

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Veränderung der Herzfrequenzvariabilität nach einem 12-wöchigen Ausdauertraining
bei männlichen Typ II Diabetikern und deren Zusammenhang mit der
Herzfrequenzkinetik

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Bastian Retterath
aus Köln

promoviert am 6. August 2018

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Veränderung der Herzfrequenzvariabilität nach einem 12-wöchigen Ausdauertraining
bei männlichen Typ II Diabetikern und deren Zusammenhang mit der
Herzfrequenzkinetik

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Bastian Retterath
aus Köln

promoviert am 6. August 2018

Druckerei: sedruck Köln, Zülpicher Str. 249, 50937 Köln, Druckjahr 2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatterin: Professorin Dr. rer. nat. K. Brixius
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. Uwe Hoffmann
Institut für Physiologie und Anatomie
Deutsche Sporthochschule Köln

Frau Dr. Jessica Koschate
Institut für Physiologie und Anatomie
Deutsche Sporthochschule Köln

Frau Dipl.- Stat. Kathrin Kuhr
Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie
Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (http://typo3-8169.rrz.unikoeln.de/fileadmin/templates/uni/PDF/Ordnung_gute_wiss_Praxis.pdf) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.01.2018

Unterschrift: 

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden durch meine Mitarbeit in dem Institut der Anatomie und Physiologie bzw. am Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente sind mit meiner Mitarbeit und durch die Unterstützung von Herrn Dr. Hoffmann und Frau Dr. Koschate durchgeführt worden.

Die Auswertung der Daten sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgte nach Anleitung von Frau Dr. Koschate und nach der Beratung durch Frau Dipl.- Stat. Kuhr selbstständig.

Die Recherche- und Literaturarbeit erfolgte selbstständig und wurde durch Hinweise von Herrn Dr. Hoffmann und Frau Dr. Koschate ergänzt.

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Klara Brixius und Herrn Dr. Uwe Hoffmann für die stets freundliche Betreuung und die Begutachtung dieser Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich für die immerzu freundliche Hilfe von Frau Dr. Jessica Koschate bedanken, die mir fortwährend in Fragen rund um die Dissertation zur Verfügung stand und ein unkompliziertes, kollegiales Arbeiten ermöglichte. Ich wünsche ihr weiterhin viel Erfolg bei ihrer wissenschaftlichen Arbeit und hoffe, dass noch viele weitere Generationen an Nachwuchswissenschaftlern von ihr profitieren können.

Für die Unterstützung in statistischen Fragen durch das Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln (IMSIE) möchte ich mich bei Frau Dipl.- Stat. Kathrin Kuhr bedanken.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie.
Für ihre treue Unterstützung und dem Vertrauen
welches sie mir fortwährend entgegenbringen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	- 7 -
1. EINLEITUNG	- 9 -
2. THEORETISCHER HINTERGRUND	- 10 -
2.1. DIABETES MELLITUS	- 10 -
2.1.1. <i>Epidemiologische Aspekte</i>	- 10 -
2.1.2. <i>Klassifikation, Definition und Pathophysiologie</i>	- 11 -
2.1.3. <i>Diabetische Neuropathie</i>	- 12 -
2.2. DAS AUTONOME NERVENSYSTEM	- 13 -
2.2.1. <i>Grundlagen des autonomen Nervensystems</i>	- 13 -
2.2.2. <i>Das Reizleitungssystem am Herzen</i>	- 14 -
2.2.3. <i>Autonome Einflüsse auf das Herz</i>	- 15 -
2.2.4. <i>Diabetische kardiovaskuläre Neuropathie</i>	- 16 -
2.3. HERZFREQUENZVARIABILITÄT	- 17 -
2.3.1. <i>Allgemeines zur Herzfrequenzvariabilität</i>	- 17 -
2.3.2. <i>Herzfrequenzvariabilität in Verbindung mit Sport und Diabetes</i>	- 21 -
2.4. KARDIALE HERZFREQUENZ-KINETIK	- 22 -
2.5. ZENTRALE FRAGESTELLUNGEN UND ZIEL DER ARBEIT	- 23 -
3. MATERIAL UND METHODEN	- 24 -
3.1. ALLGEMEINES	- 24 -
3.1.1. <i>Studienaufbau</i>	- 24 -
3.1.2. <i>Das Probandenkollektiv</i>	- 24 -
3.2. UNTERSUCHUNGSMETHODE	- 26 -
3.2.1. <i>Vorbereitung und Ablauf</i>	- 26 -
3.2.2. <i>Das Testprotokoll</i>	- 27 -
3.3. DIE AUSDAUER-TRAININGSINTERVENTION	- 28 -
3.4. ANALYSEVERFAHREN	- 29 -
3.4.1. <i>Erfassung und Verarbeitung der Rohdaten</i>	- 29 -
3.4.2. <i>Analyse der HRV</i>	- 30 -
3.4.3. <i>Analyse der HR-K</i>	- 32 -
3.4.4. <i>Korrelationen zwischen HR-V und HR-K</i>	- 34 -
3.5. <i>Statistische Auswertung</i>	- 35 -
4. ERGEBNISSE	- 36 -
4.1. HERZFREQUENZVARIABILITÄT	- 36 -
4.1.1. <i>Parameter der Zeitbereichsdomäne</i>	- 36 -
4.1.2. <i>Parameter der Frequenzdomäne</i>	- 39 -
4.2. HERZFREQUENZKINETIK	- 42 -
4.3. KORRELATIONEN ZWISCHEN HR-V UND HR-K	- 43 -
4.3.1. <i>Korrelation der Mittelwerte von HR-V und HR-K</i>	- 43 -
4.3.2. <i>Korrelation von ΔHR-V und ΔHR-K</i>	- 45 -
5. DISKUSSION	- 48 -
5.1. REKAPITULATION	- 48 -
5.2. VERÄNDERUNGEN DER HR-V	- 48 -
5.3. VERÄNDERUNGEN DER HR-K	- 54 -
5.4. KORRELATIONEN ZWISCHEN HR-V UND HR-K	- 55 -
5.5. FAZIT, LIMITATIONEN UND AUSBLICK	- 56 -
5.5.1. <i>Fazit</i>	- 56 -
5.5.2. <i>Limitationen</i>	- 56 -
5.5.3. <i>Ausblick</i>	- 58 -

6. ZUSAMMENFASSUNG	- 59 -
7. LITERATURVERZEICHNIS	- 62 -
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	- 66 -
9. ANHANG	- 67 -
9.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 67 -
9.2. TABELLENVERZEICHNIS	- 67 -
10. LEBENSLAUF	- 68 -

1. Einleitung

Diabetes mellitus (DM) ist eine schwerwiegende Stoffwechselerkrankung und der Medizinhistorie bereits seit vielen Jahrhunderten bekannt. Bereits in der Antike beschrieben Ärzte den Urin einiger Patienten als süßlich riechend und klebend, welcher ihr schließlich den Namen „*honigsüßer Durchfluss*“ oder auch „Honigharnruhr“ einbrachte [1]. Patienten die an diesem Symptom litten, waren meist nach einem nur kurzen, unangenehmen und schmerzvollen Leben zum Tode verurteilt. Bis in das anfängliche 20. Jahrhundert konnte die Erkrankung nicht kausal behandelt werden. Mit der Entdeckung des Insulins wurde im Jahre 1922 erstmals ein Mensch, der 13-jährige Leonard Thompson, behandelt und konnte so gerettet werden [2].

Trotz diesen Behandlungserfolgs ist die Erkrankung bis heute auf dem Vormarsch und hat sich zu einem Massenphänomen mit immensem Ausmaß auf sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bereiche entwickelt [3, 4]. Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Notwendigkeit, vermehrt nach präventiven Maßnahmen zu forschen, um das Ausmaß des DM selbst und das seiner Komplikationen einzudämmen. Eine der vielversprechendsten präventiven sowie auch therapeutischen Maßnahmen ist dabei ein regelmäßiges körperliches Ausdauertraining. Dieses Training könnte auch einen positiven Effekt auf eine der häufigsten Komplikationen des DM, der Neuropathie, haben. Diese Komplikation fußt auf einer Reihe von unterschiedlichen Entstehungsmechanismen und geht mit einer verminderten Funktion des autonomen Nervensystems (ANS) einher, sie ist daher sowohl mit einer schlechteren Prognose als auch mit einer herabgesetzten Lebensqualität assoziiert [5]. Mittels der Herzfrequenzvariabilität (HR-V, eng.: *heart rate variability*) lässt sich die Funktionsweise des ANS untersuchen und es können Rückschlüsse auf dessen Qualität und Quantität gezogen werden [6]. Ein weiterer Parameter, mit dem es möglich sein könnte, auf die Funktionalität des autonomen Nervensystems rückzuschließen, ist die Herzfrequenz-Kinetik (HR-K). Mit ihr wird die Ansprech- bzw. Reaktionsgeschwindigkeit des Herzens auf äußere Reize gemessen. So kann überprüft werden, ob sich die neuronale Steuerung des Herzens nach einer Trainingsphase wieder erholt. In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, ob sich die HR-V nach einem 12-wöchigen körperlichen Ausdauertraining bei Diabetespatienten signifikant verbessert und in welchem Zusammenhang diese Veränderungen mit der HR-K stehen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Diabetes mellitus

2.1.1. Epidemiologische Aspekte

DM ist eine Erkrankung mit weltweit hoher und weiterhin steigender Prävalenz. Insbesondere in Wohlstandsgesellschaften der Industrienationen wie Deutschland hat Diabetes daher eine hohe Bedeutung für die Gesundheitssysteme und deren Auslastung. Derzeit wird die weltweite Prävalenz von der *International Diabetes Federation* (IDF) für das Jahr 2015 auf 415 Mio. Erwachsene (20-79 J.) geschätzt, zusätzlich sind circa weitere 193 Mio. Erwachsene undiagnostiziert an DM erkrankt [3]. Die Angaben des *Global Report on Diabetes* der *World Health Organisation* (WHO) sind ähnlich hoch und werden für das Jahr 2014 auf 422 Mio. Erwachsene beziffert. Im Vergleich zum Jahr 1980 verdoppelte sich die globale Prävalenz beinahe von 4,7% (108 Mio. Erwachsene) auf nun 8,5% [4]. Schätzungen der IDF gehen davon aus, dass die weltweite Prävalenz bis zum Jahr 2040 auf 642 Mio. steigen wird, bzw. auf 7,8% der zu erwartenden Weltbevölkerung [3]. In Deutschland waren 2015 etwa 6,5 (5,7-7,5) Mio. Menschen (inkl. Schätzungen der Dunkelziffer) an DM erkrankt [3, 7], dabei ist die Geschlechterverteilung ungefähr gleich (Männer: 7,0%, Frauen: 7,4%) [8]. Für das Jahr 2015 sind so diabetesbezogene Kosten in Höhe von schätzungsweise 35 Mrd. US-Dollar entstanden. In Bezug auf die absoluten Ausgaben steht Deutschland damit im internationalen Vergleich an dritter Stelle hinter den USA (320 Mrd. US-Dollar) und China (51 Mrd. US-Dollar) [3].

Für die stetig wachsende Zahl an Diabetikern ist vor allem ein bestimmter Subtyp, der Altersdiabetes oder Typ II Diabetes verantwortlich. Als mögliche Ursache für diese Zunahme führt die *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS)* des Robert Koch Institutes, neben dem demografischen Wandel mit einer höheren Lebenserwartung, den Trend zum ungesünderen Lebensstil mit Überernährung und geringerer körperlicher Aktivität an [8]. Auch gesundheitsschädliche Umweltschadstoffe wie z.B. organische Pestizide werden diskutiert und sollen ursächliche Faktoren darstellen [8, 9]. Da die meisten ätiologischen Faktoren allerdings durch das Verhalten selbst verursacht und daher meist vermeidbar sowie reversibel sind, sieht die *nationale Versorgungsleitlinie* einen Lebensstilwandel mit vermehrter körperlicher Aktivität, diätetischen Mitteln und Rauchentwöhnung als Erstlinientherapie vor. Erst auf der zweiten Stufe ist eine zusätzliche Pharmaka-Monotherapie vorgesehen [10]. Diese Empfehlungen gelten ebenso als präventive Maßnahme und tragen zur Risikoreduktion und damit zur Abnahme der Inzidenz des Diabetes bei [11, 12].

2.1.2. Klassifikation, Definition und Pathophysiologie

Nach der *Deutschen Diabetes Gesellschaft* und der *American Diabetes Association* werden vier Diabetesformen unterschieden: DM Typ I, DM Typ II, weitere spezifische Diabetesformen wie zum Beispiel Bauchspeicheldrüseninsuffizienz bei Mukoviszidose (Typ III) und der Gestationsdiabetes (Typ IV) [13, 14]. Die Verteilung auf die verschiedenen Diabetesformen ist dabei vom Wohlstand des Landes abhängig. In Ländern mit hohem Einkommen wie Deutschland ist der Großteil von etwa 87-91% an einem DM Typ II erkrankt, etwa 7-12% sind dabei von einem Typ I Diabetes betroffen. Ein lediglich geringer Teil von 1-3% entfallen dabei auf die verbleibenden Diabetesformen III und IV [3].

Da es sich in dieser Arbeit um Typ II Diabetiker handelt werden die Definitionen für die weiteren Formen vernachlässigt. Für Diabetes im Allgemeinen und für den Typ II im speziellen heißt es in der *nationalen Versorgungsleitlinie*:

„Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems [...] Als Typ-2-Diabetes wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist“ (S.24) [10]

Wie in der Definition beschrieben, zeichnet sich die DM-Typ-II-Form durch eine Insulinresistenz aus, welche die insulinabhängige Aufnahme von Glukose in die Zellen erschwert. Dies führt zur *chronischen Hyperglykämie* und weiter zur nichtenzymatischen Glykosylierung (Glykierung) von körpereigenen Proteinen, welche in ihrer Struktur und Funktion beeinträchtigt werden. Die auch als *Advanced Glycation Endproducts* bezeichneten Proteine werden in die Basalmembran und die Gefäßintima der Arterien eingebaut und tragen so zu deren Verdickung und damit zur Einengung des Lumens bei. Dieser Prozess wird im Allgemeinen auch als Atherosklerose bezeichnet und je nach Größe der betroffenen Gefäße in Mikro- und Makroangiopathie eingeteilt. Die Atherosklerose ist jedoch durch mehrere Faktoren bedingt und hat daher unterschiedliche Entstehungsmechanismen. Es liegen allerdings eine Reihe gemeinsamer Risikofaktoren zugrunde, die in unbeeinflussbare (höheres Alter, männliches Geschlecht und familiäre Belastung) und beeinflussbare Faktoren (Metabolisches Syndrom, Tabakrauchen, Gicht) gegliedert werden. Vor allem das bei DM Typ II häufig vergesellschaftete metabolische Syndrom mit seinen Merkmalen wie Dyslipidämie, Bluthochdruck und Bewegungsmangel gilt als bedeutsamer Kofaktor für die Entstehung der Gefäßschäden [15]. Insbesondere die Mikroangiopathie gilt als ursächlich für Funktionsstörungen am peripheren Nervensystem, da es vor allem die

2. Theoretischer Hintergrund

kleinen Gefäße sind, welche die Nerven mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen [16, 17]. Mit zunehmender Okklusion dieser Gefäße entsteht eine Mangelsituation innerhalb der Nervenzelle, die sich unter anderem durch Ischämie und Hypoxie auszeichnet und über die Zunahme an oxidativem Stress zur Zellschädigung führt [18]. Zusätzlich wirkt sich die Glykierung auch direkt auf Reparationsmechanismen und Wachstumsfaktoren der Nervenzellen aus. Auf diese Weise ist es den betroffenen Zellen nicht möglich eine positive Energiebilanz aufrecht zu erhalten und geraten infolgedessen in einen Erschöpfungszustand. Die wesentliche Funktion der Nerven, Informationen zu übertragen und physiologische Prozesse aufeinander abzustimmen, ist nicht weiter uneingeschränkt möglich und führt so zur Erkrankung der Neuropathie. Die vorliegende Arbeit befasst sich schwerpunktmäßig mit dieser Funktionsstörung des autonomen Nervensystems und deren Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System.

