belastung und nach 48 Stunden**

Der Median der BNP-Werte direkt nach dem Sport lag bei 102,0 pg/ml. Der Median der BNP-Werte 48 Stunden später lag bei 89,6 pg/ml.

Ein Zusammenhang zwischen dem zum jeweils gleichen Zeitpunkt ermittelten Troponin und BNP war nicht zu erkennen (Abbildung 11).

Ein erhöhtes Troponin nach Belastung korrelierte nicht mit einem erhöhten BNP nach Belastung.



**Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Troponin- und BNP-Konzentration direkt nach Belastung**

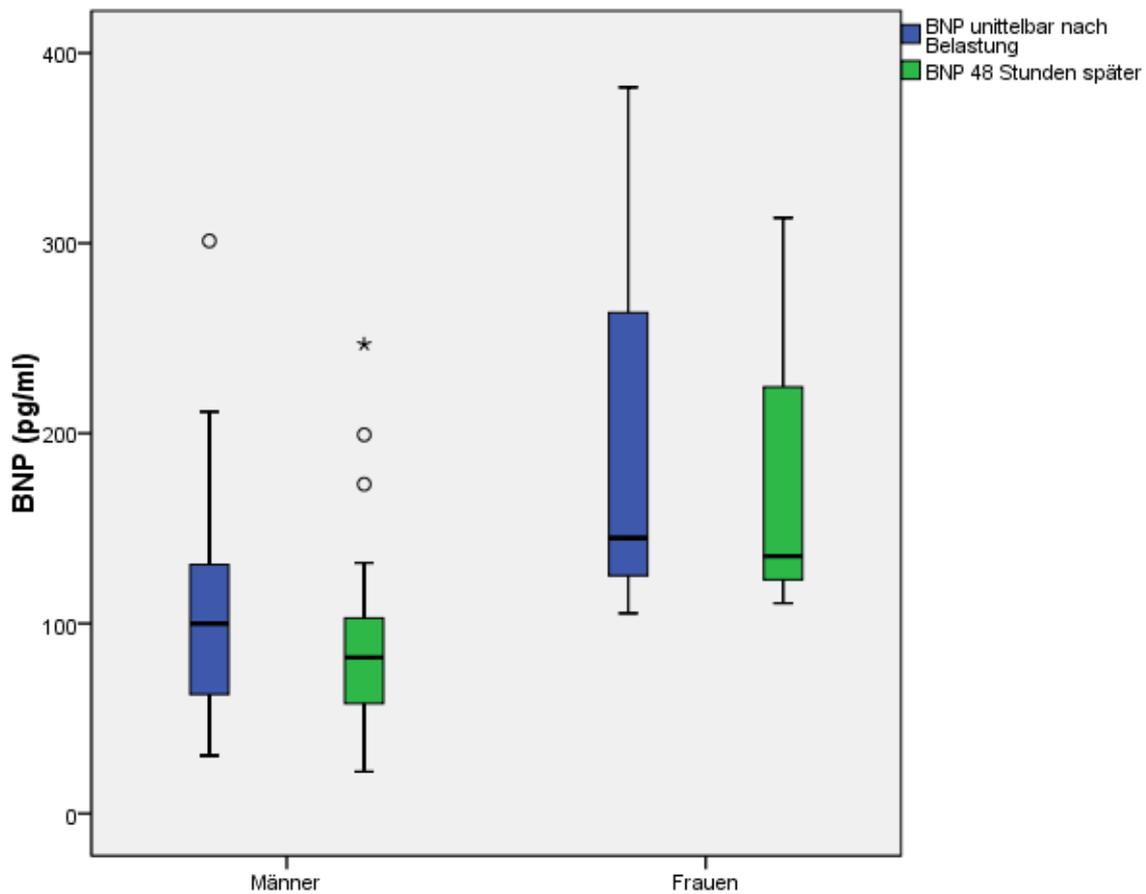
#### 4.1.2.3 Zusammenhang von Troponin- und BNP-Messwerten mit anderen Parametern

Im Folgenden soll der Zusammenhang der Troponin- und BNP-Messwerte mit den Patienten-Parametern Alter, Geschlecht, Einschränkung der linksventrikulären Funktion, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und späterer Herztod untersucht werden.

Ein Zusammenhang zum Patientenalter war für keinen der 4 untersuchten Parameter (Troponin direkt nach Belastung, nach 48 Stunden, BNP direkt nach Belastung, nach 48 Stunden) vorhanden.

Männliche und weibliche Patienten unterschieden sich hinsichtlich der gemessenen BNP-Konzentrationen. Frauen wiesen zu beiden Zeitpunkten deutlich höhere BNP-

Konzentrationen auf als Männer (Abbildung 12). Die Unterschiede waren trotz der niedrigen Anzahl weiblicher Patienten statistisch signifikant (direkt nach Belastung:  $p = 0,027$ ; 48 Stunden später:  $p = 0,022$ ). Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Troponin waren dagegen geringer und nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).



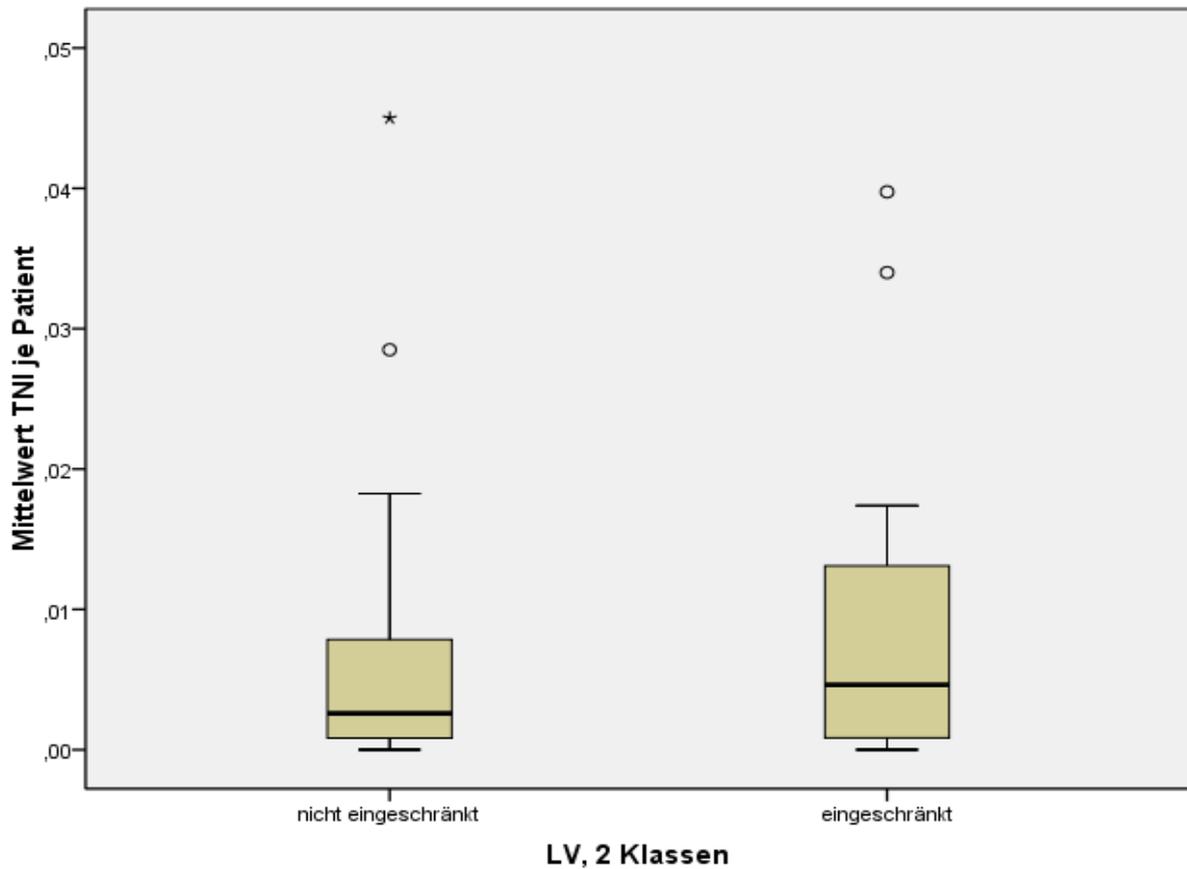
**Abbildung 12:** Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des BNP direkt nach Belastung und 48 Stunden später

Die Tabelle 4 zeigt den Vergleich der 4 Kategorien der LV-Funktionseinschränkung hinsichtlich der deskriptiven Kenngrößen der Troponinwerte. Für beide Untersuchungszeitpunkte war kein Zusammenhang zwischen der Einschränkung der LV-Funktion und den Troponin-Konzentrationen zu erkennen.

**Tabelle 4: Deskriptive Kenngrößen der Troponin- und BNP-Konzentration in Abhängigkeit von der Einschränkung der LV-Funktion**

LV-Funktion eingeschränkt	Anzahl	Troponin (ng/ml) Median [25%-; 75%-Quantil]		BNP (pg/ml) Median [25%-; 75%-Quantil]	
		direkt nach Belastung	48 h später	direkt nach Belastung	48 h später
nein	19	0.002 [0.001; 0.011]	0,008 [0.001;0.011]	90.2 [60.5; 131.0]	83.5 [40.2; 71.5]
leicht	5	0.008 [0.002; 0.022]	0,003 [0.001;0.007]	119.5 [46.5; 177.0]	92.8 [33.0; 92.8]
mäßig	9	0.003 [0.000; 0.013]	0,003 [0.000;0.013]	105.3 [81.6; 151.6]	94.6 [75.4; 94.6]
stark	2	0.011 [0.003; 0.020]	0.010 [0.004;0.02]	341.6 [301.2; 381.9]	280.1 [264.9; 313.3]
<b>p (Kruskal-Wallis-Test)</b>		0,64	0,69	0,10	0,10

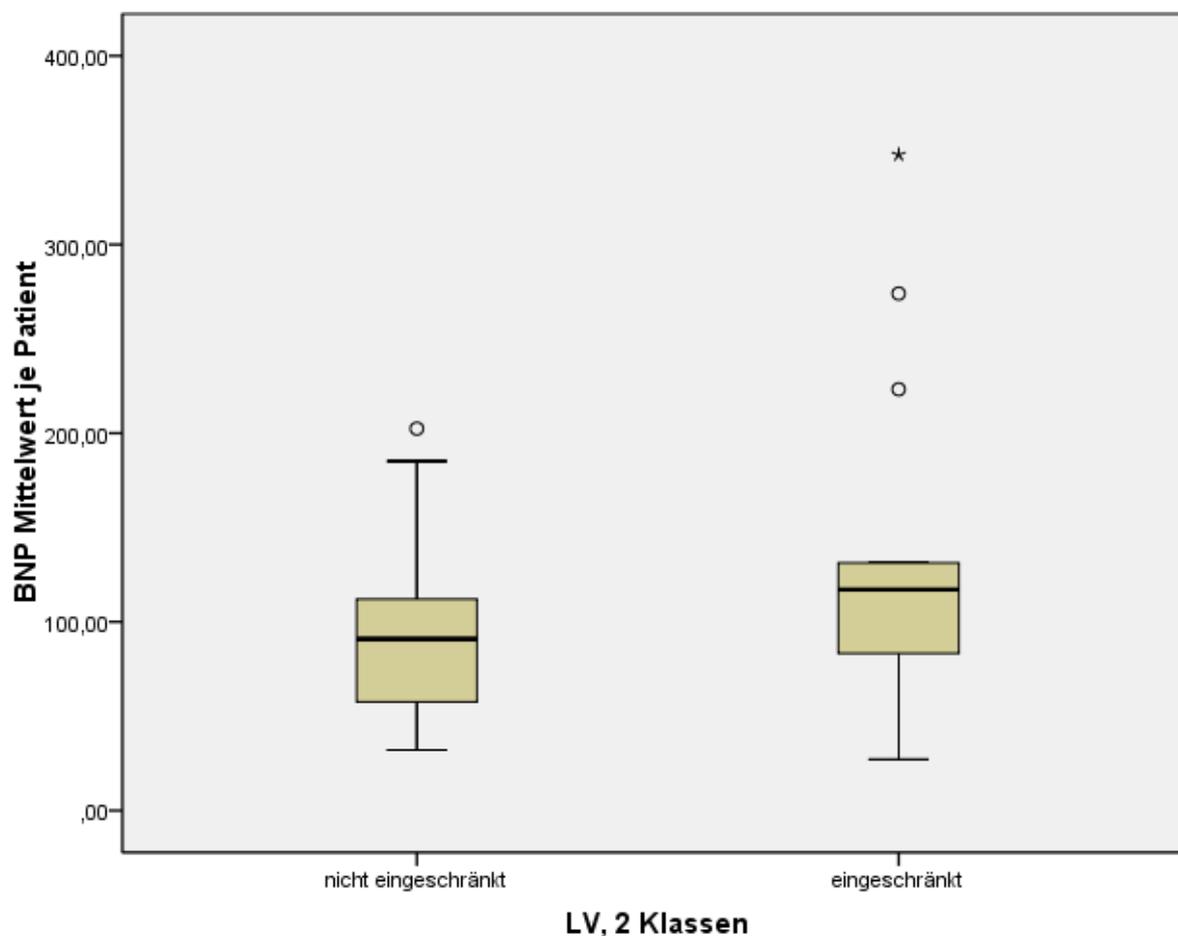
Auch bei der Betrachtung von nur zwei Klassen, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und nicht eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, zeigt sich für das Troponin keine signifikante Differenz (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Mittelwert Troponin bei Patienten mit eingeschränkter und normaler linksventrikulärer Funktion**

Im Gegensatz dazu stiegen die Werte des BNP zu beiden Zeitpunkten mit zunehmender Einschränkung der linksventrikulären Funktion deutlich von Werten um 90 pg/ml bei nicht eingeschränkter LV-Funktion auf Werte um 300 pg/ml bei starker Einschränkung an. Wegen der geringen Fallzahlen, insbesondere in den Gruppen mit leichter und starker Einschränkung ließ sich der Unterschied nicht als statistisch signifikant nachweisen ( $p = 0,10$  für beide Zeitpunkte). Die Tabelle 4 zeigt den Vergleich der 4 Kategorien der LV-Funktionseinschränkung hinsichtlich der deskriptiven Kenngrößen der BNP-Werte.

Die Abbildung 14 zeigt die BNP-Werte bei 19 Patienten ohne Einschränkung der linksventrikulären Pumpleistung im Vergleich zu 5 Patienten mit leicht, 9 Patienten mit mäßig und 2 Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpleistung.



**Abbildung 14: Mittelwert BNP bei Patienten mit eingeschränkter und normaler linksventrikulärer Funktion**

Der Vergleich der Daten der drei im weiteren Verlauf mit der Diagnose „Plötzlicher Herztod“ verstorbenen Patienten mit denen der übrigen Patienten ist in Tabelle 5 enthalten. Die Unterschiede der Biomarkerspiegel waren gering und in keinem Fall statistisch signifikant (alle  $p > 0,80$ ).

**Tabelle 5: Deskriptive Kenngrößen der Troponin- und BNP-Konzentration in Abhängigkeit vom späteren „Plötzlichen Herztod“ (SHD)**

SHD	Anzahl	Troponin (ng/ml) Median [25%-; 75%-Quantil]		BNP (pg/ml) Median [25%-; 75%-Quantil]	
		direkt nach Belastung	48 h später	direkt nach Belastung	48 h später
nein	32	0,003 [0,001; 0,014]	0,003 [0,001;0,011]	101,6 [63,6; 149,3]	87,4 [59,8; 110,8]
ja	3	0,008 [0,001; 0,01]	0,004 [0,001;0,01]	130,7 [31,9; 130,9]	94,6 [49,4; 131,9]
p (Mann-Whitney-U-Test)		0,80	0,91	0,89	0,86

## **4.2 Vereins-Fußballspieler**

### **4.2.1 Basisdaten**

Zum Vergleich mit der im Kapitel 4.1 beschriebenen Patientengruppe standen Troponin- und BNP-Daten von 18 männlichen Vereinsfußballspielern zur Verfügung. Die Sportler waren im Mittel  $21,7 \pm 2,8$  Jahre alt (18 bis 27 Jahre), der Median lag bei 21,4 Jahren. Sie waren gesund und standen nicht unter ärztlicher Behandlung. Die Fußballer nahmen keine Medikamente ein. Die Blutentnahme zur Ermittlung der Troponin- und BNP-Konzentrationen erfolgte bei ihnen unmittelbar nach einer regulären Trainingseinheit. Das Training entsprach semiprofessionellen Bedingungen und erfolgte an fünf Tagen einer Woche mit regelmäßigen Punktspielen am Wochenende.

### **4.2.2 Troponin- und BNP-Messungen**

Auch in der Gruppe der Sportler waren, ähnlich wie bei den Patienten der Koronarsportgruppe, Messungen über einen Zeitraum von 6 Wochen vorgenommen worden. Allerdings erfolgte die Blutentnahme bei den Sportlern jeweils nur unmittelbar nach der sportlichen Belastung. Im Mittel waren von jedem Probanden zu beiden Biomarkern jeweils 4,2 Werte für die Auswertung vorhanden.

Die deskriptiven Kenngrößen dieser Parameter sind im Kapitel 8 in Tabelle 10 und Tabelle 11. Die mittleren wochenweisen Troponinwerte lagen zwischen 0,0012 und 0,0076 ng/ml. Die mittlere BNP-Konzentration wurde zu 20 bis 29 pg/ml bestimmt.

Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die deskriptiven Kenngrößen für die auf diese Weise berechneten Troponin- und BNP-Konzentrationen.

Der Median der Troponinwerte betrug 0,0021 ng/ml. Ein Sportler hatte zu einem einzigen Zeitpunkt einen grenzwertig erhöhten Troponinwert von 0,037 ng/ml, der Messwert überschritt die Grenze des Normbereiches von 0,03 ng/ml.

Der Median der BNP-Konzentration lag direkt nach der Belastung bei 17,6 pg/ml. Es überschritten keine der Messungen die Normbereichsgrenze von 100 pg/ml.

**Tabelle 6: Deskriptive Kenngrößen für Troponin- und BNP in der Vergleichsgruppe von 18 Sportlern unmittelbar nach dem Sport**

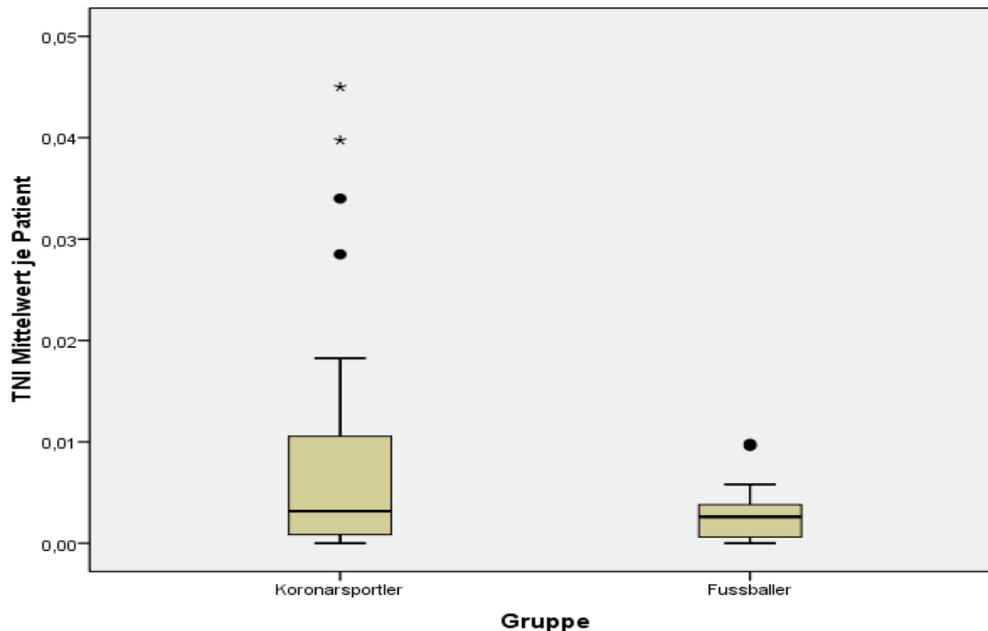
	Troponin (ng/ml)		BNP (pg/ml)	
	Median [25%-; 75%-Quantil]	>0,03 ng/ml (%)	Median [25%-; 75%-Quantil]	> 100 pg/ml (%)
<b>Nach Sport</b>	0.0021 [0.000; 0.0039]	4.2	17.6 [4.4; 35.3]	0

### 4.3 Vergleich der Messwerte Patienten - Fußballspieler

Ein Vergleich der Messwerte zwischen den beiden Studiengruppen zeigen Tabelle 7 sowie Abbildung 15. In der Koronarsportgruppe wurde bei den Troponinbestimmungen ein Median von 0,0028 ng/ml gemessen der höher war als der Median in der Gruppe der Fußballer (0,0021 ng/ml). Allerdings ließ sich dieser Unterschied mit der vorliegenden Stichprobengröße nicht als statistisch signifikant nachweisen (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,12$ ).