2.1.3. Diabetische Neuropathie

Die Erkrankung der Neuropathie ist bereits seit etwa 200 Jahren in der Diabetesforschung bekannt [19] und wird seit 1945 als klinische Entität erfasst [20]. Sie ist eine heterogene Erkrankung und hat unterschiedliche klinische Manifestationen, welche sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen können. Sie gilt als eine der häufigsten Komplikationen des DM und geht mit einer verminderten Lebensqualität einher [21, 22]. Als bedeutsamste Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung gilt die chronische Hyperglykämie durch einen schlecht eingestellten DM, eine fortgeschrittene Diabetesdauer und das metabolische Syndrom [15, 17, 23-26]. Nach Thomas und Tomlinson werden drei Formen der Neuropathie unterschieden: die symmetrische Polyneuropathie, die (multi-) fokale Neuropathie sowie deren Mischformen [27]. Dabei ist die symmetrische Polyneuropathie am häufigsten vertreten. Man geht davon aus, dass ca. ein Drittel der Typ II Diabetiker an einer Neuropathie erkrankt ist [28, 29]. Die Angaben zur Prävalenz schwanken allerdings stark und die Vergleichbarkeit in internationalen Studien ist erschwert, da bisher keine einheitlichen diagnostischen Kriterien und Untersuchungsmethoden entwickelt wurden [5, 30].

Die symmetrische Polyneuropathie kann weiter in die häufigere sensible- oder sensomotorische Polyneuropathie und in die seltenere (diabetische) autonome Neuropathie unterteilt werden. Die sensomotorische Polyneuropathie ist durch Symptome wie Parästhesien und Sensibilitätsstörungen bis hin zum Verlust der Schmerzwahrnehmung gekennzeichnet. Insbesondere Verletzungen an den Füßen bleiben daher bei den Betroffenen oft unbemerkt und können bei gleichzeitigem Bestehen von Mikro- und Makroangiopathie zum diabetischen Fußsyndrom mit

chronischen, schwer zu behandelnden Ulzerationen führen [31]. In Deutschland werden aus diesem Grund jährlich etwa 40.000 Amputationen durchgeführt, dies entspricht einem Anteil von circa 65% an allen durchgeführten Amputationen und macht das diabetische Fußsyndrom zu dessen Hauptverursacher [32, 33].

Die diabetische autonome Neuropathie zeichnet sich dagegen durch Beeinträchtigungen des autonomen- oder vegetativen Nervensystems aus (ANS) [5]. Dieses System ermöglicht rasche Reaktionen auf innere oder äußere Reize und hat so die präzise Anpassung von Organfunktionen an die Bedürfnisse des Organismus zur Folge. Nimmt dieses System Schaden, ist die Feinabstimmung verschiedenster autonomer Prozesse gestört und resultiert je nach Organmanifestation in unterschiedlichen Symptomen. Ist beispielsweise der Gastrointestinaltrakt betroffen, leidet der Patient möglicherweise unter gastroösophagealen Reflux, da die Motilität der Speiseröhre durch das ANS koordiniert wird [34]. Die diabetische autonome Neuropathie kann sich dabei auf eine Vielzahl von Systemen auswirken, zu ihnen gehört der Urogenitaltrakt, das neuroendokrine-, und das respiratorische System. Auch das kardiovaskuläre System unterliegt den Einflüssen des ANS und kann daher ebenso von den Auswirkungen der diabetischen autonomen Neuropathie betroffen sein [35]. Störungen in diesem System werden relativ häufig diagnostiziert und sind aus prognostischen Gründen besonders bedeutsam. Um die Auswirkungen auf dieses System genauer beschreiben zu können, ist es notwendig zunächst auf die komplexen Regulationsprozesse des kardiovaskulären Systems durch das ANS einzugehen und werden daher im Folgenden genauer erläutert.

2.2. Das autonome Nervensystem

2.2.1. Grundlagen des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem hat die Aufgabe eine Vielzahl von physiologischen Prozessen zu modulieren und kontinuierlich auf endogene und exogene Anforderungen abzustimmen. Diese Prozesse stellen Regelsysteme dar, welche nicht willentlich kontrollierbar sind und meist unbewusst ablaufen. Aus diesem Grund wird dieser Teil des Nervensystems auch als „autonom“ bezeichnet. Es kann dabei weder eindeutig dem zentralen- noch dem peripheren Nervensystem zugeordnet werden, da sich die anatomischen Korrelate der Regelsysteme in beiden Kompartimenten finden lassen. Die Regler in diesem Regelsystem sind in erster Linie zwei periphere Nerven, der Sympathikus und der Parasympathikus. Über diese Nerven kann das ANS seinen Einfluss auf die Erfolgsorgane ausüben. Grundsätzlich wirkt der Sympathikus ergotrop, was bedeutet, dass der Körper in erhöhte Leistungsbereitschaft versetzt wird und dadurch Energiereserven abbaut. Dem gegenüber steht der Parasympathikus mit

2. Theoretischer Hintergrund

seiner trophotropen Wirkung. Dieser fördert den Aufbau von Energiereserven und trägt zur Regeneration des Organismus bei. Als periphere Nerven können der Sympathikus und der Parasympathikus durch die zuvor beschriebenen Prozesse in Mitleidenschaft gezogen werden und büßen so einen Teil ihrer Funktion ein. Um die Folgen eines solchen Verlustes im Hinblick auf die Kontrolle des kardiovaskulären Systems zu verstehen, ist es sinnvoll, zunächst den regelrechten Einfluss des ANS auf dieses System zu beschreiben.

2.2.2. Das Reizleitungssystem am Herzen

Das zentrale Organ des kardiovaskulären Systems stellt das Herz dar. Es ist ein ständig aktiver Muskel, welcher sich durch seine immer wiederkehrende Kontraktion und Relaxation auszeichnet. Unter Zuhilfenahme seiner bindegewebigen Klappen kann das Herz seine Funktion als Pump- und Saugorgan erfüllen und gewährleistet stets einen gerichteten Blutfluss im Körper- und Lungenkreislauf. Die Impulse für die kontraktile Aktivität gehen dabei von einem organeigenen Reizleitungssystem aus. An dessen Beginn steht der Sinusknoten, welcher das primäre Erregungsbildungszentrum darstellt.

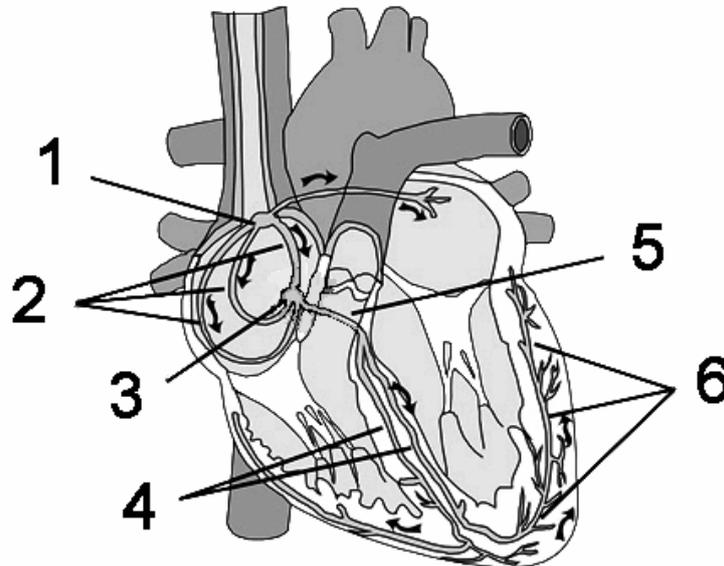


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Reizleitungssystems am Herzen.
1=Sinusknoten 2=internodale Leitungsbahnen 3= AV-Knoten 4=linker und rechter Tawara-Schenkel 5=His-Bündel 6=purkinje Fasern. Modifiziert nach [36]. Copyright erworben nach der Attribution 4.0 international. Link zu Lizenz unter: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

2. Theoretischer Hintergrund

Dieser Nervenknäuten hat eine Schrittmacherfunktion und gewährleistet einen rhythmischen Herzschlag bei einer Frequenz von etwa 60-80 Schlägen pro Minute. Er sitzt im Bereich des rechten Herzohres in der Nähe des *Sulcus terminalis*. Seine Erregung wird über den rechten und linken Vorhof weitergeleitet und trifft auf das sekundäre Erregungszentrum, dem Atrioventrikulärknäuten. Von dort aus wird die Erregung über das His-Bündel auf die Tawara-Schenkel und die Purkinje-Fasern geleitet, durch welche schließlich die koordinierte Kammerkontraktion abläuft. Zur anatomischen Orientierung dient die Abbildung 1.

Während der Kammerkontraktion wird das Blut aus dem Herzen in die nachfolgenden Kompartimente gepumpt. Im Anschluss daran entspannt sich der Herzmuskel wieder, die Kammern werden erneut mit Blut gefüllt und das Herz ist bereit für eine weitere Kontraktion. Wäre das Herz dabei von neuronalen und vaskulären Einflüssen isoliert, würde dieser Zyklus immerzu gleich ablaufen und könnte so den Anforderungen des Organismus nicht hinreichend entsprechen. Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Notwendigkeit die Herztätigkeit zu steuern. Nur so können kreislaufrelevante Parameter auf innere und äußere Anforderungen angepasst und stabil gehalten werden. Auf welche Weise und in welchem Umfang das ANS diese regulative Aktivität ausführt, wird im folgenden Abschnitt erläutert.

2.2.3. Autonome Einflüsse auf das Herz

Wie bereits beschrieben erfolgt die neuronale Regulation der Herztätigkeit durch das ANS über den Sympathikus und den Parasympathikus. Sie stellen die Regler eines komplexen und umfangreichen Regelkreises dar, welches sich neben dem ANS ebenso aus dem ZNS, dem kardiovaskulären System und verschiedener Stoffwechselprozesse zusammensetzt. Der Sympathikus entfaltet seine Wirkung dabei über den Neurotransmitter Noradrenalin. Da der Sympathikus die Herzfrequenz, den Muskeltonus, die Erregbarkeit sowie Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten steigert, ist die Aktivität des Sympathikus daher in Belastungssituationen, wie beispielsweise körperlichem Training, besonders hoch. Man bezeichnet dieses Aktivitätsniveau auch als Spannungszustand und spricht daher vom Sympathikotonus. Der Parasympathikus wirkt dagegen über den Neurotransmitter Acetylcholin und hat eine meist gegensätzliche Wirkung. Da der Parasympathikus seine Wirkung vorwiegend durch den 10. Hirnnerven, den Nervus vagus, entfaltet, spricht man bei dessen Aktivität auch von Vagotonus. Die Innervation des Herzens durch den Sympathikus und Parasympathikus erfolgt dabei stets gleichzeitig. Entscheidend für den tatsächlichen Effekt ist daher nicht das absolute Aktivitätsniveau, sondern das Verhältnis zueinander. Da es sich bei diesem Verhältnis um ein Fließgleichgewicht

2. Theoretischer Hintergrund

handelt, welches einer ständigen Neuordnung unterliegt, wird dieses auch als sympathovagale Balance bezeichnet. Es stellt sich also je nach Situation ein unterschiedliches Kräfteverhältnis der beiden Komponenten ein, welches schließlich die Art und den Umfang der Reaktion bestimmt.

Der Sympathikus und Parasympathikus gelten als die bedeutsamsten Regler, mit dem das ANS das Herz steuern kann. Über sie wirken viele verschiedene Faktoren auf die Herztätigkeit als Stellgröße ein. Zu diesen Einflussgrößen zählen der Kreislauf selbst, die Atmung, die Temperaturregulation, verschiedenste Stoffwechselprozesse sowie psychomente Faktoren. Durch das permanente Zusammenspiel dieser Komponenten ist es möglich, dass verschiedenste Kreislaufparameter wie beispielsweise die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und der Blutdruck präzise und beständig auf die momentanen Bedürfnisse des Körpers abgestimmt und angepasst werden können.

2.2.4. Diabetische kardiovaskuläre Neuropathie

Wie bereits erwähnt zählt die kardiovaskuläre autonome Neuropathie zu den typischen Begleiterkrankungen des Diabetes und ist eine Unterform der diabetischen autonomen Neuropathie. Unter den Typ II Diabetikern konnte die Erkrankung mit einer Häufigkeit von etwa 35% nachgewiesen werden, unter Typ I Diabetikern beträgt die Häufigkeit dagegen nur etwa 25% [5]. Die diabetische autonome Neuropathie wurde lange als Spätkomplikation des DM verstanden. Dies liegt unter anderem daran, dass es keine geeigneten diagnostischen Mittel gab, um symptomfreie Stadien zu entdecken. Zwar steigt die Prävalenz mit der Dauer des Diabetes [37, 38], allerdings zeigen neuere Untersuchungen mit modernen diagnostischen Methoden, dass bereits bei Diagnosestellung des DM, also in frühen Stadien, autonome Beeinträchtigungen vorliegen können [39].