**Tabelle 7: Deskriptive Kenngrößen der Troponin- und BNP-Konzentration für Studien- und Vergleichsgruppe**

	Anzahl	Troponin (ng/ml)	BNP (pg/ml)
		Median [25%-; 75%-Quantil]	Median [25%-; 75%-Quantil]
<b>Patienten</b>	35	0,0028 [0.008; 0.0117]	102.0 [63.3; 144.9]
<b>Fußballspieler</b>	18	0.0021 [0.000; 0.0039]	17.6 [4.4; 35.3]
<b>p (Mann-Whitney-U-Test)</b>		0,12	< 0,001

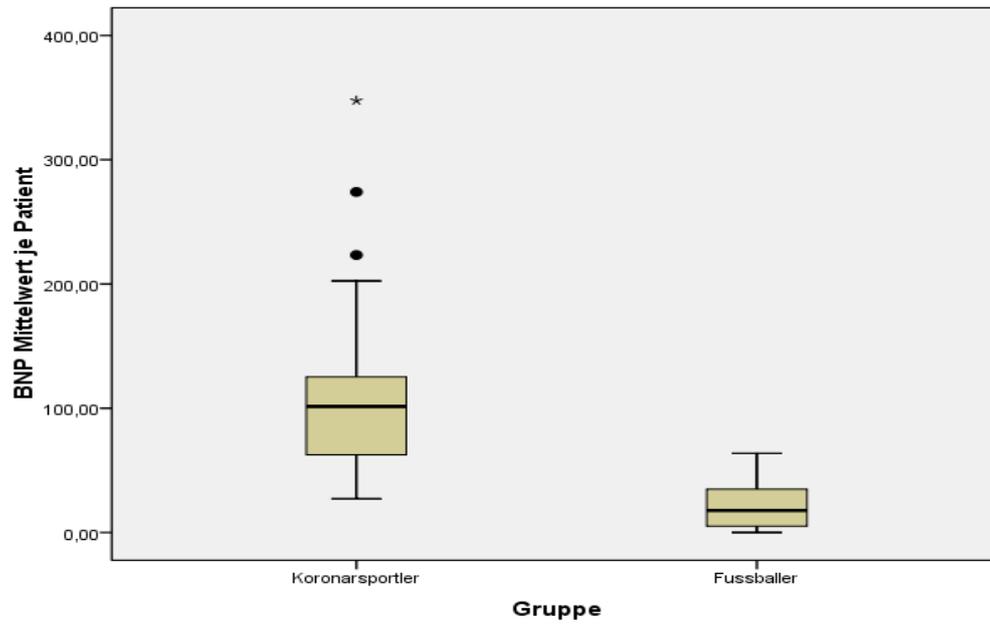


**Abbildung 15: Vergleich der Patienten und Fußballspieler hinsichtlich der mittleren Troponin-Konzentration**

Der höchste Wert in der Patientengruppe lag bei 0,142 ng/ml, der Median lag bei 0,0028 ng/ml. Der höchste Wert bei den Fußballern lag bei 0,037 ng/ml, der einzig erhöhte Wert der Messung, der höchste Mittelwert lag bei 0,01 ng/ml in der letzten Beobachtungswoche bedingt durch den einen erhöhten Wert. Der Median bei den Sportlern lag bei 0,0021 ng/ml.

Die BNP-Konzentration lag in der Koronarsportgruppe deutlich höher als in der Vergleichsgruppe, der Median betrug bei den Patienten 102,0 pg/ml, dagegen betrug bei den Sportlern der Median nur 17,6 pg/ml. Dieser Unterschied war mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant (Abbildung 16).

Der höchste Wert in der Patientengruppe lag bei 790,82 pg/ml. In der Gruppe der Fußballer lag der höchste Wert bei 68,26 pg/ml. Kein Sportler lag oberhalb des Cut-off Wertes von 100 pg/ml.



**Abbildung 16:** Vergleich der Patienten und Fußballspieler hinsichtlich der mittleren BNP-Konzentration

## **5 Diskussion**

### **5.1 Kardiales Troponin**

#### **5.1.1 Struktur und Funktion**

Die Verkürzung eines Muskels beruht auf dem aktiven Ineinandergleiten von verschiedenen Proteinen. Das Myosinmolekül des Herzens besteht aus zwei schweren Myosinketten mit je 200kDa, zwei phosphorylierbaren und zwei nicht phosphorylierbaren, alkali-leichten Ketten, die auch als „essentielle“ leichte Ketten bezeichnet werden. Der Troponinkomplex ist Teil des dünnen Filamentes der kontraktile Einheit der Skelett- und Herzmuskulatur. Das dünne (=Actin) Filament besteht aus dem Actin, dem Tropomyosin und den Proteinuntereinheiten des Troponins – TnT, TnI und TnC. (Solaro 1995).

#### **5.1.2 Troponinfreisetzung**

Troponin I ist Teil des heterotrimeren Troponin-Komplexes und spielt eine entscheidende Rolle bei der Aktin-Myosin-Interaktion, indem es die Konformation des Tropomyosin-Komplexes reguliert. Die Phosphorylierung durch die cAMP-abhängige Proteinkinase A bewirkt eine Zunahme der Muskeler schlaffung indem die  $Ca^{2+}$  Affinität des Troponin C signifikant reduziert wird (Holroyde et al. 1980). Tritt eine Herzmuskelschädigung auf, so wird Troponin I als Zeichen einer Myokardzellnekrose in freier und komplexierter Form in die Blutbahn abgeben. Messbare Werte sind schon nach 3-5 Stunden nachweisbar, das Maximum wird nach ca. 12-18 Stunden erreicht. Zum Abfall der initial erhöhten Troponinwerte kommt es nach 4-10 Tagen. Der Hauptanteil des Troponin I (ca. 94 %) ist strukturell gebunden und der kleinere Teil (ca. 6 %) liegt in freier zytosolischer Form vor. Aufgrund einer Schädigung der Myokardzellen kommt es zur gestörten Zellenergieversorgung mit Permeabilitätsstörungen der Zellmembran und zur Troponinfreisetzung. Man nimmt an, dass zuerst freies zytosolisches Troponin freigesetzt wird und erst später wird infolge anhaltender intrazellulärer Azidose und Freiset-

zung proteolytischer Enzyme das strukturell gebundene Troponin freigesetzt. Nach einem Myokardinfarkt kann die Troponin I-Konzentration im Blut bis zu 14 Tagen erhöht sein. Erhöhte Troponin I-Spiegel zeigen somit die fortschreitende Zellzerstörung und das Ausmaß der Herzschiidigung an. (Missov et al. 1997). Dabei ist zu beachten, dass die Kinetik der Troponin I-Freisetzung stark von der Art der Myokardschiidigung und der eventuellen therapeutischen Intervention abhängig ist. So kann bei frühzeitiger erfolgreicher interventioneller Therapie eines akuten Koronararterienverschlusses ein früher Anstieg und ein schnellerer Abfall der Troponin I-Konzentration beobachtet werden als bei nicht erfolgreicher Rekanalisation des Infarktgefäßes (Giannitsis et al. 2010).

### **5.1.3 Sensitivität des verwendeten Troponintests**

Mit einem Cut-off-point von 0,03 ng/ml ist dieser Test bezüglich seiner analytischen Sensitivität unter den damalig zur Verfügung stehenden Tests (2005) als sensitiv einzustufen. Die Ungenauigkeit an der 99 Percentile beträgt nach Auskunft des Herstellers  $\leq 10\%$ , (siehe auch Apple und Collinson 2012; Lam et al. 2006).

Zum heutigen Zeitpunkt haben sich bereits high-sensitive Troponin-Testsysteme etabliert die bedeutend empfindlicher Erhöhungen detektieren.

## **5.2 BNP-brain natriuretic peptide**

### **5.2.1 Struktur und Funktion**

Brain natriuretic peptide (BNP) gehört zusammen mit atrialem natriuretischem Peptid (ANP), C-type natriuretic peptide (CNP) und Urodilatin zur Familie der natriuretischen Peptide. Gemeinsam ist allen natriuretischen Peptiden ein aus 17 Aminosäuren bestehender Ring mit einer Disulfidbrücke zwischen zwei Cystinen. BNP wird als Prapropeptid in Myozyten der Herzkammern sowie zu einem geringeren Anteil auch in Myozyten der Herzvorhöfe synthetisiert. BNP wurde zunächst aus dem Gehirn von Meer-

schweinen isoliert und deshalb zunächst als „brain-natriuretic peptide“ bezeichnet (Sudoh et al. 1988). Kurze Zeit später erkannte man jedoch die Kardiomyozyten als Hauptquelle (Kambayashi et al. 1990). Wie ANP wird auch BNP in den Vorhöfen gebildet und ausgeschüttet, hauptsächlich jedoch in den Herzmuskelzellen der Ventrikel, die für die Produktion von 77 % der BNP-mRNA verantwortlich sind. Während die Menge an mRNA in der Herzkammer zehnmal höher als die des ANP ist, beträgt sie im Vorhof nur 7,5 % der des ANP (Hosoda 1991). ANP und CNP haben eine hochkonservierte Aminosäuresequenz, während BNP eine speziesspezifische Struktur mit 32 Aminosäuren aufweist (Kambayashi et al. 1990). Das biologisch aktive BNP entsteht nach mehrstufiger Prozessierung einer aus 134 Aminosäuren bestehenden Vorstufe. Zunächst wird diese Vorstufe, das preproBNP, unter proteolytischer Abspaltung eines Signalpeptids zu proBNP (Kambayashi et al. 1990; Sudoh et al. 1989). Während der Freisetzung aus der Herzmuskelzelle kommt es durch die membranständige Serinprotease erneut zur proteolytischen Spaltung. Dabei wird proBNP im Verhältnis 1:1 in das endokrin aktive, durch die essenzielle Ringstruktur charakterisierte BNP und in das N-terminale, biologisch nicht-aktive NT-proBNP gespalten. Beide sind schließlich in der peripheren Zirkulation nachweisbar (Hunt et al. 1995; Yandle et al. 1993).

### **5.2.2 BNP-Freisetzung und Wirkung**

Eine vermehrte Dehnung der Herzkammern infolge einer Druck- oder Volumenbelastung des Herzens ist der Hauptstimulus für die BNP-Freisetzung. Durch die vermehrte Wandspannung wird eine Mehrproduktion und Sekretion von BNP aus den Kardiomyozyten getriggert (Fonarow et al. 2007, Fromm 2007). Entsprechend findet man im Blut bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhte BNP- und NT-proBNP-Konzentrationen. Die Höhe der BNP- oder NT-proBNP-Konzentration im Blut korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (Arroll et al. 2010). Die BNP-Eliminierung aus dem Blutkreislauf erfolgt, indem es an spezifische Clearancerezeptoren gekoppelt und endozytisch aufgenommen wird, danach erfolgt der Abbau durch das Enzym neutrale Endopeptidase, welches die Ringstruktur aufbricht.

### 5.3 Die Bedeutung von Troponin und BNP in der klinischen Routine

Troponin I ist eine Untereinheit des Troponinkomplexes, welches innerhalb der Herzmuskelzellen lokalisiert ist. Der Schlüsselreiz für die Ausschüttung von BNP ist ein Anstieg der linksventrikulären Wandspannung. Beide Biomarker sind hochspezifisch in der Detektion myokardialer Schäden (Mikronekrosen, Pumpfunktion). Kardiale Biomarker spielen heute eine wichtige Rolle bei der Erkennung ischämischer kardialer Episoden und kardial bedingter Dyspnoe. Ihr Wert ist ebenfalls gesichert bei der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Kardiomyopathien (Moreno et al. 2010). Nach unserer Kenntnis gibt es bisher keine relevanten Untersuchungen dieser Biomarker bei Patienten einer Herzgruppe. Auf Zellebene kann die linksventrikuläre Dysfunktion durchaus als Folge membranöser Myokardzelldefekte mit konsekutiver Myokardzellnekrose als auslösender Mechanismus angesehen werden, und es ist davon auszugehen, dass diese Zellschädigungen auch zu Veränderungen der linksventrikulären Hämodynamik (Füllungsdrücke) des Herzens führen werden.

Bei der Diagnostik und Therapie zur Differentialdiagnose des Thoraxschmerzes ist das Troponin seit seiner Entdeckung in den frühen neunziger Jahren aus Notfallambulanzen und Praxen nicht mehr wegzudenken. Anfänglich gab es Verunsicherung über die exakten Cut-off-Werte des Troponin, hervorgerufen durch fehlende Vergleichbarkeit der Testergebnisse bei Verwendung unterschiedlicher Testkits unterschiedlicher Hersteller. Das lag daran, dass die verwendeten Antikörper gegen unterschiedliche Epitope des Troponin I gerichtet waren. Das zirkulierende Troponin ist instabil, einige Epitope werden durch Abbau verändert, während andere Epitope bestehen bleiben. Das Konsensus Dokument der ESC und der ACC empfiehlt deshalb, den Cut-off Wert auf der 99 %igen Perzentile der Normalpersonen als Grenzwert festzulegen (Hamm et al. 2002).

Das Troponin T und Troponin I sind die spezifischsten und sensitivsten Biomarker zur Detektion kardialer Zellschäden. Die Definition zum Nachweis eines Myokardinfarktes wurde daraufhin angepasst (STEMI und NSTEMI). So spielt Troponin eine entschei-

dende Rolle in der Diagnostik in Notfallambulanzen als auch im weiteren Entscheidungsrahmen der Therapie. Nach ärztlicher Untersuchung und Ableitung eines 12-Kanal-Ruhe-EKG erfolgt bei normalem EKG-Befund eine Bestimmung des Biomarkers Troponin. Berücksichtigt man dabei die Werte unserer Koronargruppe müsste man davon ausgehen, dass 4 von 35 Patienten auf einer chest-and-pain-unit betreut werden würden, da sie direkt nach dem Herzstopp eine Troponinerhöhung aufwiesen.

Ist der Patient wenig auffällig, weist ein normales EKG auf und hat kein erhöhtes Troponin erfolgt meist eine ambulante Diagnostik mit der Empfehlung zur Veranlassung eines Belastungs-EKG. Das Troponin hat dabei der jahrelang favorisierten CK-MB und Myoglobin den Stellenwert abgenommen (Jaffe et al. 2011). Die Zeitfenster im Verlauf des Auftretens der Biomarker im Blut nach Beginn des Ereignisses tragen dazu bei. Bei erhöhten Werten wird primär ein Akutes Koronarsyndrom vermutet und der Patient wird oft intensivmedizinisch überwacht und einer Linksherzkatheteruntersuchung zugeführt. Einschränkend können Faktoren einen nicht koronar bedingten Anstieg des Troponin bewirken, dazu gehören Myokarditis, Lungenarterienembolie, akutes Herzversagen, septischer Schock oder iatrogen nach Eingriffen am Herz wie z.B. die Elektrophysiologie mit Ablation, die elektrische Kardioversion (Alaiti et al. 2009). Auch nichtkardiale Faktoren können einen Anstieg des Troponin bewirken. Die schwere Niereninsuffizienz bewirkt einen Serumanstieg von Troponin T und Troponin I, die Zusammenhänge sind dabei noch nicht sicher geklärt. Eine Reexpression von kardialen Isoformen im Skelettmuskel wurde durch verschiedene Autoren ausgeschlossen (Hamm et al. 2002). Der Verlust der Membranintegrität und ein konstanter Ausfluss des freien zytosolischen Troponin werden ebenso diskutiert wie ein erhöhter Normalwert durch die Störung der exkretorischen Nierenleistung bei der schweren Niereninsuffizienz. Der neu eingeführte hochsensitive Troponin I-Test detektiert mehr Patienten mit NSTEMI allerdings weisen 28 % der Dialysepatienten erhöhte Werte auf. Hier werden dann serielle Messungen empfohlen und erst bei Anstiegen oder Abfällen um 20 % ist von einer Ischämie auszugehen (Giannoni et al. 2009).

## 5.4 Herzsport und Auswirkungen

Körperliche Aktivität hat einen gesicherten Stellenwert in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und der KHK (Löllgen et al. 1998). In diesem Zusammenhang bezeichnet Sekundärprävention die Maßnahmen, die bei bereits vorliegender KHK empfohlen werden, um die Progredienz der Atherosklerose zu verlangsamen oder gar eine Regression herbeizuführen (Hansel und Simon 2007). In einer aktuellen Metaanalyse, die Daten von 63 randomisierten Studien und 21295 Patienten mit bekannter KHK einbezog und den Einfluss sekundärer Präventionsprogramme untersuchte, konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität um 47 % nachgewiesen werden. Dieser Effekt trat aber erst nach der Durchführung des Trainingsprogramms über 24 Monate ein. Nach 12 Monaten war der Effekt noch gering ausgeprägt. Der Endpunkt nichttödlicher Myokardinfarkt wurde nicht signifikant beeinflusst. Die Gruppe, die ausschließlich körperliche Aktivität durchführte, zeigte in der Tendenz eine günstigere Reduktion der Studienendpunkte als die Patienten mit einer Kombination aus Training und Lebensstiländerung oder auch reiner Lebensstilintervention (Clark et al. 2005). In einer 2003 publizierten Metaanalyse, dem Cochrane Report, wurden die Daten von 40 Studien und 8440 Patienten mit KHK berücksichtigt. Die Gesamtmortalität konnte durch körperliche Aktivität um 27 %, die kardiale Mortalität um 31 % reduziert werden. Wie auch in der Metaanalyse von Clark et al. konnte der Endpunkt nichttödlicher Myokardinfarkt nicht signifikant beeinflusst werden (Hambrecht et al. 2000).

Durch körperliche Aktivität erfolgen vielfältige Anpassungen des metabolischen, peripher-muskulären, pulmonalen und kardiovaskulären Systems sowie des autonomen Nervensystems (Giannuzzi et al. 2003). Grundlage hierfür ist eine positive Beeinflussung der Risikofaktoren, wobei evidenzbasierte Daten für die Blutfette, den Diabetes mellitus und den arteriellen Hypertonus vorliegen. Neben den Risikofaktoren werden ebenso die Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein günstig beeinflusst. Inflammationsprozessen kommt in der Pathogenese der KHK eine entscheidende Bedeutung zu. Es werden morphologische und funktionelle Parameter wie die endotheliale Dysfunktion günstig beeinflusst, die als frühe Manifestation der KHK gilt. Die Reaktion des Endothels auf die Injektion von Acetylcholin bedingt eine durch Stickstoffmonoxid

(NO) vermittelte Dilatation des Gefäßes und verbesserte Perfusion und ist abhängig von dessen Integrität. Körperliche Aktivität bewirkt eine durch Scherkräfte induzierte Hochregulation der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase und konsekutiv vermehrte Produktion von NO. *Hambrecht et al.* konnten bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion bereits nach 4 Wochen Radtraining von 60 Minuten täglich, welches in 6 Einheiten zu 10 Minuten unterteilt wurde, eine fast vollständige Normalisierung der endothelialen Dysfunktion belegen (*Hambrecht et al. 2000*). Es bestehen Hinweise, dass körperliche Aktivität stabilisierend auf bereits vorhandene koronare Plaques wirkt. Bei hohem Umfang körperlicher Aktivität und einem Absinken des LDL-Cholesterins unter 70 mg/dl wird sogar eine Regression der koronaren Atheromatose postuliert.