Die Patienten sind zu Beginn meistens frei von Symptomen, weshalb die Erkrankung in eine subklinische- und eine klinische Form unterteilt wird. Während die subklinische Form nur durch autonome Funktionstests nachgewiesen werden kann, manifestieren sich bei der klinischen Form mannigfaltige Symptome. Die Patienten können dabei unter Beschwerden wie Ruhetachykardie (Vagusläsion), Reduktion der zirkadianen Herzfrequenz- und Blutdruckrhythmik, Schwächegefühl und Belastungsintoleranz, perioperativer Instabilität, QT-Verlängerung mit Arrhythmien, orthostatischer Hypotonie (Sympathikusläsion) und Synkopen leiden. Diese Beeinträchtigungen lassen sich meist durch direkte Schäden an den Nerven des ANS erklären. Da einige dieser Symptome potentiell lebensbedrohliche Komplikationen darstellen, gelten die Patienten mit kardiovaskulärer autonomer Neuropathie als Risikopatienten. Im Vergleich zu Diabetikern ohne kardiovaskulärer autonomer Neuropathie haben sie eine etwa

2. Theoretischer Hintergrund

fünffach höhere Mortalität und somit eine deutlich schlechtere Prognose [40-42]. Insbesondere die fehlende (Schmerz-) Wahrnehmung von Alarmsymptomen, wie Brustenge (Angina pectoris) und Atemnot (Dyspnoe) durch den Ausfall sensibler Afferenzen, führen bei den Betroffenen vermehrt zu „stummen“ Myokardischämien bzw. – infarkten [5, 30]. Es wird diskutiert, ob die zunehmende Inzidenz des plötzlichen Herztodes auf die Verlängerung der QT-Zeit zurückzuführen ist. Diese könnte Arrhythmien verursachen und zu lebensbedrohlichen Kammerflimmern führen [35, 43, 44]. Darüber hinaus wurde eine höhere Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen wie beispielsweise ein Hirninfarkt bei Diabetikern mit kardiovaskulären autonomen Neuropathie festgestellt [45]. Da viele dieser Symptome von den Patienten selbst nicht wahrgenommen werden sind regelmäßige Untersuchung der autonomen Funktion für die Diagnostik zum einen und die frühe Interventionsmöglichkeit zum anderen sehr wichtig. Die Herzfrequenzvariabilität hat sich vor diesem Hintergrund als geeignetes Mittel bewährt [46, 47].

2.3. Herzfrequenzvariabilität

2.3.1. Allgemeines zur Herzfrequenzvariabilität

Wie bereits beschrieben kann es bei Diabetikern dazu kommen, dass die autonome Funktion und somit auch das kardiovaskuläre System geschädigt werden. Diese Schädigung lässt sich anhand der Herzfrequenz beziehungsweise der HR-V bestimmen. Die Herzfrequenz ist keine konstante Größe, sondern unterliegt fortwährend einer Vielzahl von Einflüssen und ändert sich daher permanent. Der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen ist deshalb nicht immer gleich, sondern variiert im Millisekundenbereich. Diese Oszillationen zwischen den Intervalllängen ist definiert als die HR-V [6] (s. Abb. 2).

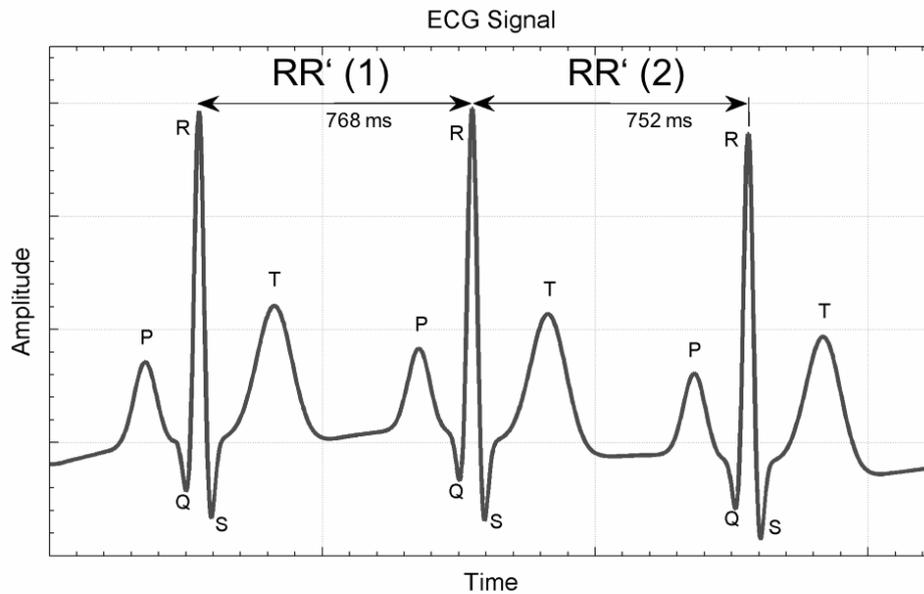


Abbildung 2: Herzfrequenzvariabilität.

Ausschnitt eines EKG-Signals. Die Intervalllängen zwischen sukzessiven Herzschlägen sind nicht konstant, sondern variabel. Modifiziert nach [48].

Die Grundlage für die Erfassung der HR-V stellt das EKG dar, aus welchem sich die Intervalllängen einfach und schnell errechnen lassen. Das EKG zeichnet dabei die Summe aller elektrischen Aktivitäten der Herzmuskelfasern auf und stellt jede Kammerkontraktion als sogenannten QRS-Komplex dar. Zur Bestimmung der Intervalllängen werden die Abstände zwischen den R-Zacken ermittelt und können in einem Rhythmo- oder Tachogramm dargestellt werden (s. Abb. 3). Um aus diesen Intervalllängen die HR-V zu bestimmen, stehen unterschiedliche Analyseverfahren zur Verfügung. In dieser Arbeit wurden die Zeitbereichs- und die Frequenzbereichsanalyse gewählt, welche im Material- und Methodenteil näher erläutert werden.

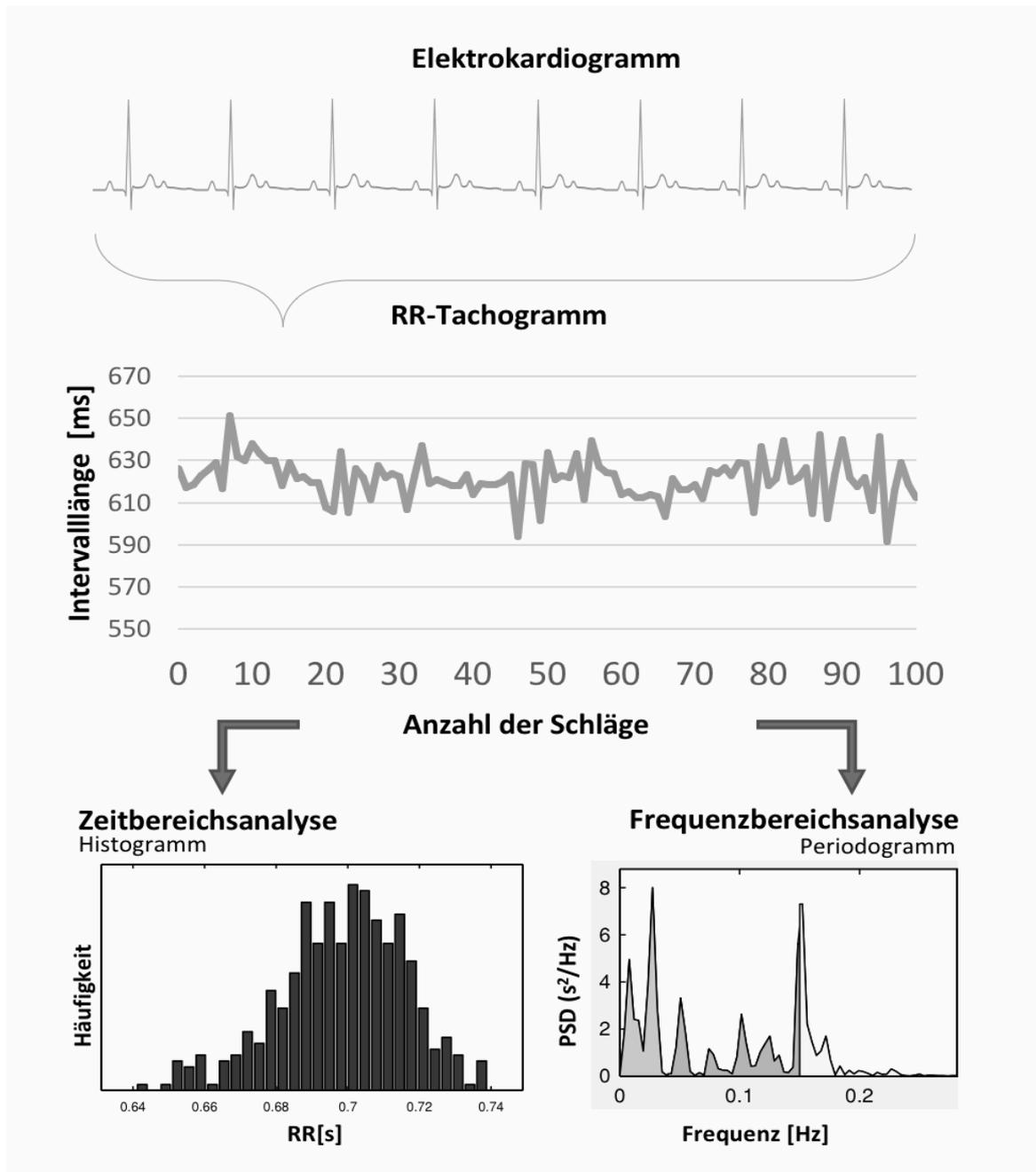


Abbildung 3: Vom EKG-Signal zur HR-V.

Aus dem EKG werden die RR-Intervalllängen berechnet und anschließend der Zeit- und Frequenzanalyse zugeführt. Die Abbildungen des Histogramms und des Periodogramms gehen aus den Datenblättern der Analysesoftware hervor.

2. Theoretischer Hintergrund

Da die HR-V von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst wird (s. Abb. 4), kann sie, vereinfacht ausgedrückt, als Globalindikator für den physischen und psychischen Gesamtzustand des Menschen in seiner Lebenswelt angesehen werden [49]. Mit ihrer Hilfe kann auf die Funktionalität der autonomen Regulation rückgeschlossen werden und liefert so Informationen über die Auslastung des Gesamtorganismus [50].

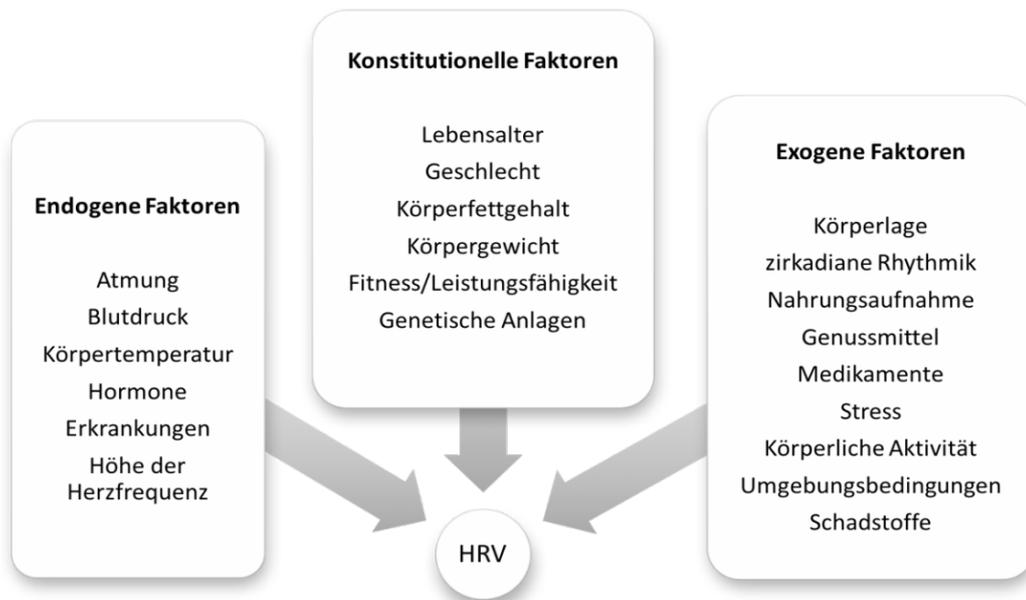


Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die HR-V.
In Anlehnung an [51].

Generell spiegeln hohe HRV-Werte entspannungsbezogene Einflüsse und eine gute Modulationsfähigkeit mit hohem Anpassungspotential des Organismus wieder, Intervalllängendifferenzen von mehr als 100 ms sind dabei für einen gesunden Menschen nicht unüblich [51]. Der Erhalt einer guten autonomen Funktion mit kontinuierlich hohen HR-V Werten zeugt daher von einer guten Gesundheit und könnte mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert sein [52]. Ist die HR-V dagegen vermindert, spricht dies für einen physiologischen oder pathophysiologischen Belastungszustand und somit für stressbezogene Einflüsse. Insbesondere Erkrankungen wirken sich negativ auf die HR-V aus. Veränderte Werte, vor allem die Verringerung der Gesamtvariabilität, wurden dabei nicht nur bei Diabetikern festgestellt, sondern konnten auch bei weiteren Erkrankungen wie Depression, Asphyxie bei Neugeborenen, Asthmaerkrankten und Sepsis-Patienten nachgewiesen werden [53-56]. Die HR-V hat daher besondere Bedeutung für die fortlaufende Überwachung der Organfunktionen im intensiv-medizinischen Bereich erlangt und wird auch zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt

2. Theoretischer Hintergrund

verwendet [51, 57]. Sie ist als klinisch-diagnostischer Parameter etabliert und bereits in diversen Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Diabetes, Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin) vertreten. Darüber hinaus gibt es zahlreiche und vielseitige Einsatzmöglichkeiten, weshalb die Erprobung des Parameters fortwährend Gegenstand aktueller Forschung ist.

2.3.2. Herzfrequenzvariabilität in Verbindung mit Sport und Diabetes

Es ist bekannt, dass Sport, beziehungsweise körperliches (Ausdauer-) Training, einen positiven Effekt auf die HR-V hat und wurde bereits vielfach beschrieben [58, 59]. In der Sportwissenschaft wird der Parameter unter anderem für die Belastbarkeitsdiagnostik verwendet und ist seit der Einführung von mobilen Mini-Herzfrequenzmessgeräten weit verbreitet [51]. Mittels HR-V-Bestimmung kann der Trainingszustand eines Athleten erfasst und die Trainingsmaßnahmen entsprechend angepasst werden [60]. Auf diese Weise kann ein leistungsverminderndes oder sogar schädliches Übertraining aufgespürt oder vermieden und so die Effektivität des Trainings gesteigert werden [61, 62]. Insbesondere preinterventionell inaktivere Probanden profitieren verstärkt von einem moderaten Ausdauertraining [63]. Die Effekte von Trainingsinterventionen sind dabei auch bei älteren Menschen erkennbar und lassen sich mittels HR-V Messung nachweisen [64]. Mit zunehmendem Alter nehmen diese Effekte allerdings ab und sind weniger stark ausgeprägt [65-67].

Auch bei erkrankten Personen wie Diabetikern oder Herzinsuffizienzpatienten führt ein regelmäßiges körperliches Ausdauertraining zu einer Verbesserung der HR-V [68-70]. Wie beschrieben ist die HR-V durch die kardiovaskuläre autonome Neuropathie verringert und das Verhältnis von Sympathikus zu Parasympathikus ist durch eine Überaktivität des Sympathikus zugunsten dessen verschoben, was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist [71]. Howorka et al. konnten zeigen, dass nach einer 12-wöchigen Ausdauerintervention bei Diabetikern ohne und mit milder kardiovaskulären autonomen Neuropathie die Gesamtvariabilität durch eine erhöhte Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus gesteigert werden konnte [68]. Bei höheren Schweregraden der Erkrankung hatte das Training allerdings einen geringeren Effekt und die HR-V blieb weitestgehend unverändert. Somit waren die Auswirkungen auf die HR-V durch die kardiovaskuläre autonome Neuropathie bis zu einem gewissen Ausmaß reversibel und lassen auf eine verbesserte Modulationsfähigkeit durch das ANS schließen und kann somit als Stärkung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen werden. Ob sich die kurzzeitigen Effekte auf die HR-V allerdings auch auf die Prognose der Erkrankten auswirken, ist aufgrund fehlender Untersuchungen zurzeit fraglich.

Ein regelmäßiges Überprüfen der HR-V bei Diabetikern kann die diabetische autonome Neuropathie frühzeitig diagnostizieren und ermöglicht auf diese Weise zeitnahe Interventionen [47]. Auch aus diesem Grund ist die HR-V als Teil der Diagnostik der diabetischen autonomen Neuropathie in die nationalen Leitlinien zur Versorgung des Diabetes aufgenommen worden. Aktuelle Untersuchungen zeigen zusätzlich, dass sowohl der Diabetes selbst als auch das Fortschreiten der Erkrankung durch die Erfassung der HR-V beurteilt werden könnte [72]. Die Beurteilung des Gesundheitszustandes sollte allerdings immer unter Begutachtung aller klinischen und funktionsdiagnostischen Größen erfolgen und sich nicht ausschließlich auf den Wert eines Parameters beschränken.

2.4. Kardiale Herzfrequenz-Kinetik

Wie bereits beschrieben reagiert das kardiovaskuläre System permanent auf innere und äußere Reize, um dem Organismus Handlungsbereitschaft zu garantieren. Mit Hilfe der HR-K kann die Geschwindigkeit gemessen werden, mit der das Herz auf solche Reize reagiert. Somit spiegelt die HR-K die Reagibilität des kardiovaskulären Systems wieder und ermöglicht so, ähnlich wie die HR-V, die Beurteilung der Funktionalität des ANS. Bei einem intakten ANS sind die Prozesse, welche die Herzaktivität beeinflussen, gut aufeinander abgestimmt und führen zu einer hohen Reaktionsgeschwindigkeit wohingegen ein beeinträchtigtes ANS eine verminderte Reaktionsgeschwindigkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund wird eine schnellere Kinetik als positiv gewertet. Die HR-K kann beispielsweise während fahrradergometrischer Tests bestimmt werden. Dazu wird die Herzfrequenz parallel zu einem Belastungsprotokoll mit wechselnden Belastungsstufen aufgezeichnet. Die Veränderung der Herzfrequenz kann anschließend mit dem Belastungsmuster des Protokolls korreliert werden und gibt somit Aufschluss über die Reagibilität. In dieser Arbeit wurde ein spezielles Belastungsprotokoll mit randomisierten, schlecht zu antizipierenden Leistungswechseln auf geringem Leistungsniveau verwendet, dessen Aufbau und Analyse im Material- und Methodenteil näher erläutert werden sollen.

Die Bestimmung der kardialen Kinetik bei körperlichen Belastungstest auf diese Weise ist erstmalig, bislang wurde oftmals lediglich die Kinetik der Erholung mittels der Erholungspulssumme bestimmt. Dies ist die Summe der Herzschläge die benötigt wird, um nach einer Belastungsphase wieder auf das Niveau des Ruhepulses zurückzukehren. Diese Zeit wird in eine schnelle und eine langsame Phase eingeteilt: in der schnellen Phase fällt der Puls durch parasymphatische Innervation zügig ab, in der sich anschließenden langsamen Phase geht die Aktivität des Sympathikus zurück bis der Puls schließlich auf das Ausgangsniveau zurückgesunken ist.

Ausdauertrainierte Personen weisen dabei eine geringere Pulssumme auf als Untrainierte. Intensiv trainierte Personen erreichen darüber hinaus die schnelle und langsame Phase früher, haben also eine schnellere Erholungskinetik [73]. Mit dieser Methode ist es allerdings nicht möglich die Kinetik bei schnelle Belastungswechseln zu erfassen.

Im Vergleich zur HR-V könnte die HR-K einen robusteren Parameter darstellen, da sie unter dynamischen Bedingungen mit wechselnden Belastungsstufen erhoben wird und somit das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus isolierter widerspiegeln könnte. Bisher ist allerdings nicht bekannt ob Parameter, die aus der HR-K resultieren, in einem Zusammenhang mit der HR-V stehen und ob Ableitungen auf die autonome Funktion zulässig sind. Aus diesem Grund sollen die Zusammenhänge zwischen der HR-K und HR-V überprüft werden.

2.5. Zentrale Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Es wäre von Vorteil, einen einfach zu erhebenden und robusten Surrogatparameter für die anfällige HR-V zu finden, um eine verlässliche Diagnostik des Diabetes beziehungsweise der diabetischen und kardiovaskulären autonomen Neuropathie zu erleichtern. Bislang ist die Vergleichbarkeit der HR-V in wissenschaftlichen Arbeiten erschwert, da sich die Methoden der Erfassung stark unterscheiden und sich die Einflussfaktoren auf die HR-V nur schwer kontrollieren lassen. Die HR-K könnte in Zukunft alternativ oder additiv zur HR-V zur Diagnostik sowie zur Observation der Progression des DM und seiner Komplikationen wie der autonomen Neuropathie eingesetzt werden. Mit dieser Arbeit soll daher überprüft werden, ob ein moderates körperliches Ausdauertraining von 12 Wochen die HR-V und die HR-K bei älteren, männlichen Typ II Diabetikern wesentlich beeinflusst und in welchem Verhältnis diese Veränderungen zueinanderstehen. Überdies soll untersucht werden, ob sich die Trainingseffekte auf die HR-V auch in den unterschiedlichen Belastungsstufen wechselnder Intensität erkennen lassen.

Vor dem beschriebenen Hintergrund ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Die Trainingsintervention hat einen positiven Effekt auf die HR-V, die sympathovagale Balance wird zugunsten des Parasympathikus verschoben.
2. Durch die Trainingsintervention lässt sich die HR-K steigern.
3. Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen der der HR-V und der HR-K: eine verbesserte HR-V steht in einem Verhältnis zu einer gesteigerten Kinetik.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeines

3.1.1. Studienaufbau

In der Studie wurde eine Gruppe von männlichen, nicht insulinabhängigen Typ II Diabetikern an drei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten getestet. Zwischen dem ersten (Pre 1) und dem zweiten (Pre 2) Pretest vergingen vier Wochen, in der keine Intervention erfolgte und die Probanden ihren gewohnten Lebensstil unverändert fortführen sollten. Auf diese Weise konnte die Gruppe sich selbst als Kontrolle dienen. Zwischen Pre 2 und dem Posttest (Post) lag eine Interventionsphase von 12 Wochen, in denen die Probanden ein kontrolliertes Training erhalten haben. Neben der Analyse von HR-V und HR-K wurden die Probanden auch auf Veränderungen anderer Parameter wie beispielsweise der Blutdruck- und kardiorespiratorischen Kinetik untersucht und daher zu den Testzeitpunkten an weitere Apparaturen angeschlossen, welche für diese Arbeit allerdings ohne Relevanz sind und daher im Folgenden nur kurz genannt werden. Darüber hinaus absolvierten die Probanden für weiterführenden Untersuchungen einen Ausbelastungstest, es wurde Blut abgenommen und eine Muskelbiopsie durchgeführt.

Die Probanden wurden über Anzeigen in lokalen Zeitungen und über Flyer in Arzt-Praxen und Apotheken sowie auf der Homepage der Deutschen Sporthochschule in Köln über die Studie informiert. Trotz mehrfachem Aufrufes konnten sich insgesamt nur 16 Probanden für die Teilnahme an der Studie finden lassen.

3.1.2. Das Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv bestand aus 16 männlichen Diabetikern die an einem nicht insulinabhängigen DM Typ II erkrankt waren. Weitere Einschlusskriterien für die Teilnahme waren ein höheres Alter >45J., Übergewicht und die Absenz von weiteren chronischen Erkrankungen aufgrund des DM Typ II oder anderen Erkrankungen. Die Studie wurde vor Testbeginn dem Ethikrat der Deutschen Sporthochschule in Köln vorgelegt und in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki von 1964 (inklusive aller Änderungen bis 2013) zugelassen. Eine schriftliche Zustimmung seitens aller an der Studie beteiligten Probanden wurde ebenso eingeholt.

Insgesamt waren fünf Datensätze der Probanden nicht oder nur unvollständig vorhanden und wurden daher nicht weiterverwendet (Nicht zum Test erschienen n=2, Abbruch aufgrund von Erschöpfung n=2, Abbruch aufgrund zu hohen Blutdrucks n=1). Aufgrund von zu großen Interferenzen in den Datensätzen von drei weiteren Probanden mussten diese ebenfalls verworfen werden (Arrhythmie n=1, nicht

3. Material und Methoden

korrigierbare Ausreißer n=2). Diese acht Probanden wurden daher von der Studie ausgeschlossen.

Die Daten der verbliebenen acht Probanden konnten weiter ausgewertet werden und wurden statistisch analysiert. Sie waren im Mittel $59,3 \pm 8,22$ Jahre alt und bereits seit 6 ($\bar{x}=3$; $Q_{0,25}=2,1$; $Q_{0,75}=11,3$) Jahren an einem DM Typ II erkrankt. Unter ihnen befanden sich hauptsächlich Nichtraucher (n=7) und der Alkoholkonsum wurde von selten (n=6) bis gelegentlich angegeben (n=2). Die Probanden wurden mittels Fragebogen zu ihrer körperlichen Aktivität in den letzten drei Jahren befragt, in diesem Zeitraum fand für keinen unter ihnen ein regelmäßiges körperliches Training statt. Weitere klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zusammenfassung der klinischen Charakteristika.

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung
Körpergröße [cm]	177,8	5,5
Gewicht [kg]	102,5	17,1
BMI [kg/m ²]	32,3	4,12
Bauchumfang [cm]	111,6	5,5
Hüftumfang [cm]	107,4	8,2
Plasma HbA _{1c} [%]	7,2	0,64
Systolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	159	22,59
Diastolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	95	11,83

Vier Probanden nahmen kardiovaskulär wirksame Medikamente, darunter fanden sich β -Blocker (N=1), Calciumantagonisten (N=2), ACE-Hemmer (N=1) und Sulfonamid-Diuretika (N=1). Die diabetische Einstellung erfolgte sowohl durch orale Antidiabetika als auch durch diätetische Maßnahmen. Zur Studie wurden ausdrücklich keine Probanden mit Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, bakteriellen oder viralen Infekten, Anämien, Arthrose (ab Stadium 3), Osteoporose (ab Stadium 2), Angina Pectoris oder Myokardinfarkt zugelassen. Ebenso wurden Patienten die einen Herzschrittmacher trugen, einen Hüft- oder Kniegelenkersatz hatten oder sechs Monate zuvor am Knie-, Hüft- oder Sprunggelenk operiert wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2. Untersuchungsmethode

3.2.1. Vorbereitung und Ablauf

Die Untersuchungsmethode bestand in einem Belastungstest auf einem Fahrradergometer (Cardiac Stress Table, Lode B.V., Groningen, Niederlande) von insgesamt 30 Minuten bei wechselnder Belastung. Die Untersuchungen fanden stets in einem ruhigen, leicht abgedunkelten, wohl temperierten Raum statt. Es wurde jederzeit auf gleiche Umgebungsbedingungen geachtet. Die Probanden wurden dazu instruiert, zwei Tage vor der Untersuchung keine stark belastenden Arbeiten mehr auszuüben. Zwei Stunden vor Beginn des Tests sollte keine Nahrung mehr eingenommen werden. Wasser und ungesüßter Tee durfte verzehrt werden, auf kohlehydratreiche Getränke sollte jedoch verzichtet werden. Alle Tests wurden zwischen 10:00-18:00 Uhr durchgeführt, sofern ein Untersuchungstermin auf den Nachmittag fiel, sollte zuvor nur ein leichtes Mittagessen eingenommen werden.

Zu Beginn des Tests wurden die Probanden über den Testablauf informiert und anschließend an die Gerätschaften angeschlossen. Die Anschlüsse an den Task Force® Monitor (CNSystems, Graz, Österreich) und an ein Spiroergometrie-System (Zan® 680, Zan Meßgeräte, Oberthulba, Deutschland) erfolgten entsprechend der Vorgaben der Gebrauchsanweisungen. Durch den Task Force® Monitor wurden die kreislaurelevanten Parameter ermittelt. Die Bestimmung des Schlagvolumens, des mittleren arteriellen Blutdruckes, des Herzzeitvolumens und des totalen peripheren Widerstandes erfolgten mittels Impedanzmessung. Der kontinuierliche und oszillatorische Blutdruck wurde durch eine Oberarmmanschette und einen Doppler-Fingersensor mit CNAP®-Technik (Continuous Noninvasive Arterial Pressure) erfasst. Die Grundlage für die Bestimmung der Herzfrequenz und der HR-V bieten die Ableitungen des 3-Kanal-Elektrokardiogramms welche ebenfalls mit Hilfe des Task Force® Monitors erfolgten. Die Hautstellen für die Elektroden bzw. Sensoren wurden zu Beginn enthaart und desinfiziert. Zur Erfassung der Atemgase wurden die Probanden über Nase-Mund-Masken an die Spirometrie angeschlossen. Aus diesem Grund durften diese nicht sprechen und wurden angewiesen, während dem Test nur mittels Handzeichen zu kommunizieren.

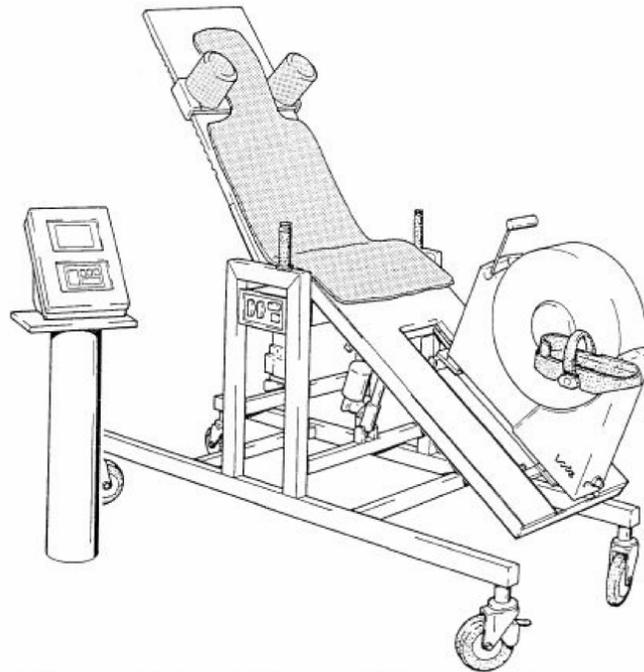


Abbildung 5: *Der Cardiac Stress Table von Lode.*
Der Test wurde in halbliegender Position durchgeführt. (Skizze aus dem Benutzerhandbuch des Lode Stress Tables).