Physiologisch ist die Koronarperfusion durch körperliche Belastung in der Lage, den Mehrbedarf an sauerstoffhaltigem Blut auf mehr als das Vierfache der Norm zu steigern. Wenn beim Gesunden kein Missverhältnis zwischen Bedarf und Angebot besteht, ist davon auszugehen, dass es auch nicht zum ischämisch bedingten Auftreten des Troponins im peripheren Blut kommt.

Bei Änderung der Pathomorphologie durch Atherosklerose mit signifikanter Koronarstenose kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Angebot. Die physiologischen Adaptationsmechanismen der NO-getriggerten Vasodilatation sind außer Kraft gesetzt. Die Folge ist eine koronare Ischämie mit Änderung des myokardialen Stoffwechsels und infolge Myokardnekrosen. Serologisch findet man erhöhte Biomarker im peripheren Blut, Troponin als Zeichen der Zellnekrose steigt und BNP infolge der erhöhten Wandspannung.

Aerobes Training sollte an möglichst vielen Tagen der Woche über 30-45 Minuten bei moderater Intensität durchgeführt werden. Ergänzend wird Training der Flexibilität und Koordination sowie dynamisches Krafttraining empfohlen (*Leon et al. 2005*). Dabei ist Sport in allen Phasen der kardialen Rehabilitation und auch für alle Altersgruppen sinnvoll (*Hansel und Simon 2007*).

Als Bewegungstherapie wird dabei eine medizinisch indizierte und ärztlich verordnete Bewegung definiert, die vom Fachtherapeuten geplant und dosiert, gemeinsam mit dem

Arzt kontrolliert und mit dem Patienten alleine oder in der Gruppe durchgeführt wird. Als Sporttherapie bezeichnet man hingegen eine bewegungstherapeutische Maßnahme, die mit geeigneten Mitteln des Sports gestörte körperliche, psychische und soziale Funktionen kompensiert, regeneriert, Sekundärschäden vorbeugt und gesundheitlich orientiertes Verhalten fördert. Sie beruht auf biologischen Gesetzmäßigkeiten und bezieht besonders Elemente pädagogischer, psychologischer und sozialtherapeutischer Verfahren ein und versucht eine überdauernde Gesundheitskompetenz zu erzielen. Als körperliche Fitness wird die Kombination aus kardiorespiratorischer Fitness, Muskelkraft, Flexibilität und Koordination bezeichnet. Körperliche Aktivität und Training verbessern die körperliche Fitness, das Ausmaß der Trainingseffekte wird aber durch weitere individuelle Parameter beeinflusst. Grundsätzlich wird ein Training empfohlen, welches die aerobe Grundlagenausdauer verbessert (Leon et al. 2005). Es sollte im ischämie- und symptomfreien Bereich durchgeführt werden. Eine Dauer von mindestens 20 Minuten pro Einheit, besser von 30-45 Minuten, ist vorgesehen. Günstig ist somit eine Gesamtdauer von 150-180 Minuten pro Woche. Die kardiorespiratorische Fitness ist ein Teilaspekt der körperlichen Fitness, die durch die maximale kardiozirkulatorische Leistungsfähigkeit determiniert wird. Der Goldstandard zur Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness ist die maximale Sauerstoffaufnahme. Sie kann durch eine Spiroergometrie ermittelt werden. Bei der Stufenergometrie ist die Abbruchfrequenz aus subjektiven oder objektiven Gründen die ermittelte maximale Herzfrequenz (Scharhag et al. 2013). Um eine individuelle Anpassung des Trainingsprogrammes zu ermöglichen, ist eine standardisierte Fahrradergometrie nötig, es wird eine Herzfrequenz zwischen 60 und 85 % der maximalen Herzfrequenz bei der Ergometrie empfohlen (Dietz und Rauch 2003). Eine Orientierung an der Herzfrequenz ist besonders bei der Einnahme eines Betablockers, der zur Standardmedikation der KHK gehört, nicht unproblematisch. In Abhängigkeit vom Präparat und insbesondere der Patientencompliance unterliegt die Herzfrequenz im Tagesverlauf deutlichen Schwankungen. Hier ist eine Ausrichtung des aeroben Ausdauertrainings an 50-70 % der maximalen Leistungsfähigkeit (in Watt) möglich (Thompson 2005).

Primäres Ziel trainingsbasierter Maßnahmen in der Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen ist es, den Verlauf und die Prognose der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dies gelingt insbesondere bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und ihrer Folgekrankheiten (Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, ischämische Herzinsuffizienz), bei der pAVK und auch bei der nichtischämischen chronischen Herzinsuffizienz. Sekundäres Ziel der Trainingsintervention ist die Verbesserung der symptomfreien körperlichen Belastbarkeit, die durch die drei Komponenten kardiorespiratorische Fitness, muskuläre Fitness und metabolische Fitness determiniert wird, sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Weitere sekundäre Ziele sind die Überwindung des durch Immobilisierung entstandenen kardiovaskulären und muskuloskelettalen Funktionsverlusts, die psychologische Stabilisierung, die Unterstützung der sozialen Wiedereingliederung sowie die positive Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Löllgen 2012).

Langfristig durchgeführt hat ein regelmäßiges körperliches Training, insbesondere aerobes Ausdauertraining, positive Effekte auf bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Typ-2-Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und abdominelle Adipositas. Obwohl die Einzeleffekte eher moderat sind, dürfte die Kombination der Effekte ausschlaggebend sein.

Das Risiko, während des Sports einen plötzlichen Herztod oder Myokardinfarkt zu erleiden, wird somit durch den Nutzen einer bewegungsorientierten Sekundärprävention deutlich aufgewogen. Bei Personen mit bekannter KHK liegt das Risiko des plötzlichen Herztodes bei 0,13-0,6 /100000 Trainingsstunden und somit nur geringfügig höher als bei gesunden Personen (Löllgen et al. 1998). Daher wird für Patienten mit bekannter KHK das Training in der Herzgruppe unter ärztlicher Überwachung empfohlen.

## **5.5 Sport und die Wirkung auf die Freisetzung von Troponin und BNP**

### **5.5.1 Troponin und BNP bei Leistungssportlern**

Die kardialen Auswirkungen von Leistungssport sowie das Sportherz werden häufig kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite wird Sport und Bewegung breit empfohlen, zum anderen sind Bedenken über die Entwicklung des Sportlerherzens laut geworden. Beim gesunden Untrainierten steigt die Sauerstoffaufnahme unter Belastung bis zum 10- bis 12-fachen, beim Hochausdauertrainierten bis über das 20-fache an. Die Zunahme geschieht über den Anstieg des Herzzeitvolumens und der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (Scharhag et al. 2013). Die Erhöhung des Herzzeitvolumens erfolgt in erster Linie über einen Anstieg der Herzfrequenz. Der Herzfrequenzanstieg erfolgt zunächst über eine Abnahme der parasympathischen Aktivität bei mittlerer und höherer Intensität über eine Zunahme der sympathischen Aktivität. Hingegen steigt das Schlagvolumen nur um 30 % an. Bei dynamischer Belastung steigt der systolische Blutdruck linear mit der Belastungsintensität an, der diastolische Blutdruck ändert sich nur marginal. Bei statischen, insbesondere maximalen, Kraftbelastungen oder auch dynamischen Belastungen mit hohem Krafteinsatz beziehungsweise Pressatmung steigen sowohl systolische als auch diastolische Blutdrücke stark an (MacDougall et al. 1985).

Belastungsinduzierte Anstiege der kardialen Marker Troponin I und T sowie des BNP, die unter pathologischen Bedingungen in erster Linie nach einer myokardialen Infarktion beziehungsweise bei Herzinsuffizienz erhöht sind, wurden in den letzten 10 bis 15 Jahren umfangreich untersucht (Scharhag et al. 2013). In einer Metanalyse an über 1000 Ausdauersportlern war bei 47 % der Athleten ein grenzwertüberschreitender belastungsinduzierter Anstieg für das Troponin T nach erschöpfender Ausdauerbelastung nachweisbar. Für das Troponin I lag der Prozentsatz in Studien mit vergleichbarem Anteil Troponin T-positiver Sportler mit etwas 75-80 % etwas höher. In den neuesten Studien ist bei Verwendung der hochsensitiven Troponintests der Anteil Troponin-positiver Sportler nach erschöpfender Ausdauerbelastung ähnlich hoch oder sogar noch höher (Shave et al. 2007). Als Mechanismus ist im Gegensatz zum Myokardinfarkt, bei dem die Nekrose des Kardiomyozyten zur Freisetzung des gebundenen Troponins aus dem

Tropomyosin-Komplex führt, eine Freisetzung des ungebundenen Troponins aus dem zytoplasmatischen Pool durch Membranbläschen ohne Zellnekrose anzunehmen. Als Auslöser wird unter anderem über Änderungen des intrazellulären Stoffwechsels, der intrazellulären Kalziumkonzentration mit Aktivierung intrazellulärer Proteasen, Einflüsse freier Radikale und eine belastungsinduzierte Ischämie spekuliert (Shave und Oxborough 2012). BNP und NT-proBNP steigen ebenfalls insbesondere nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen an. Der Anteil der Sportler mit BNP Erhöhungen liegt nach Ausdauerbelastungen meist in ähnlichen Bereichen wie bei den belastungsinduzierten Troponin-Anstiegen. Die Kinetik der Ausschüttung wurde durch *Nie et al.* untersucht, dabei wurden die Läufer während zwei 45 Minuten Laufbandtests untersucht die durch ein Pause von 255 Minuten getrennt waren. Das Troponin T und das NT-proBNP wurden vor der Belastung untersucht, direkt nach dem ersten Lauf und 255 Minuten nach jedem weiteren Lauf. Das Troponin war unterhalb der Nachweisschwelle vor der Untersuchung und nach dem ersten Lauf. Nach der Pause von 255 Minuten fanden sich erhöhte Werte, danach fiel es wieder ab. Das NT-pro-BNP war signifikant erhöht direkt nach den beiden Läufen, normalisierte sich aber nach der Pause (*Nie et al.* 2011). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass weder Troponin noch NT-Pro-BNP eine kumulative Änderung erfahren nach zwei 45-minütigen Läufen an der Ausbelastungsgrenze, getrennt von einer etwa vierstündigen Pause.