Der Test wurde in halbliegender Position durchgeführt, wobei das Fußteil um 42° ab- und die Lehne um 45° angewinkelt wurde (s. Abb. 5). Nachdem die Vorbereitungen abgeschlossen waren, wurden die Probanden gebeten sich zu entspannen und dabei ruhig und gleichmäßig zu atmen. Nach einer kurzen Eingewöhnungsphase wurden das Protokoll und die Aufzeichnung gestartet.

3.2.2. Das Testprotokoll

Das Testprotokoll bestand aus fünf aufeinanderfolgenden Phasen unterschiedlicher Intensität von jeweils 300s Länge (s. Abb. 6). Zunächst wurde die Ruhephase aufgezeichnet (-300-0s), anschließend die erste Belastungsphase bei konstanter Leistung von 30 Watt (0-300s). Daran schlossen sich zwei Phasen mit pseudo-randomisierten binären Sequenzen (PRBS) mit wechselnden Belastungsintensitäten zwischen 30 und 80 Watt (300-900s) an. In der letzten Phase wurde eine konstante Leistung von 80 Watt gefordert (900-1200s). Die Erholungswerte wurden nach Ende des Belastungsprotokolls weiter erfasst.

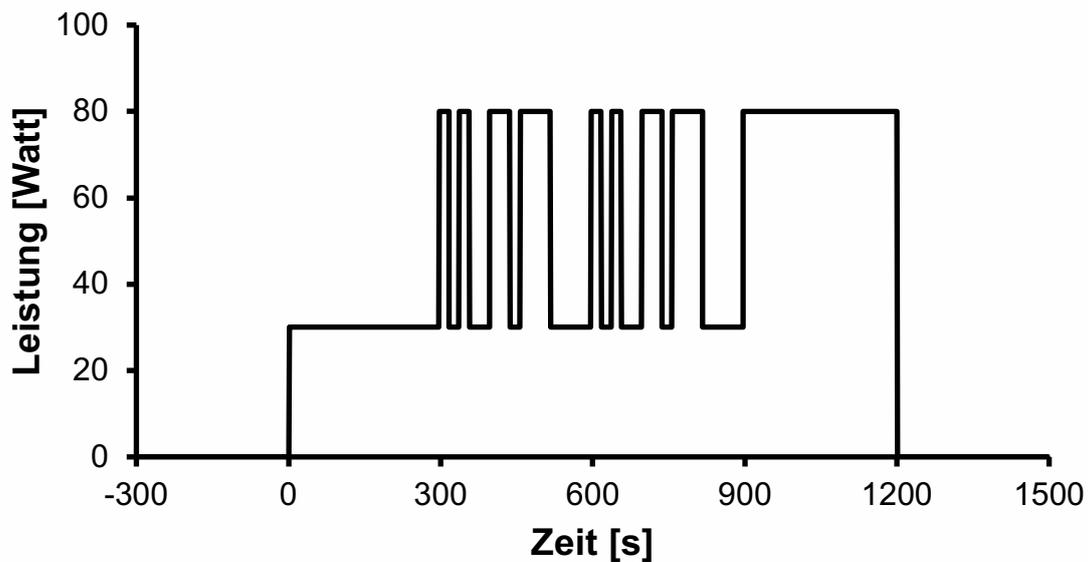


Abbildung 6: Das Testprotokoll mit seinen wechselnden Belastungsstufen.

3.3. Die Ausdauer-Trainingsintervention

Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen unter Aufsicht von professionellen Übungsleitern in einem Trainingsraum der Deutschen Sporthochschule in Kleingruppen trainiert. Die Dauer der Trainingseinheit betrug in der ersten Woche 20 min. und wurde schrittweise bis zur 7. Woche auf 50 min. gesteigert und bis zur 12. Woche beibehalten. Anschließend wurde die Trainingsdauer kontinuierlich bis zum Ende der Intervention fortgesetzt und beinhaltete eine Aufwärm- und Abkühlphase von jeweils 5 min. Länge. Das Training erfolgte dreimal wöchentlich an nicht aufeinander folgenden Tagen. Die Probanden konnten dabei zu Beginn einer Trainingseinheit ihr Trainingsgerät frei wählen und wechselten zur Mitte des Trainings auf das jeweilige andere Gerät; es standen dabei Fahrradergometer und Cross-Trainer (TechnoGym® GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland) zur Verfügung. Über diesen Zeitraum wurde die Herzfrequenz stets mittels Brustsensor und Armbanduhr (Sigma® Elektro-GmbH, Neustadt, Deutschland) überwacht. Die Teilnehmer konnten auf diese Weise ihre Herzfrequenz stets selber überprüfen und wurden dazu angehalten, die vorgegebene Zielfrequenz möglichst schnell zu erreichen und über die jeweilige Trainingsphase hinweg zu halten. Die Höhe der Zielfrequenz für das Ausdauertraining ergab sich aus einem zuvor absolvierten ergometrischen Stufentest zur maximalen Leistungsfähigkeit und wurde auf dem Niveau zwischen 70-80% der individuellen maximalen HR festgelegt. Um die Zielfrequenz über die Dauer der Intervention halten zu können, musste die Leistung kontinuierlich durch die Probanden mittels der Pulsuhren überprüft und auf den aktuellen Trainingsstand angepasst werden. Um ein möglichst genaues Training zu gewährleisten wurden die Pulsuhren nach Abschluss eines jeden

3. Material und Methoden

Trainingstages ausgelesen und überprüft. Die Daten werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zielvorgaben für das Training im Vergleich zur tatsächlich erbrachten Leistung.

(MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung)

	Sollwert		Istwert	
	MW	SD	MW	SD
HR der Aufwärmphase [min^{-1}]	112,4	15,2	109,9	13,3
HR der Trainingsphase [min^{-1}]	122,4	15,2	120,4	16
HR der Abkühlphase [min^{-1}]	112,4	15,2	113,9	14,6
Anwesenheit [n]	36	-	32	2,9

3.4. Analyseverfahren

3.4.1. Erfassung und Verarbeitung der Rohdaten

Zur Erfassung der Herzfrequenz wurde standardmäßig das 3-Kanal-EKG des Task Force[®] Monitors (CNSystems) verwendet und wurde durch die Aufzeichnungen eines Pulsuhr-Brustgurt-Systems (Polar[®] RS800CX) ergänzt. Beide Systeme sind mit einer hochauflösenden Abtastrate von 1000 Hz ausgestattet und konnten daher alternativ eingesetzt werden. Dies war bei einem Probanden aufgrund eines Elektrodenfehlers des EKGs der Fall. Aus den Abständen der R-Zacken zueinander konnten mittels Procalysis[®]-Software (Simplana, Aachen, Deutschland) die Herzfrequenz und die Intervalllängen ermittelt werden. Die Daten wurden danach in die frei erhältliche HR-V-Analysesoftware Kubios[®] 2.2 (entwickelt von der Biosignal Analysis and Medical Imaging Group- BSAMIG, physikalische Abteilung, Universität von Kuopio, Finnland) eingespeist und auf Artefakte, wie beispielsweise durch ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen verursacht, untersucht und anschließend bereinigt. Der Artefaktgehalt im Verhältnis zum Gesamtdatensatz betrug dabei $\leq 7\%$ und lag damit im empfohlenen Toleranzmittel von $\leq 5-10\%$ [74], somit wurde der ursprüngliche Charakter der RR-Intervalle beibehalten. Die zu analysierenden Zeitintervalle wurden analog zur Ruhephase und den pseudo randomisierten binären Sequenzen ausgewählt. In den gleichmäßigen Belastungsphasen (30- und 80 Watt) wurden hingegen die ersten 120 s. verworfen, um Interferenzen durch Anpassungsprozesse an die augenblicklich geforderte Leistung zu vermeiden. Somit wurden in diesen Phasen lediglich die Intervalle der letzten 180 s. analysiert, in denen ein steady state herrschte. Im Anschluss an die Selektion der Zeitbereiche konnte die Software die entsprechenden

HR-V-Werte generieren. Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mittels Microsoft® Excel und SPSS (IBM® Statistics).

3.4.2. Analyse der HRV

Zur Charakterisierung der HR-V wurden in dieser Studie zwei der häufigsten Analysemethoden verwendet: die Zeit- und die Frequenzbereichsanalyse. Die Zeitbereichsanalyse stellt dabei die einfachste Methode zur Quantifizierung der HR-V dar [6]. Parameter diesen Bereichs können in statistische sowie geometrische Größen unterteilt werden, wobei die Zuordnung zu physiologischen Prozessen bei geometrischen Größen noch unklar ist und die Messung über einen längeren Zeitraum erfordern [74]. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie ausschließlich statistische Größen verwendet.

Wie bereits beschrieben bildet die Aufzeichnung der R-Zacken des EKGs die Grundlage für die Bestimmung der Intervalllängen. Diese RR-Intervalle werden in der Literatur auch als NN-(Normal-to-Normal) Intervalle bezeichnet [6]. Aus ihnen lässt sich die Standardabweichung des gemessenen Zeitbereichs analysieren und wird für die Beurteilung der Gesamtvariabilität verwendet [75]. Sie stellt die einfachste statistische Kenngröße dar und errechnet sich wie folgt:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2}$$

Dabei wird das jeweilige Intervall mit RR_j angegeben und verrechnet sich mit dem arithmetischen Mittel (\overline{RR}) aller verwendeten Intervalle (N) [75].

Als Parameter für die Kurzzeitvariabilität wird dagegen die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen den sukzessiven RR-Intervallen verwendet (rMSSD= Root Mean Square of Successive Differences) und errechnet sich wie folgt:

$$rMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2}$$

Bei der Frequenzanalyse handelt es sich dagegen um eine Spektralanalyse. Bei dieser Methode lässt sich aus allen erfassten NN-Intervallen das Leistungsdichtespektrum (PSD = „power spectrum density“) errechnen [74]. Dazu wird die Herzfrequenz mit Hilfe

3. Material und Methoden

der nichtparametrischen Fast-Fourier-Transformation in ihre Teilschwingungen zerlegt und kann so in schnellere und langsamere Sinusfunktionen unterteilt werden (s. Abb. 7).

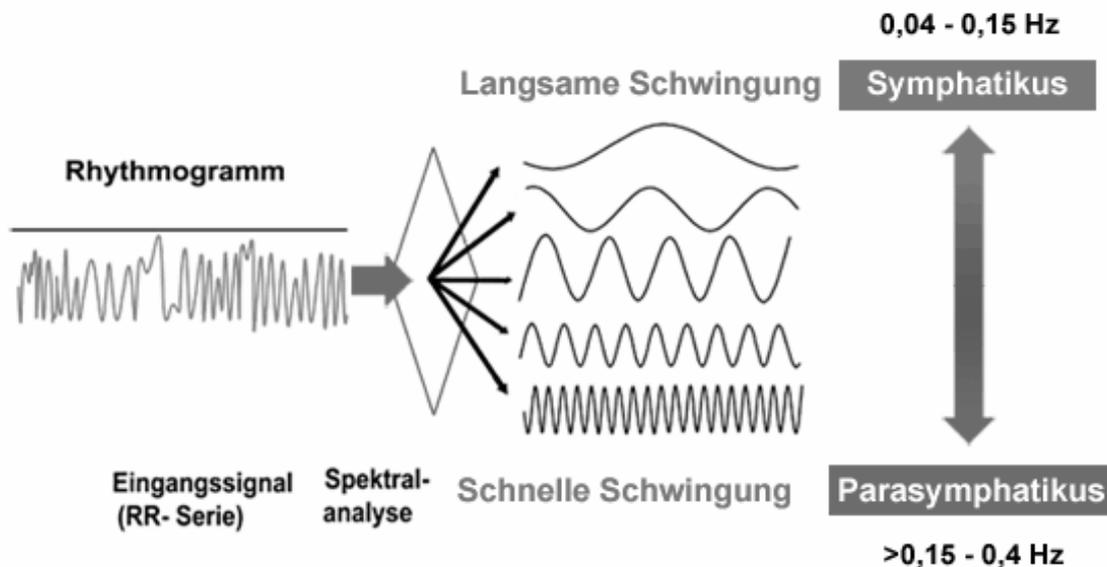


Abbildung 7: *Frequenzbereichsanalyse.*

Das Eingangssignal wird in seine Teilschwingungen zerlegt und kann anschließend physiologischen Prozessen zugeordnet werden. Quelle [5]

Unterschieden werden die Schwingungen dabei in extrem niedrige („ultra low frequency - ULF“), sehr niedrige („very low frequency - VLF“), niedrige („low frequency - LF“) und hohe („high frequency - HF“) Frequenzbänder. Da die Erfassungszeit für die Beurteilung der ULF und VLF bei ≥ 50 min. liegt bzw. mehreren Stunden in Anspruch nimmt, waren sie in dieser Studie einer Analyse nicht zugänglich. Langsame Schwingungen (LF) und schnelle Schwingungen (HF) können dagegen ab einer Messdauer von 5 min. beurteilt werden. Die Bandbreite für die LF wurde bei einem üblichen Leistungsdichtespektrum von 0,04-0,15 Hz festgelegt lässt sich der gemeinsamen Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus zuordnen [6]. Die HF wurde bei einem Leistungsdichtespektrum von 0,15-0,4 Hz festgelegt und repräsentieren dagegen vorwiegend den Parasympathikus [6, 76] und kann in einem Periodogramm dargestellt werden (s. Abb. 3). Das Leistungsdichtespektrum wird dabei durch das Integral, also die Fläche unterhalb der Kurve des dazugehörigen Frequenzbereichs, bestimmt. Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht aller verwendeten HR-V Parameter und ihrer Bedeutungen.

3. Material und Methoden

Tabelle 3: Übersicht aller verwendeten HR-V Parameter.

Analyse	Variabilitätsmaß	Maßeinheit	Definition/Erklärung
Zeitbereich	HR	min ⁻¹	Herzfrequenz
	SDNN	ms	Standardabweichung der RR-Intervalle im Messzeitbereich; Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität
	rMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen sukzessiven RR-Intervallen; Parameter der Kurzzeitvariabilität, repräsentiert den Parasympathischen Einfluss
Frequenzbereich	Total Power	ms ²	Gesamtleistung der very low-, low- und high frequency; (VLF, LF, HF) Parameter der Gesamtvariabilität, Gesamtdichtespektrum
	high frequency (HF)	normalized units (n. U.)	Anteil der parasympathischen Aktivität; HF/ (Total Power-VLF) 0,15-0,4 Hz
	low frequency (LF)	normalized units (n. U.)	Anteil der sympathischen Aktivität; LF/ (Total Power-VLF) 0,04-0,15 Hz
	LF/HF ratio	-	Verhältnis von LF zu HF; sympathovagale Balance

3.4.3. Analyse der HR-K

Die Grundlage für die Ermittlung der HR-K sind die bereits erwähnten pseudo randomisierten binären Sequenzen. Die Belastungswechsel in diesen Phasen erfolgten in festen Zeitabständen von einer Signaldauer von 20s nach dem Zufallsprinzip, dabei wurde entweder der aktuelle Zustand beibehalten oder in einen anderen Zustand gewechselt. Eines der dabei entstandenen Leistungsmuster wurde standardmäßig zur Erfassung der HR-K verwendet und entspricht dem Testprotokoll (s. Abb. 6). Die Bestimmung der Kinetik ist durch diese Form der Erhebung sehr präzise. Dadurch, dass der Proband den Belastungswechsel nicht vorhersagen kann und keine Wiederholungen innerhalb einer Sequenz auftreten, bleibt ihm keine Möglichkeit sich frühzeitig auf den Wechsel vorzubereiten und somit die Kinetik zu verfälschen.