Ähnlich wie für das Troponin scheinen Läufer mit höherem Trainingsumfang geringere BNP-Anstiege als schlechter trainierte Marathonläufer aufzuweisen (*Neilan et al.* 2006, *Herrmann et al.* 2003). Im Gegensatz zum Troponin beeinflusst neben der Belastungsintensität auch die Belastungsdauer den BNP-Anstieg. Regelmäßig betriebener Sport führt durch funktionelle Anpassungen zur Ökonomisierung der Herzarbeit Belastungsinduzierte Anstiege der kardialen Biomarker Troponin und BNP können bei gesunden Sportlern nach Ausdauerbelastungen passager auftreten, ohne dass derzeit von einer belastungsinduzierten Schädigung auszugehen ist (*Scharhag et al.* 2013).

### 5.5.2 BNP und Troponin der untersuchten Herzgruppe

Die Patientengruppe hat höhere Werte als die Gruppe der Sportler, was altersabhängig physiologisch interpretiert werden kann. Selbst durch die Tatsache dass die Sportler ein deutlich intensiveres Training zum einen bezogen auf die wöchentliche Trainingsdauer aber vermutlich auch bezogen auf die Intensität der einzelnen Trainingseinheit hatten wiesen diese nach dem Training bis auf eine Ausnahme keine erhöhten Werte auf. Ein wirklicher Anstieg der Parameter durch Herzsport ist auch in den Patientgruppen nicht nachweisbar, bei 4 Patienten war der Troponinspiegel kontinuierlich erhöht. Das wird unterstrichen durch Arbeiten, die darstellen konnten, dass auch die Koronarmorphologie keinen Einfluss auf die Höhe der Biomarker hat (Nellessen 2006). Berücksichtigt man die Halbwertszeit, so können die tendenziell erhöhten Werte unmittelbar nach dem Sport im Vergleich zu den Werten nach 48 Stunden nicht Ausdruck einer Ischämie durch Herzsport sein. Die Erhöhung der BNP-Werte der Herzgruppe im Vergleich zu den jungen Sportlern liegt an der ursächlichen strukturellen Herzkrankheit. Ein Fehlen von Troponin bei den Sportlern scheint ein Fehlen an Myokardnekrosen zu signalisieren. Der einzige Sportler mit einmalig erhöhtem Troponin könnte auch eine viral bedingte Myokarditis nach Erkältungsinfekt gehabt haben, was sicher sein individuelles Risiko erhöht, nicht aber eine generelle Aussage ermöglicht. Der Normbereich wurde dabei auch nur marginal überschritten.

Ein kleine Anzahl von Patienten hat erhöhte Werte aber ohne Beschwerden, unabhängig von ihrer Belastung und auch ohne Hinweis auf eine erhöhte Gefährdung durch Herzsport, denn die Patienten mit plötzlichem Herztod zeigten völlig normale Werte.

Der Herzsport selbst hat folglich keinen Einfluss auf die Höhe der Biomarker. Der Patient mit präformiert hohen Werten behält diese Werte auch unter dem skizzierten Sportprogramm.

### 5.5.3 Praktische Konsequenzen für die Arbeit in Herzgruppen

Ziel der kardiologischen Rehabilitation ist es, dass Patienten mit einer chronischen kardiovaskulären Erkrankung oder nach einem kardiovaskulärem Ereignis aus eigener Kraft den gewohnten Platz in der Gesellschaft bewahren oder wieder einnehmen können. Mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern oder sogar zu verhindern werden koordinative Maßnahmen im Sinne einer Lebensstilintervention angeboten. Das Ziel ist das Aufhalten des Krankheitsverlaufes sowie eine Risikoreduktion von Folgen und Faktoren. Aus den erhobenen Daten und nach Sichtung der Literatur lässt sich derzeit sicherlich noch kein zusätzlicher Nutzen für die Arbeit von Herzgruppenärzten ableiten im Sinne des klinischen Wertes einer Bestimmung von Biomarkern. Eine nachhaltige Lebensstiländerung ist auf Dauer das Prinzip mit der erfolgreichsten Sekundärprävention. Selbst wenn bekannt ist, ob ein Patient erhöhtes Troponin oder BNP hat, lassen sich daraus zurzeit keine eindeutigen Handlungsempfehlungen ableiten, um diesen Patienten besser zu betreuen. Unterstrichen wird diese Erkenntnis durch die Tatsache, dass bei den Patienten, die im follow up einen plötzlichen Herztod erlitten, keine Abweichung der Biomarker zur Studienpopulation zu finden war. Aus der Sicht des Arztes wäre es sicher wünschenswert zu wissen, welcher Patient Troponin positiv ist oder welcher nicht, es könnte aber auch zu einer Verunsicherung von Betreuer und Patient führen, da keine belastbare Kausalität vorhanden ist. Ist also die Bestimmung der Biomarker in einer Herzgruppe sinnvoll?

Für die Beantwortung dieser Frage sind sicher weitere Untersuchungen nötig. Zum aktuellen Stand der Erkenntnis hält der Autor dieser Arbeit eine Biomarkerbestimmung vor der Aufnahme in eine Herzgruppe oder aber im Verlauf für nicht begründbar.

Unter pathophysiologischen Aspekten ist der Befund einer konstanten Biomarkererhöhung bei einigen Patienten aber hochinteressant, auch wie die Tatsache, dass der Koronarsport selbst nicht zu einer Markererhöhung führt.

Auch die Verwendung von zum aktuellen Zeitpunkt verfügbaren high-sensitiv Troponin-Testsystemen würde vermutlich nur die Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten ansteigen lassen, eine Risikostratifizierung wäre dennoch daraus nicht ableitbar.

## 5.6 Limitation der Untersuchung

Die Patientengruppe einer Herzgruppe ist sehr inhomogen. Es nehmen Patienten teil, deren Myokardinfarkt Jahre oder Jahrzehnte zurückliegt, ebenso wie Patienten die erst vor 4 bis 6 Wochen ihr Ereignis hatten. Das Auftreten der Biomarker ist nach Akuter Ereignis oder im chronischen Zustand sehr different. Eine zeitliche Entwicklung der Troponin- und BNP-Werte war im Verlauf des 6-wöchigen Studienzeitraumes nicht zu erwarten gewesen. Die meisten Patienten waren bereits lange vor Beginn der Studie Mitglied der Trainingsgruppe, eine bedeutende Veränderung ihres Trainingszustandes, die Auswirkungen auf die Messwerte hätte haben können, war damit innerhalb der hier dokumentierten 6 Wochen nicht zu erwarten. Die intraindividuellen Schwankungen der Messwerte wurden deshalb als primär zufällig angesehen.

Die Anzahl der Frauen war wesentlich geringer als die der Männer. Dies wird sich jedoch in Zukunft wohl deutlich ändern, wie bereits in der Einleitung skizziert wurde, denn eine deutliche Zunahme des Anteils von Frauen an den Herzgruppen ist anzunehmen.

Die Einschätzung der linksventrikulären Funktion unterlag retrospektiven Daten aus der dem Autor dieser Studie von den behandelnden Hausärzten vorgelegten Patientenakten. Dabei konnte nur auf Befunde der Echokardiographie oder der Linksherzkatheteruntersuchung aus der Zeit vor dem Beginn der Untersuchung zurückgegriffen werden.

Die Fußballer dienten als Vergleichsgruppe, sie waren deutlich jünger und auch die Art des Trainings war unterschiedlich. Eine geeignete Gruppe gleichaltriger aber herzgesunder Sportler mit gleichen Trainingsablauf aber ohne strukturelle Herzkrankheit war nicht zu finden.

## 5.7 Klinische Folgerungen

Der Sport im Rahmen der Herzgruppenarbeit führt akut offenbar nicht zu einer Erhöhung der klinisch relevanten, kardialen Biomarker Troponin und BNP. Die Werte nach

dem Sport sind in Übereinstimmung mit der Literatur nicht höher als vor dem Sport, der Sport in Herzgruppen hat darauf offenbar keinen Einfluss. Allerdings scheint ein permanent erhöhtes Troponin ein häufiges Phänomen bei Patienten zu sein, die am Koronarsport teilnehmen, ebenso weisen zahlreiche Patienten erhöhte BNP Spiegel auf.

Zurzeit ist eine Bestimmung der kardialen Biomarker bei Herzsportteilnehmern nicht üblich und kann nach den vorliegenden Daten auch nicht empfohlen werden.

Die Patienten mit erhöhtem BNP sollten neben einer engmaschigen klinischen Kontrolle auch einer Echokardiographie zugeführt werden. Wenn sich dabei die Herzinsuffizienz objektivieren lässt, sollte eine Intensivierung der Maßnahmen der Herzinsuffizienztherapie entsprechend den gültigen Leitlinien erfolgen.