In Abb. 8 ist zu sehen, wie sich die HR eines Probanden während eines Tests verhält. Sie folgt dabei in groben Zügen den Belastungsänderungen des Protokolls.

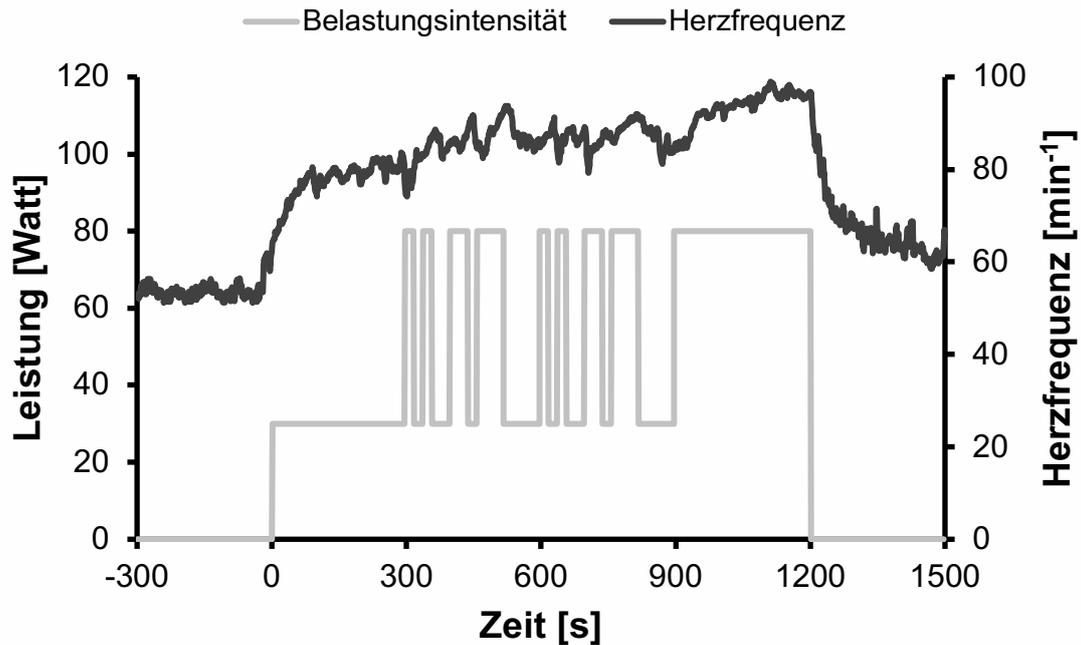


Abbildung 8: Belastungsprotokoll mit Herzfrequenz.

Entscheidend für die Stärke der Kinetik ist nun das Verhältnis der beiden Graphen zueinander bzw. inwieweit sich die Herzfrequenz dem Leistungsmuster angleicht. Vergleicht man beispielsweise eine pseudo randomisierte binäre Sequenz mit zwei aufeinanderfolgenden pseudo randomisierten Sequenzen wie in Abb. 9 dargestellt, ergibt sich bei dieser Autokorrelationsfunktion (ACF) ein Dreieck, dessen Maximum bei 1 liegt und deren Basis die doppelte Signaldauer bildet [77]. Bestimmt man dagegen die Kreuzkorrelationsfunktion (CCF) zwischen der Herzfrequenz und zwei dieser Sequenzen, erhält man einen Graphen der sich der Dreiecksform lediglich annähert. Vergleicht man nun die ACF mit der CCF kann die Kinetik mit Hilfe von zwei Parametern angegeben werden: Dem Maximum der CCF (CCF_{max}) und dem zeitlichen Abstand zwischen dem Maximum der ACF und der CCF (CCF_{lag}) (s. Abb. 10). Der CCF_{max} ergibt sich durch die Korrelation zwischen der Leistung und der Herzfrequenz. Je höher die CCF_{max} desto schneller hat die Herzfrequenz auf den Belastungswechsel reagiert und ist somit ein Maß der Geschwindigkeit. Der CCF_{lag} gibt den zeitlichen Abstand zwischen dem Maximum der ACF und der CCF auf der Abszisse an. Somit steht sie für die zeitliche Verzögerung, mit der die Herzfrequenz auf den Belastungswechsel reagiert.

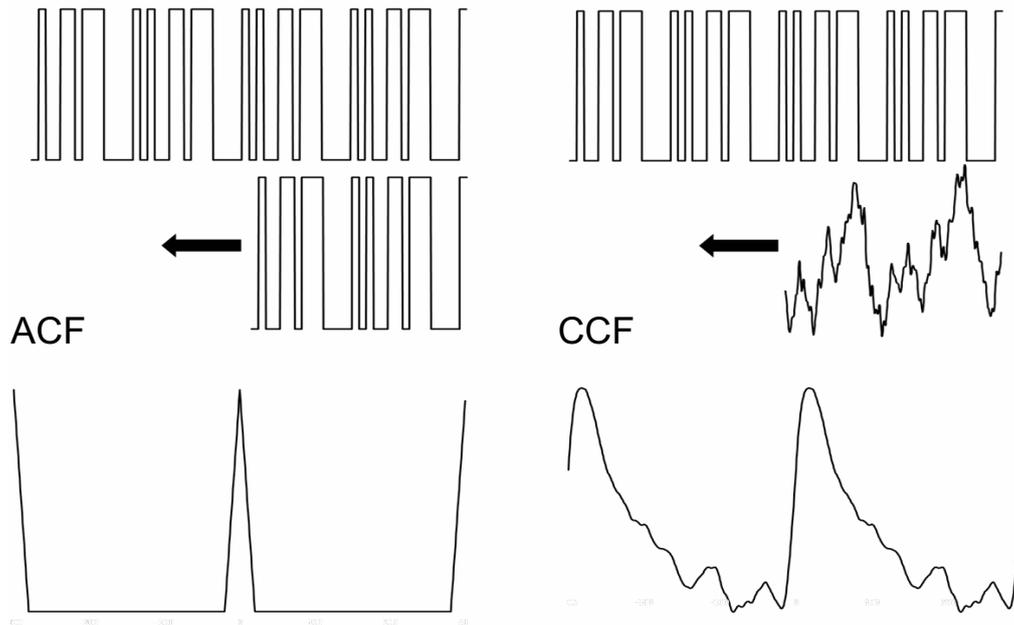


Abbildung 9: Auto- und Kreuzkorrelationsfunktion im Vergleich.
 Darstellung aus [78] © Canadian Science Publishing or its licensors.

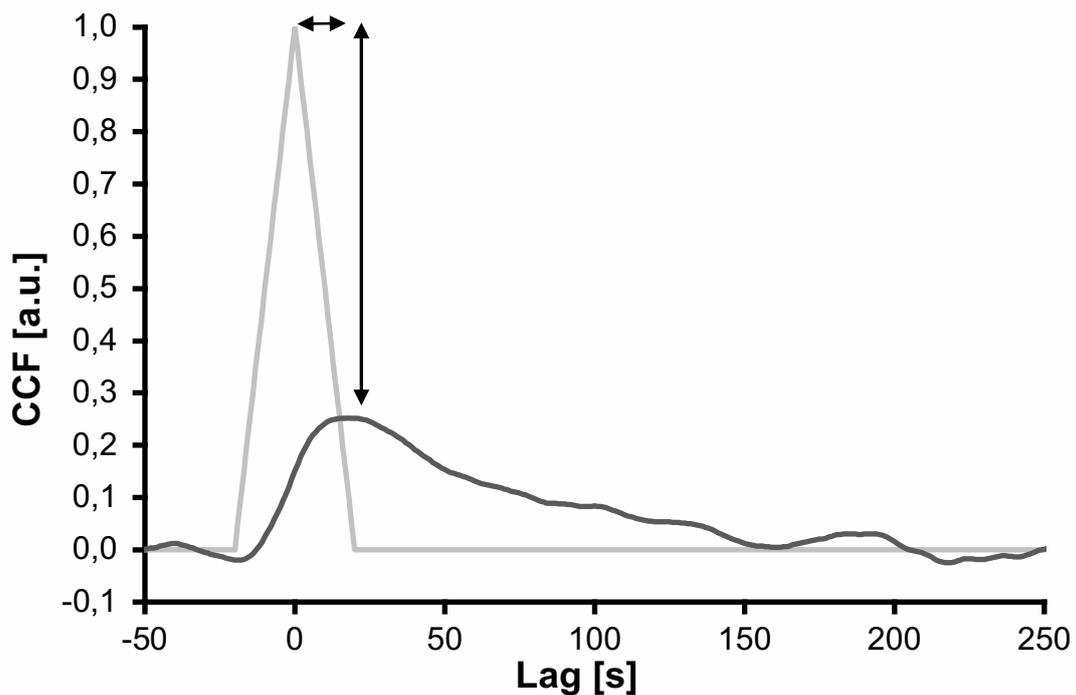


Abbildung 10: Bestimmung der von CCF_{max} und CCF_{lag} .
 Der horizontale Pfeil zeigt die CCF_{lag} an, der vertikale Pfeil die CCF_{max} Darstellung aus [78] © Canadian Science Publishing or its licensors.

3.4.4. Korrelationen zwischen HR-V und HR-K

Die Korrelationen zwischen der HR-V und HR-K werden zum einen anhand der Mittelwerte von Pre 1 und Pre 2 bestimmt und zum anderen anhand der Differenzen von Post zu dem Mittelwert aus Pre 1 und Pre 2. Auf diese Weise kann überprüft

3. Material und Methoden

werden, ob die Parameter generell miteinander korrelieren und ob die Veränderung der HR-V und HR-K durch Zu- oder Abnahme nach dem Ausdauertraining in einer Wechselbeziehung zueinanderstehen.

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS-Statistics 24 (IBM) für MacOS. Veränderungen der Parameter der HR-V (siehe Tbl. 3) wurden mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung geprüft. Als Faktoren wurden dabei die fünf Belastungsstufen (Ruhe- und 30-Watt Phase, zwei pseudo randomisierte Sequenzen (PRBS1/PRBS2) und eine 80-Watt Phase sowie die drei Messzeitpunkte (Pre 1, Pre 2 und Post) definiert. Für die Analyse von Veränderungen der HR-K (CCF_{max} und CCF_{lag}) wurde das nicht-parametrische Verfahren nach Friedman gewählt. Zusammenhänge zwischen den HRV-Parametern und den kardialen Kinetiken wurden durch Korrelation nach Spearman einseitig getestet. Die Signifikanzniveaus wurden auf $p < 0,01$ (hochsignifikant) bzw. $p < 0,05$ (signifikant) und das Trendniveau bei $p < 0,1$ festgelegt und bei multiplen Mittelwertvergleichen entsprechend des Verfahrens nach Bonferroni korrigiert. Als post-hoc Test wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Herzfrequenzvariabilität

4.1.1. Parameter der Zeitbereichsdomäne

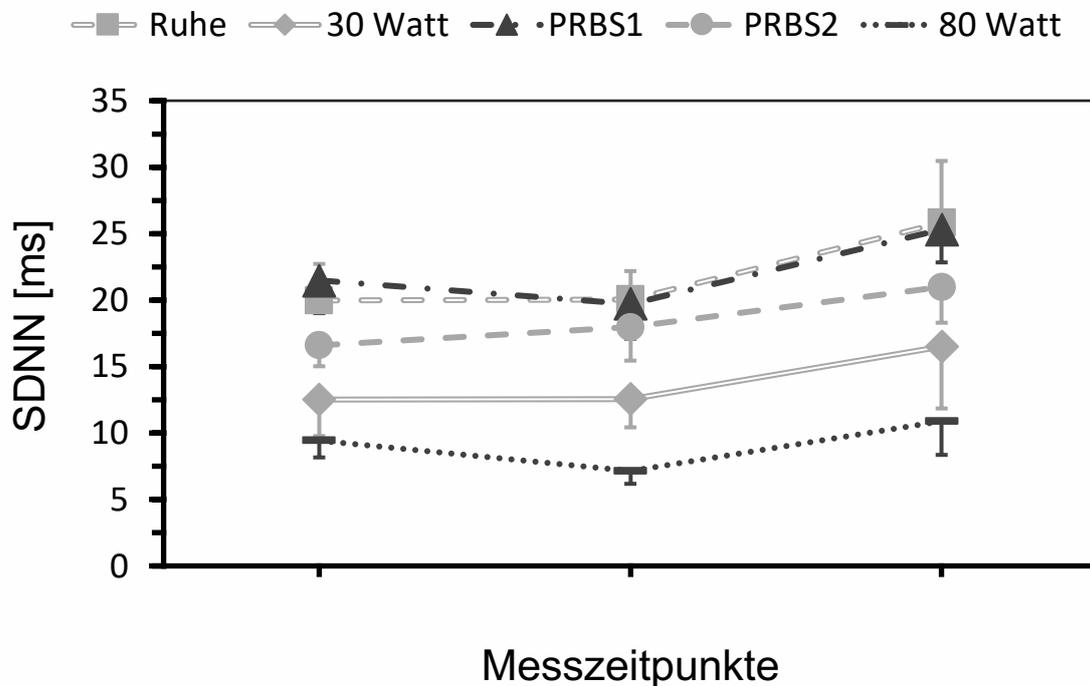


Abbildung 11: Veränderung der Gesamtvariabilität.

(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt: $p=0,06$; Pre 1-Post: $p=0,07$; Pre 2-Post: $p=0,09$)

Um die Veränderung der Gesamtvariabilität zu untersuchen wurde die Standardabweichung aller NN-Intervalle (SDNN) der jeweiligen Belastungsphasen analysiert und wie in allen nachfolgenden Abbildungen zu den drei Messzeitpunkten in fünf Graphen, entsprechend der unterschiedlichen Belastungsstufen, dargestellt. Durch das moderate Ausdauertraining konnte eine Steigerung der Gesamtvariabilität in allen Belastungsphasen auf Trendniveau ($p=0,06$) beobachtet werden.

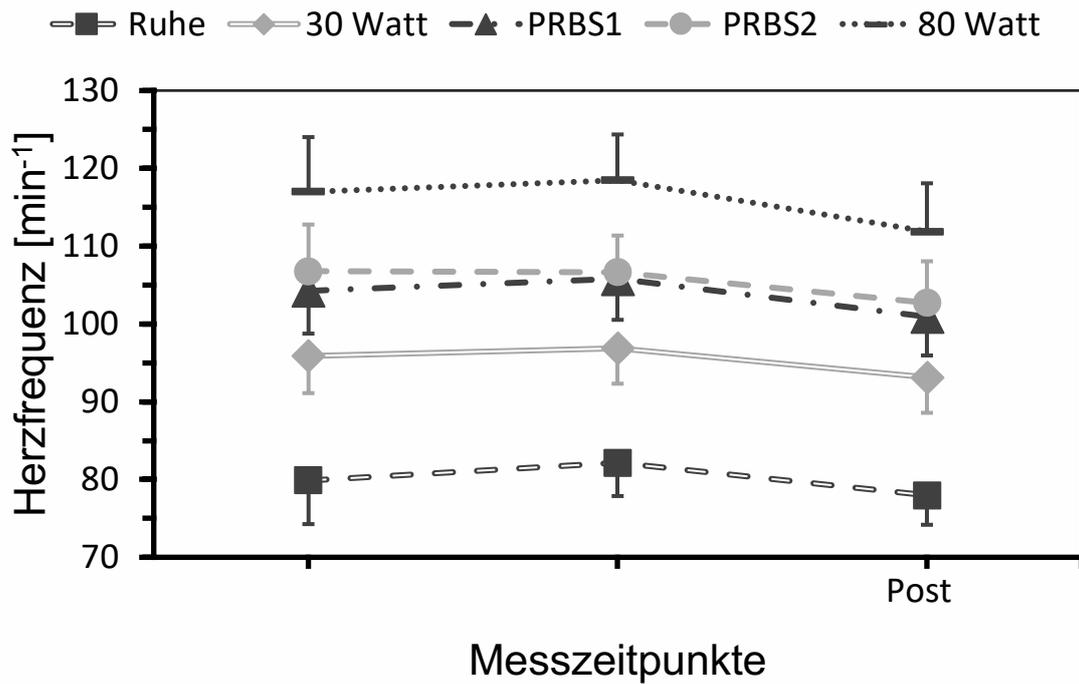


Abbildung 12: Veränderung der Herzfrequenz.

(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt $p=0,07$, Pre 1-Post: $p=0,1$; Pre 2-Post: $p=0,02$).

Zur Überprüfung der Auswirkungen des Trainings auf den Ruhe- und Belastungspuls wurde die Veränderung der Herzfrequenz analysiert. Der Ruhepuls sowie die Herzfrequenz in den Belastungsphasen zeigen eine Tendenz ($p=0,07$) zur Abnahme und ist in jeder Belastungsphase zu erkennen.

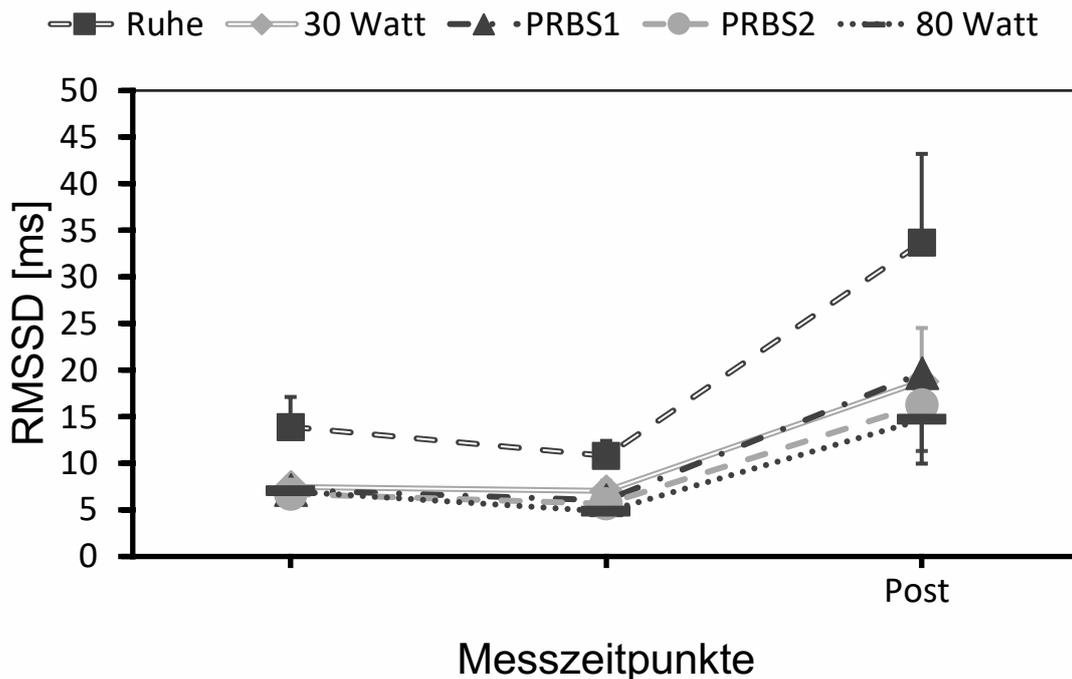


Abbildung 13: Veränderung der Kurzzeitvariabilität.

(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt $p=0,04$, Pre 1-Post: $p=0,05$; Pre 2-Post: $p=0,03$)

Abbildung 13 zeigt die kurzzeitigen Signaländerungen als Variabilitätsparameter der Zeitbereichsanalyse welche insbesondere den Einfluss des Parasympathikus repräsentiert. Wie bereits beschrieben übt der Parasympathikus seinen Einfluss über den nervus vagus auf das Herz aus. Der nervus vagus nimmt einen langstreckigen Verlauf und ist durch seine exponierte Lage besonders von den Versorgungsmängeln durch die diabetische autonome Neuropathie betroffen. Die genaue Betrachtung der Veränderung der Parasympathikusaktivität kann daher Aufschluss über das frühe Schädigungsmaß geben.

Nach der Intervention ist die Aktivität des Parasympathikus bei den Probanden gestiegen. Diese Veränderung kann in allen Phasen beobachtet werden. Generell ist die Aktivität des Parasympathikus unter Ruhebedingungen besonders hoch und weist daher auch bei der RMSSD ein höheres Niveau als in den Belastungsphasen auf. Zwischen den Belastungsphasen sind keine nennenswerten Abweichungen zu beobachten. Insgesamt ist das Aktivitätsniveau bei geringerer Belastung etwas höher als bei gesteigerter Belastung. Die pseudo randomisierten binären Sequenzen nehmen eine Mittelstellung ein.

4.1.2. Parameter der Frequenzdomäne

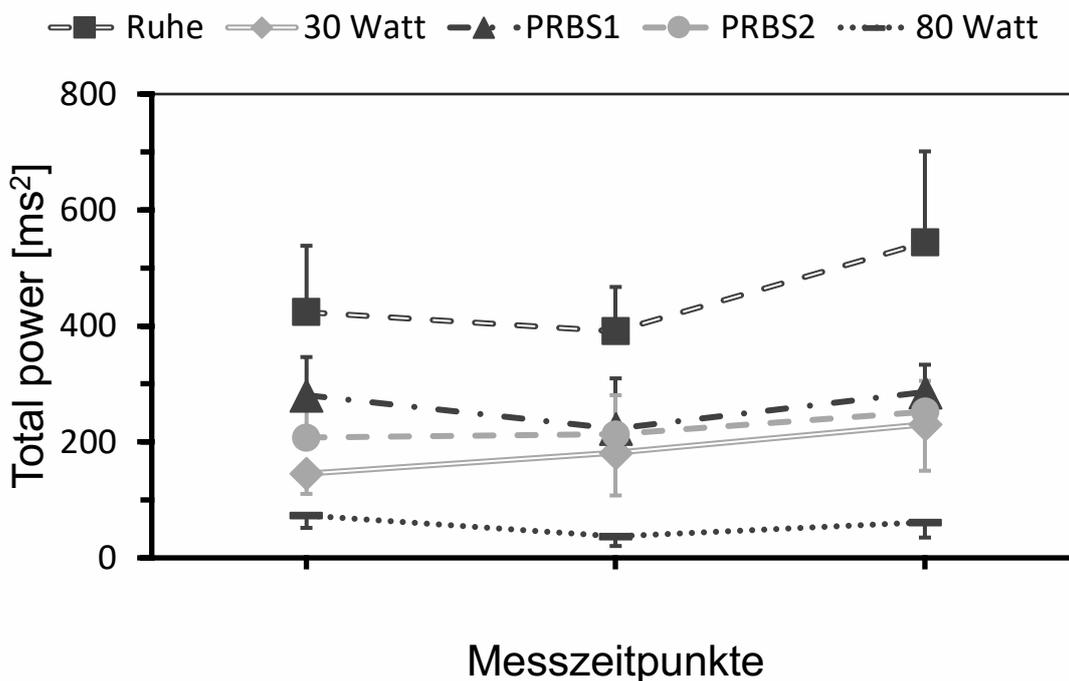


Abbildung 14: Veränderung des Gesamtdichtespektrums.
(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt $p=0,3$, Pre 1-Post: $p=0,2$; Pre 2-Post: $p=0,3$)

Die Total power gibt Aufschluss über das Gesamtdichtespektrum aller Frequenzbänder und kann als eine Übersicht über das globale Aktivitätsniveau des ANS verstanden werden.

Das Training führt zu keiner signifikanten Veränderung der Total power. Je höher die Belastung ist, desto geringer ist die Total power. Die Total Power der pseudo randomisierten binären Sequenzen ist geringer als in der Ruhephase und höher als in der 30-Watt Phase. In den Belastungsphasen lassen sich keine Tendenzen zur Veränderung erkennen. In der Ruhephase nimmt die Total power dagegen leicht zu.

4. Ergebnisse

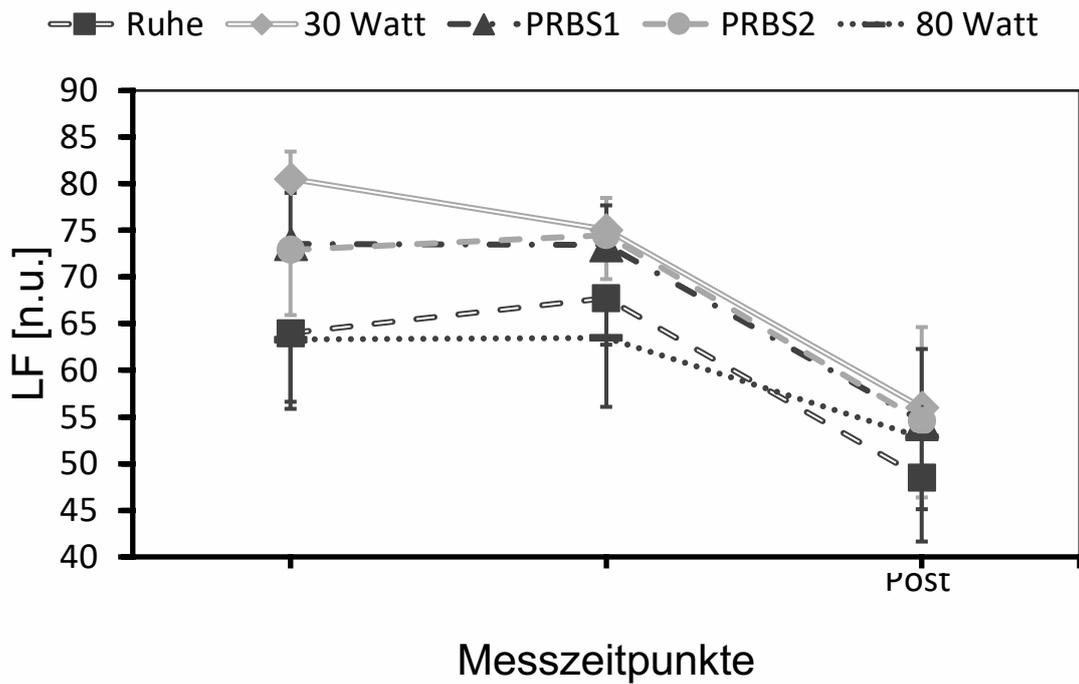


Abbildung 15: Veränderung der sympathischen Aktivität.

(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt $p=0,03$; Pre 1-Post: $p=0,9$; Pre 2-Post: $p=0,04$)

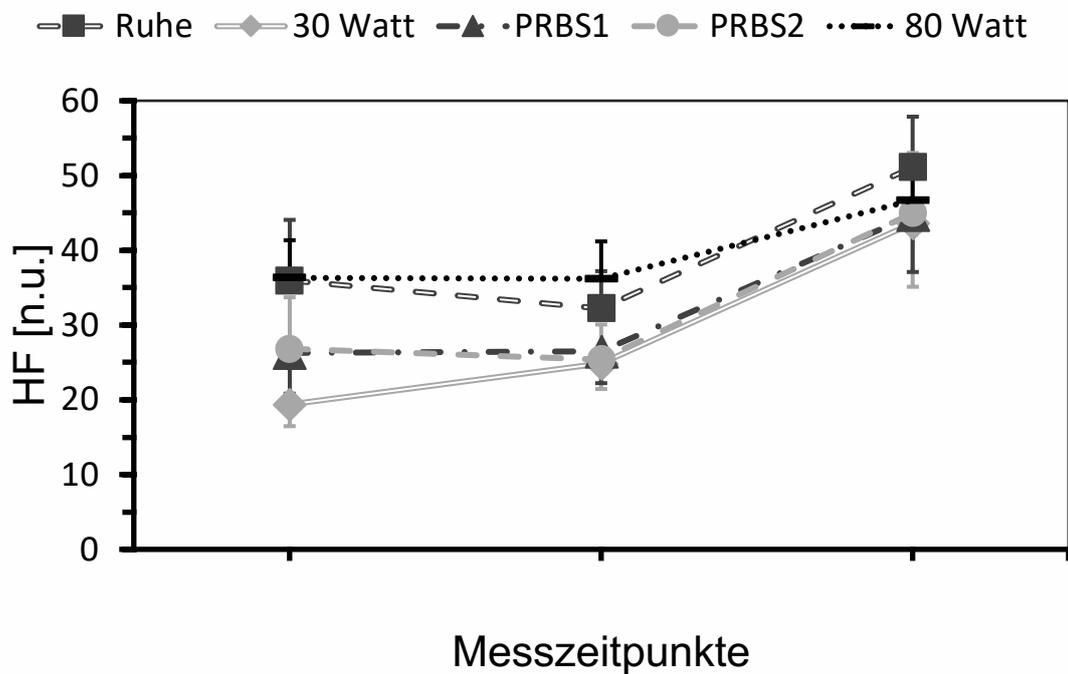


Abbildung 16: Veränderung der parasympathischen Aktivität.