## 6 Zusammenfassung

Die Biomarker Troponin und BNP sind in der kardiologischen Diagnostik fest verankert. Untersuchungen nach exzessiver sportlicher Belastung, zum Beispiel Marathonlauf, sind in den letzten Jahren durchgeführt worden, wobei ein pathologischer Anstieg des Troponins nachgewiesen wurde. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist unverändert strittig. Untersuchungen bei Patienten, die aktiv an einer Koronarsportgruppe partizipieren, sind nach Ansicht des Autors nicht erfolgt. Gerade hier ist jedoch eine entsprechende Analyse von Bedeutung, da sich Patienten sportlich betätigen, die definitiv herzkrank sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zum einen die Frage zu beantworten, ob der Koronarsport selbst Einfluss auf die Biomarker hat, zum anderen sollte aber auch eruiert werden, inwieweit generell Patienten, die am Koronarsport teilnehmen, erhöhte Biomarkerspiegel aufweisen. Diese Fragen konnten dahingehend geklärt werden, dass durchaus erhöhte Spiegel der Biomarker auftreten können, dass aber mit großer Wahrscheinlichkeit der Sport selbst keine Auswirkungen auf die Spiegel hat. Die erhöhten Biomarkerspiegel lagen zwar eindeutig oberhalb der Norm, jedoch waren die Konzentrationen deutlich unter denen, die in der Kardiologie bei akuten Ischämien nachzuweisen sind. Auffallend war, dass bei 4 von 35 Patienten der Spiegel des Biomarkers Troponin permanent erhöht war. Bezüglich des BNP-Spiegels waren - ebenfalls unabhängig vom Sport - bei zahlreichen Patienten leicht erhöhte Werte festzustellen.

Die erhöhten Troponinwerte weisen nach Meinung des Autors auf kontinuierliche Mikronekrosen des Herzens hin, eine wesentliche klinische Relevanz kommt diesen Werten mit großer Wahrscheinlichkeit - soweit das bis heute zu beurteilen ist - nicht zu, da 3 Patienten, die später an einem plötzlichen Herztod verstarben, während des Koronarsports keine erhöhten Troponinwerte aufwiesen. Es konnte jedoch eindeutig nachgewiesen werden, dass die Biomarkerspiegel der Koronargruppe deutlich über denen einer Fußballmannschaft lagen, die täglich intensiv unter professionellen Bedingungen trainierte.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass erhöhte Spiegel der Biomarker Troponin und BNP in einer Koronargruppe ein häufiges Phänomen darstellen. Ein kontinuierliches biochemisches Monitoring der Patienten, die an einer Koronargruppe teilnehmen, ist nach Ansicht des Autors der vorliegenden Arbeit zurzeit nicht sinnvoll. Die vorgelegten Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass bei ca. 10 - 20 % der Patienten, die Koronarsport betreiben, pathologische Spiegel der beiden Biomarker Troponin und BNP zu erwarten sind.

## 7 Literatur

- Alaiti, M.A., A. Maroo, T.B. Edel: Troponin levels after cardiac electrophysiology procedures: review of the literature. *PACE* 32. 6. 800–810 (2009).
- Allanore, Y., C. Meune: N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 27. 3. Suppl 54. 59–63 (2009).
- Anaya, P., D.J. Moliterno: The Evolving Role of Cardiac Troponin in the Evaluation of Cardiac Disorders. *Curr. Cardiol. Re.* 15. 420. (2013).
- Apple, F.S., P.O. Collinson: Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assay. *Clin. Chem.* 58. 1. 54-61 (2012).
- Arroll, B., R. Doughty, V. Andersen: Investigation and management of congestive heart failure. *BMJ Clin. Res. ed*, 341. c3657 (2010).
- Baessler, A., C. Hengstenberg, S. Holmer, M. Fischer, B. Mayer, U. Hubauer, G. Klein, G. Riegger, H. Schunkert: Long-term effects of in-hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-control study in pairs of siblings with myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 22. 13. 1111–1118 (2001).
- Bestehorn, K., K. Wegscheider, H. Voller: Contemporary trends in cardiac rehabilitation in Germany: patient characteristics, drug treatment, and risk-factor management from 2000 to 2005. *Eur. J. Cardiovasc. Prev.* 15. 3. 312–318 (2008).
- Bitzer, E.M., I.U. Aster-Schenck, H. Klosterhuis, H. Dorning, S. Rose: Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation - Phase 1: Bewertende Literaturanalyse. *Die Rehabilitation.* 41. 4. 226–236 (2002).
- Bjarnason-Wehrens, B., G. Grande, H. Loewel, H. Voller, O. Mittag: Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur. J. Cardiovasc. Prev.* 14. 2. 163–171 (2007).
- Bortz, J., R. Weber: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6. Auflage. Springer Medizin. Heidelberg. (2005).
- Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR): Rahmenvereinbarung über den Rehabilitationssport und das Funktionstraining vom 15.11.2010. Online verfügbar unter [http://www.bsnw.de/OurFiles/Teaser/%5CRahmen-vereinbarung-Fassung\\_zum\\_01\\_Januar\\_2011.pdf](http://www.bsnw.de/OurFiles/Teaser/%5CRahmen-vereinbarung-Fassung_zum_01_Januar_2011.pdf), zuletzt geprüft am 26.11.2010.
- Clark, M., L. Hartling, B. Vandermeer, F.A. McAlister: Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann. Inter. Med.* 143. 9. 659-72 (2005).

---

Deutsche Herzstiftung e.V. (Hrsg.): Deutscher Herzbericht. Frankfurt/Main 2013.

Dietz R., B. Rauch: Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Z. Kardiol.* 92. 6. 501-21 (2003).

Fonarow, G.C., W.F. Peacock, C.O. Phillips, M.M. Givertz, M. Lopatin: Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49. 19. 1943–1950 (2007).

Frassl, W., R. Kowoll, N. Katz, M. Speth, A. Stangl, L. Brechtel, B. Joscht, L.H. Boldt, R. Meier-Buttermilch, M. Schlemmer, L. Roecker, H.C. Gunga: Cardiac markers (BNP, NT-pro-BNP, Troponin I, Troponin T, in female amateur runners before and up until three days after a marathon. *Clin. Lab.* 54. 3-4. 81–87 (2008).

Fromm Jr., R.E.: Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *Crit. Care Med.* 35. 2. 584–588 (2007).

Gaze, D.C.: The role of existing and novel cardiac biomarkers for cardioprotection. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 8. 9. 711–717 (2007).

Giannoni, A., S. Giovannini, A. Clerico: Measurement of circulating concentrations of cardiac troponin I and T in healthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal? *Clin. Chem. Lab. Med.* 47. 10. 1167–1177 (2009).

Giannuzzi P., A. Mezzani, H. Saner, H. Björnstad, P. Fioretti, M. Mendes, A. Cohen-Solal, L. Dugmore, R. Hambrecht, I. Hellemans, H. McGee, J. Perk, L. Vanhees, G. Veress: Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 10. 5. 319-327 (2003).

Giannitsis E, M. Becker, K. Kurz, G. Hess, D. Zdunek, H.A. Katus: High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem.* 56. 4. 642-650 (2010).

Hambrecht R., S. Gielen, A. Linke, E. Fiehn, J. Yu, C. Walther, N. Schoene, G. Schuler: Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 21. 283. 23. 3095-3110 (2000).

- Hamm C.W., E. Giannitsis, H.A. Katus: Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*. 3. 106. 23. 2871-2872 (2002).
- Hansel J., P. Simon: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung durch Bewegung - Was ist gesichert? In: *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 58. 2. (2007).
- Held, K., B. Bjarnason-Wehrens: Herzgruppe, Positionspapier der DGPR 2004. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. Online verfügbar unter [http://www.dgpr.de/fileadmin/user\\_upload/DGPR/Leitlinien/Herzgruppe\\_Positionspapier\\_der\\_DGPR\\_3-6-2004.pdf](http://www.dgpr.de/fileadmin/user_upload/DGPR/Leitlinien/Herzgruppe_Positionspapier_der_DGPR_3-6-2004.pdf), zuletzt geprüft am 26.11.2010.
- Herrmann, M., J. Scharhag, M. Miclea, A. Urhausen, W. Herrmann, W. Kindermann: Post-race kinetics of cardiac troponin T and I and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in marathon runners. *Clin. Chem*. 49. 5. 831-834 (2003).
- Holroyde M.J., S.P. Robertson, J.D. Johnson, R.J. Solaro, J.D. Potter: The calcium and magnesium binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J Biol Chem*. 25. 255. 24. 11688-11693 (1980).
- Hosoda, K., K. Nakao, M. Mukoyama, Y. Saito, M. Jougasaki, G. Shirakami, S. Suga, Y. Ogawa, H. Yasue, H. Imura: Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension*. 17, 1152-1155 (1991).
- Hunt,P.J., T.G. Yandle, M.G. Nicholls, A.M. Richards, E.A Espiner: The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma: *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 214. 1175-1183 (1995).
- Jaffe A.S., V.C. Vasile, M. Milone, A.K. Saenger, K.N. Olsen, F.S. Apple: Diseased Skeletal Muscle. A Noncardiac Source of Increased Circulating Concentrations of Cardiac Troponin T. *J. Am. Coll. Cardiol*. 58. 17. 1819-1824 (2011).
- Kambayashi, Y., K. Nakao, M. Mukoyama, Y. Saito, Y. Ogawa, S. Shiono, K. Inouye, N. Yoshida, H. Imura: Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett*. 259. 341-345 (1990).
- Lam, Q., M. Black, O. Youdell, H. Spilsbury, H.-G. Schneider: Performance evaluation and subsequent clinical experience with the Abbott automated Architect STAT Troponin-I assay. *Clin. Chem*. 52. 298-300 (2006).
- Leon A.S., B.A. Franklin, F. Costa, G.J. Balady, K.A. Berra, K.J. Stewart, P.D. Thompson, M.A. Williams, M.S. Lauer: Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific

statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 25. 111. 3. 369-376 (2005). Erratum in: *Circulation*. 5. 111. 13. 1717 (2005).

- Löllgen, H., H.-H. Dickhuth, P. Dirschedl, Sekundärprävention der koronaren Herzkrankung Vorbeugung durch körperliche Bewegung. *Dt. Ärztebl.* 95. 24. A-1531-1538 (1998).
- Löllgen, H., Heart and sports. *Herz*. 37. 5. 471-473 (2012).
- Löwbeer, C., A. Seeberger, S.A. Gustafsson, F. Bouvier, J. Hulting: Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, 10. 5. 291–296 (2007).
- MacDougall J.D., D. Tuxen, D.G. Sale, J.R. Moroz, J.R. Sutton: Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 58. 3. 785-790 (1985).
- Missov E, C. Calzolari, B. Pau: Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 4. 96. 9. 2953-2958 (1997).
- Moreno V, D. Hernández-Romero, J.A. Vilchez, A. García-Honrubia, F. Cambronero, T. Casas, J. González, P. Martínez, V. Climent, G. de la Morena, M. Valdés, F. Marín: *J Card Fail.* 16. 12. 950-956 (2010).
- Neilan, T.G. J.L. Januzzi, E. Lee-Lewandrowski, T.T. Ton-Nu, D.M. Yoerger, D.S. Jassal, K.B. Lewandrowski, A.J. Siegel, J.E. Marshall, P.S. Douglas, D. Lawlor, M.H. Picard, M.J. Wood: Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 114. 22. 2325–2333 (2006).
- Nellessen U., S. Goder, R. Schobre, M. Abawi, H. Hecker, S. Tschöke: Serial analysis of troponin I levels in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 29. 5. 219-224 (2006).
- Nie J., K.P. George, T.K. Tong, Y. Tian, Q. Shi: Effect of repeated endurance runs on cardiac biomarkers and function in adolescents. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43. 11. 2081-89 (2011).
- Pospeschill, M.: *Statistische Methoden*. Elsevier. Heidelberg (2006).
- Richter-Kuhlmann, E., Herzbericht 2013: Sterblichkeit ist regional sehr unterschiedlich, *Dtsch Ärztebl Internationa*, 111, A-194-A-194, (2014).
- Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. 11. Auflage. Springer. Berlin (2004).

- Scharhag, J., M. Herrmann, M. Weissinger, W. Herrmann, W. Kindermann: N-terminal B-type natriuretic peptide concentrations are similarly increased by 30 minutes of moderate and brisk walking in patients with coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol.* 96. 4. 218–226 (2007a).
- Scharhag, J., W. Kindermann: Verhalten der kardialen Marker BNP und Troponin nach standardisierten Belastungen bei Leistungssportlern mit und ohne Sportherz. In: Pohlmann, A. (Hg.): *BISp-Jahrbuch Forschungsförderung 2006/2007*. Sportverlag Strauß. Köln. 73–77 (2007b).
- Scharhag J., H. Löllgen, W. Kindermann: Competitive sports and the heart: benefit or risk? *Dtsch Arztebl Int.* 110. 1-2.14-23. (2013).
- Shave R., K.P.George, G. Atkinson, E. Hart, N. Middleton, G. Whyte, D. Gaze, P.O. Collinson: Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 39. 12. 99-106. (2007).
- Shave R., D. Oxborough: Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays. *Prog Cardiovasc Dis.* 54. 5. 407-15 (2012).
- Solaro, R.J., Troponin C- troponin I interactions and molecular signalign in cardiac myofilaments. *Adv Exp Med Biol.* 382.109-15 (1995).
- Sudoh, T., K. Maekawa, M. Kojima, N. Minamino, K. Kangawa, H. Matsuo: Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 159. 1427-1434 (1989).
- Sudoh, T., K. Kangawa, N. Minamino, H. Matsuo: A new natriuretic peptide in porcine brain: *Nature.* 332. 78-81 (1988).
- Thompson, P.D.: Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. *Circulation.* 112. 15. 2354-2363 (2005).
- Yandle, T.G., A.M. Richards, A. Gilbert, S. Fisher, S. Holmes, E.A. Espiner,: Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76. 832-838 (1993).

## 8 Anhang

Die folgenden Tabellen enthalten die deskriptiven Kenngrößen der Troponin- und BNP-Konzentrationen für die Einzelzeitpunkte des 6-wöchigen Studienzeitraumes in der Gruppe der Koronarpatienten (Tabelle 8, Tabelle 9) sowie in der Vergleichsgruppe der Fußballspieler (Tabelle 10, Tabelle 11).

**Tabelle 8:** Deskriptive Kenngrößen für Troponin in der Studiengruppe von 35 Patienten für die beiden Zeitpunkte unmittelbar nach Belastung und 48 Stunden später für jede der 6 Trainingswochen.

Troponin (ng/ml)	Unmittelbar nach Belastung		48 Stunden später	
	Anzahl	MW ± SD	Anzahl	MW ± SD
<b>Woche 1</b>	32	0,0101 ± 0,0182	27	0,0067 ± 0,0117
<b>Woche 2</b>	32	0,0063 ± 0,0112	30	0,0050 ± 0,0091
<b>Woche 3</b>	28	0,0135 ± 0,0279	22	0,0080 ± 0,0144
<b>Woche 4</b>	30	0,0098 ± 0,0146	29	0,0075 ± 0,0131
<b>Woche 5</b>	27	0,0068 ± 0,0116	24	0,0069 ± 0,0076
<b>Woche 6</b>	30	0,0080 ± 0,0123	28	0,0089 ± 0,0121

**Tabelle 9:** Deskriptive Kenngrößen für BNP in der Studiengruppe von 35 Patienten für die beiden Zeitpunkte unmittelbar nach Belastung und 48 Stunden später für jede der 6 Trainingswochen.

BNP (pg/ml)	Unmittelbar nach Belastung		48 Stunden später	
	Anzahl	MW ± SD	Anzahl	MW ± SD
<b>Woche 1</b>	31	119,6 ± 116,9	28	149,0 ± 149,6
<b>Woche 2</b>	32	111,6 ± 72,7	32	110,7 ± 110,6
<b>Woche 3</b>	28	115,7 ± 97,0	22	96,3 ± 80,8
<b>Woche 4</b>	30	109,8 ± 59,6	29	82,1 ± 43,9
<b>Woche 5</b>	27	93,0 ± 105,7	28	73,4 ± 52,9
<b>Woche 6</b>	31	118,1 ± 112,4	28	73,8 ± 50,1

**Tabelle 10: Deskriptive Kenngrößen für Troponin in der Vergleichsgruppe von 18 Sportlern unmittelbar nach Belastung**

Troponin (ng/ml)	Unmittelbar nach Belastung	
	Anzahl	MW ± SD
Woche 1	16	0,0029 ± 0,0071
Woche 2	16	0,0012 ± 0,0024
Woche 3	15	0,0021 ± 0,0029
Woche 4	10	0,0038 ± 0,0046
Woche 5	10	0,0041 ± 0,0092
Woche 6	8	0,0076 ± 0,0135

**Tabelle 11: Deskriptive Kenngrößen für BNP in der Vergleichsgruppe von 18 Sportlern unmittelbar nach Belastung**

BNP (pg/ml)	Unmittelbar nach Belastung	
	Anzahl	MW ± SD
Woche 1	16	19,7 ± 21,7
Woche 2	17	20,4 ± 23,6
Woche 3	13	22,3 ± 20,8
Woche 4	10	26,3 ± 22,1
Woche 5	10	21,2 ± 20,3
Woche 6	8	29,2 ± 24,2



# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ulrich NELLESSEN für das interessante Thema. Er hat die Freistellung der Arbeit in allen Phasen mit fachkundigen Hinweisen und fruchtbaren Anregungen begleitet.

Auch danke ich Herrn Prof. Dr. rer. Nat. Hartmut HECKER für die Unterstützung bei der umfangreichen statistischen Aufarbeitung der Daten.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen des Labors, die mich bei der Durchführung unterstützt haben und Frau Wiebke Stüber für die Hilfe bei der Materialbeschaffung der Hamburger Sportler.

## **Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Kardiale Biomarker bei Koronarsportpatienten**

aus dem Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Kardiologie, des Johanniter-Krankenhauses Genthin-Stendal GmbH mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. U. NELLESSEN und Herrn Prof. Dr. H. HECKER ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 1. März 2016

## **Lebenslauf**

Name: Schröter  
Vorname: Volkmar  
Geburtsdatum: 14.12.1970  
Vater: SR Dr. med. Manfred Schröter  
Mutter: Erika Schröter  
Geburtsort: Osterburg  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Anschrift: Hauptstraße 18, OT Zedau, 39606 Osterburg

## **Schulbildung**

1977-1987 Polytechnische Oberschule Ernst Schneller Osterburg  
1987-1989 Erweiterte Oberschule Ernst Schneller, Osterburg

## **Berufsausbildung**

09/1989-04/1991 Pflegerische Hilfskraft im Krankenhaus Seehausen  
1991-1997 Studium der Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg

12/1997 – 12/1998	Arzt im Praktikum im Rahmen des Zivildienstes am Klinikum Dorothea Christiane Erxleben, Quedlinburg, Klinik für Kardiologie, PD Dr. S. Peters
01/1999-05/1999	Arzt im Praktikum am Klinikum Dorothea Christiane Erxleben, Quedlinburg, Klinik für Unfallchirurgie, CA Dr. Mühlhäusler
06/1999	Assistenzarzt am Klinikum Dorothea Christiane Erxleben, Quedlinburg, Klinik für Unfallchirurgie, CA Dr. Mühlhäusler
07/1999-10/1999	Assistenzarzt Innere Klinik II Ballenstedt des Klinikum Dorothea Christiane Erxleben, Quedlinburg (Dipl. med. Thurow)
5/2000-4/2001	Assistenzarzt MR Dr. med. Onnasch, Praxis für Allgemeinmedizin, Magdeburg
11/2000	Fachkunde Arzt im Rettungsdienst
05/2001	Facharzt für Allgemeinmedizin
06/2001-04/2005	Projekt Herz Handy, ärztlicher Mitarbeiter nebenberuflich
07/2001	Niederlassung Facharzt für Allgemeinmedizin in Osterburg
07/2002	Zusatzbezeichnung Chirotherapie