(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt $p=0,03$; Pre 1-Post: $p=0,9$; Pre 2-Post: $p=0,04$)

4. Ergebnisse

Die LF repräsentiert sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivitäten in der Frequenzanalyse. Insgesamt sinkt das Aktivitätsniveau in der LF in allen Phasen zum postinterventionellen Testzeitpunkt ab. Die LF ist in den pseudo randomisierten Sequenzen und der 30 Watt Phase höher als in der Ruhephase und der 80 Watt Phase. Die Werte sind zu Pre 1 und Pre 2 stärker gestreut, diese Streuung um den Mittelwert nimmt zu Post hin ab. Die HF verhält sich spiegelbildlich zur LF und nimmt über die Interventionsphase zu.

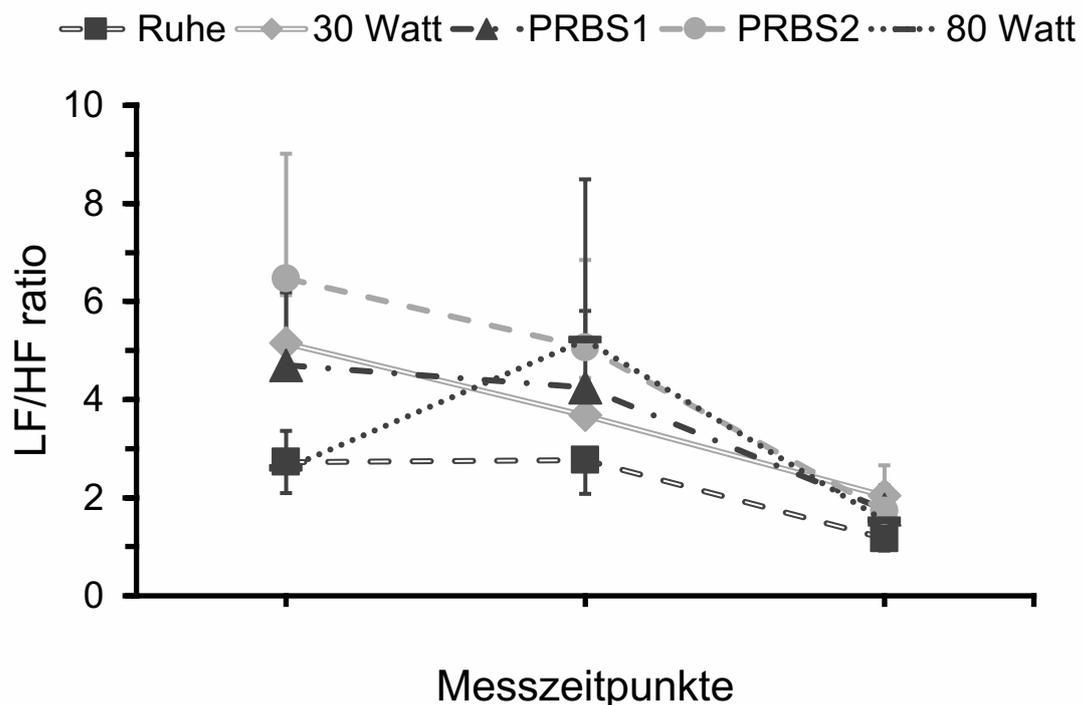


Abbildung 17: Veränderung der Sympathovagalen-Balance.

(Signifikanzniveaus: Hauptfaktor Messzeitpunkt $p=0,07$; Pre 1-Post: $p=0,07$; Pre 2-Post: $p=0,09$).

Die LF/HF ratio repräsentiert die sympathovagale Balance. Über den Testzeitraum konnte eine Veränderung der sympathovagalen Balance auf Trendniveau beobachtet werden. Die Ruhephase zeigt über alle drei Testzeitpunkte das niedrigste LF/HF Verhältnis, in der 30 Watt Phase ist es zu Pre 1 dagegen am höchsten. Die pseudo randomisierten binären Sequenzen nehmen eine Mittelstellung ein. Die 80 Watt Phase ist bei Pre 1 auf dem Niveau der Ruhephase, aufgrund eines Ausreißers steigt diese zu Pre 2 stark an. Insgesamt zentriert sich die sympathovagale Balance zu Post auf einem niedrigen Niveau. Unterschiede zwischen den Phasen sind zu Post gering. Der deutliche Anstieg der LF/HF ratio der 80 Watt Phase zu Pre 2 ist durch einen Ausreißer bedingt und konnte nicht bereinigt werden.

4.2. Herzfrequenzkinetik

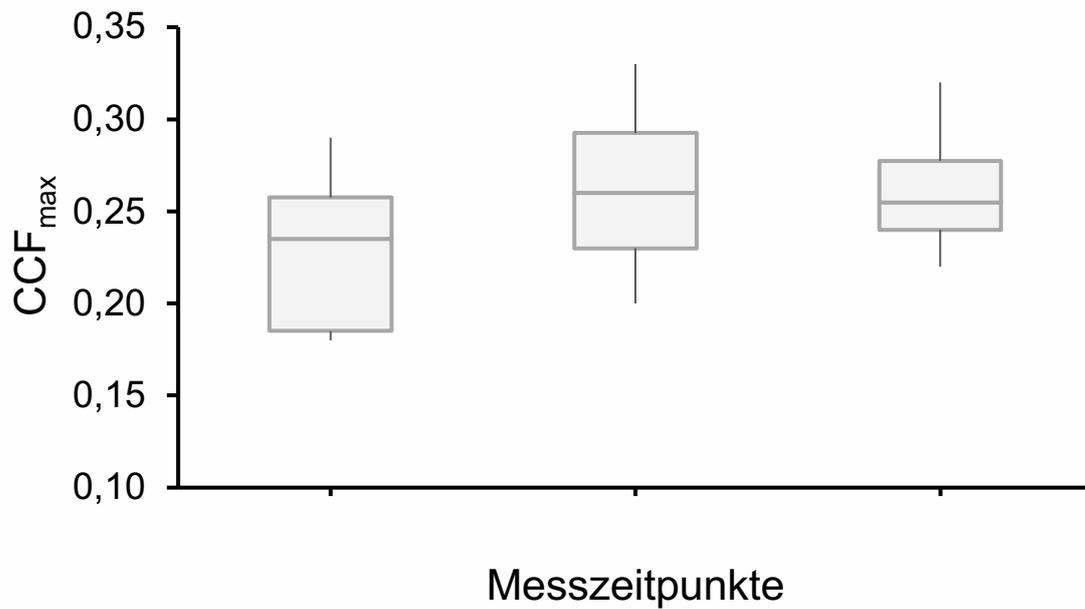


Abbildung 18: **Veränderung der CCF_{max} .**
(Signifikanzniveau $p=0,3$).

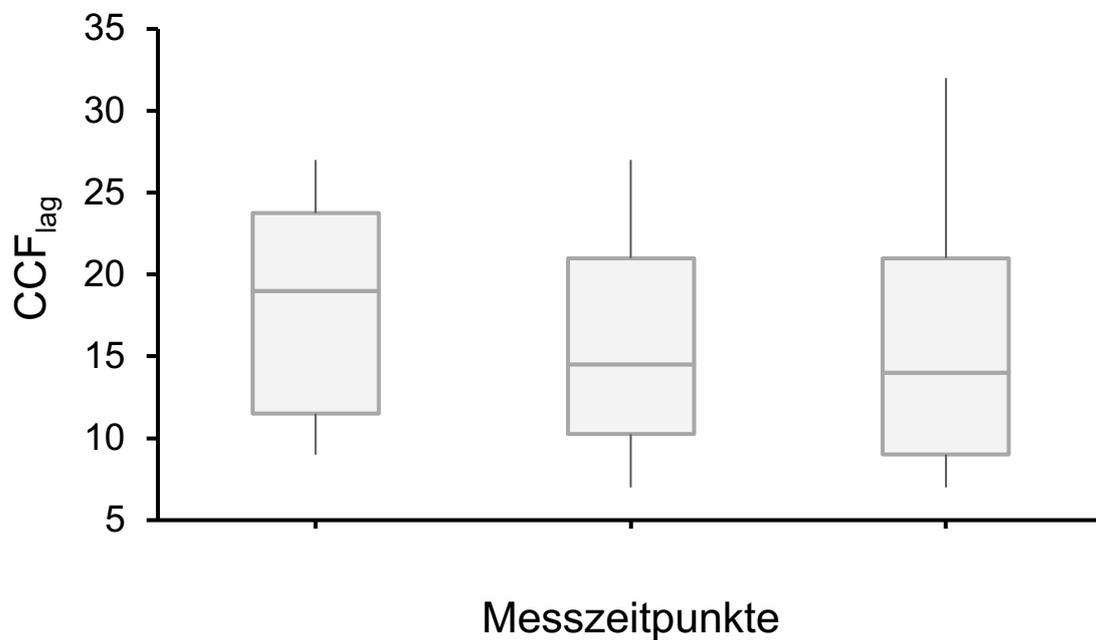


Abbildung 19: **Veränderung des CCF_{lag} .**
(Signifikanzniveau $p=0,2$).

Zur Bestimmung Auswirkungen des Trainings auf die kardialen Kinetik wurde sowohl der CCF_{max} als auch der CCF_{lag} bestimmt, die Werte sind jeweils zu den drei Testzeitpunkten angegeben. Aufgrund der hohen Standardabweichung der Werte

4. Ergebnisse

wurden für die Darstellung Box Plots verwendet. Es konnten weder bei der CCF_{max} noch bei der CCF_{lag} signifikante Veränderungen oder Veränderungen auf Trendniveau beobachtet werden.

4.3. Korrelationen zwischen HR-V und HR-K

4.3.1. Korrelation der Mittelwerte von HR-V und HR-K

In nachfolgender Tabelle sind die Korrelationen der Mittelwerte von HR-V und HR-K zu Pre 1 und Pre 2 gelistet. Die Mittelwerte der HR-V berechnen sich aus den Werten der jeweiligen Belastungsphasen zu den Zeitpunkten Pre 1 und Pre 2. Die Mittelwerte der HR-K wurden ebenfalls durch die Werte von Pre 1 und Pre 2 bestimmt. Anhand der Mittelwertvergleiche wurden die Korrelationen errechnet.

Tabelle 4: **Korrelationen der Mittelwerte von HR-V und HR-K.**

Zusammengefasst wurden die jeweiligen Werte aus Pre 1 und Pre 2, $n=8$. (** $p < 0,05$, * $p < 0,1$, # $p \geq 0,1$)

	Phase	MW CCF_{max}	MW CCF_{lag}
MW SDNN [min^{-1}]	Ruhe	0,25 #	-0,45 #
	30 Watt	0,31 #	-0,71 **
	1. PRBS	0,23 #	-0,29 #
	2. PRBS	0,26 #	-0,55 *
	80 Watt	0,31 #	-0,67 **
MW RMSSD [min^{-1}]	Ruhe	0,07 #	-0,43 #
	30 Watt	0,36 #	-0,57 *
	1. PRBS	0,36 #	-0,57 *
	2. PRBS	0,35 #	-0,55 *
	80 Watt	0,29 #	-0,48 #
MW LF [n.u.]	Ruhe	-0,17 #	0,57 *
	30 Watt	0,75 **	-0,55 *
	1. PRBS	0,82 **	-0,55 *
	2. PRBS	0,55 *	-0,31 #
	80 Watt	0,22 #	-0,38 #
MW HF [n.u.]	Ruhe	0,17 #	-0,57 *
	30 Watt	-0,75 **	0,55 *
	1. PRBS	-0,82 **	0,55 *
	2. PRBS	-0,55 *	0,31 #
	80 Watt	-0,22 #	0,38 #

4. Ergebnisse

MW Total power [ms^2]	Ruhe	0,25 #	-0,45 #
	30 Watt	0,25 #	-0,74 **
	1. PRBS	0,19 #	-0,52 *
	2. PRBS	0,27 #	0,31 #
	80 Watt	0,07 #	-0,29 #
MW LF/HF ratio	Ruhe	-0,11 #	0,48 #
	30 Watt	0,75 **	-0,55 *
	1. PRBS	0,88 **	-0,69 **
	2. PRBS	0,55 *	-0,31 #
	80 Watt	0,34 #	-0,4 #

Ob die Korrelationen durch Ausreißer oder sonstige Auffälligkeiten beeinflusst sind, lässt sich anhand von Punktdiagrammen überprüfen. Zu Überprüfung wurden diese für jeden Parameter angefertigt. Nachfolgend sollen aus Platzgründen jedoch nur die Korrelationen in Punktdiagrammen dargestellt werden, welche eine besonders starke und signifikante Korrelation aufweisen.

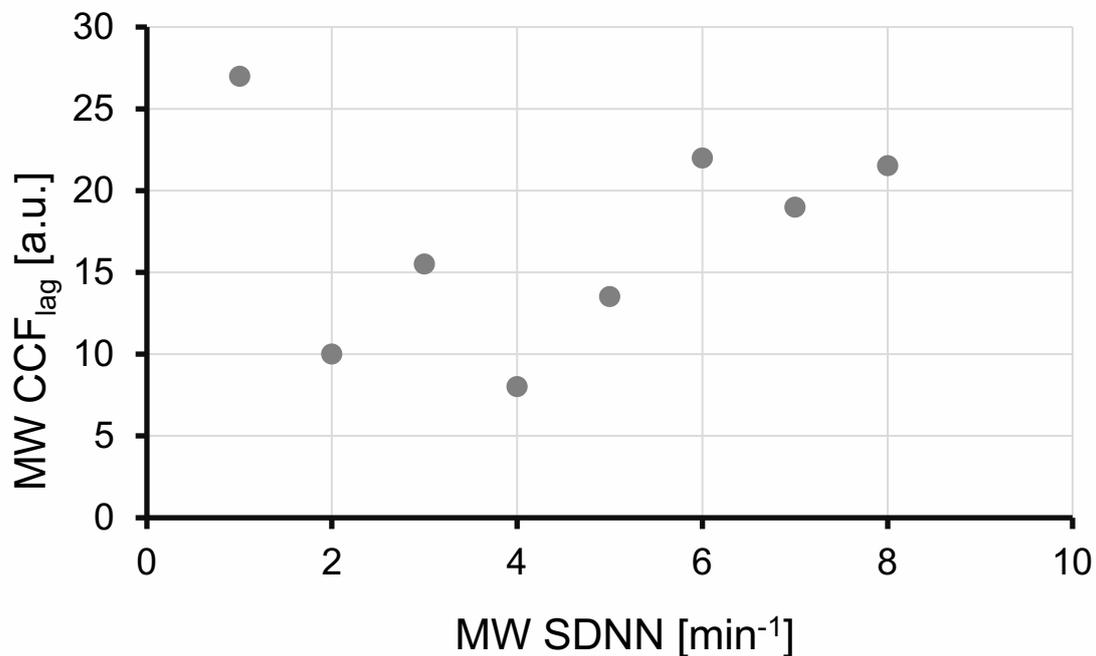


Abbildung 20: Korrelation der Mittelwerte der SDNN und der CCF_{lag} in der 30 Watt Phase. Dargestellt sind Pre 1 und Pre 2, $n=8$ ($r=-0,71$, $p=0,02$).

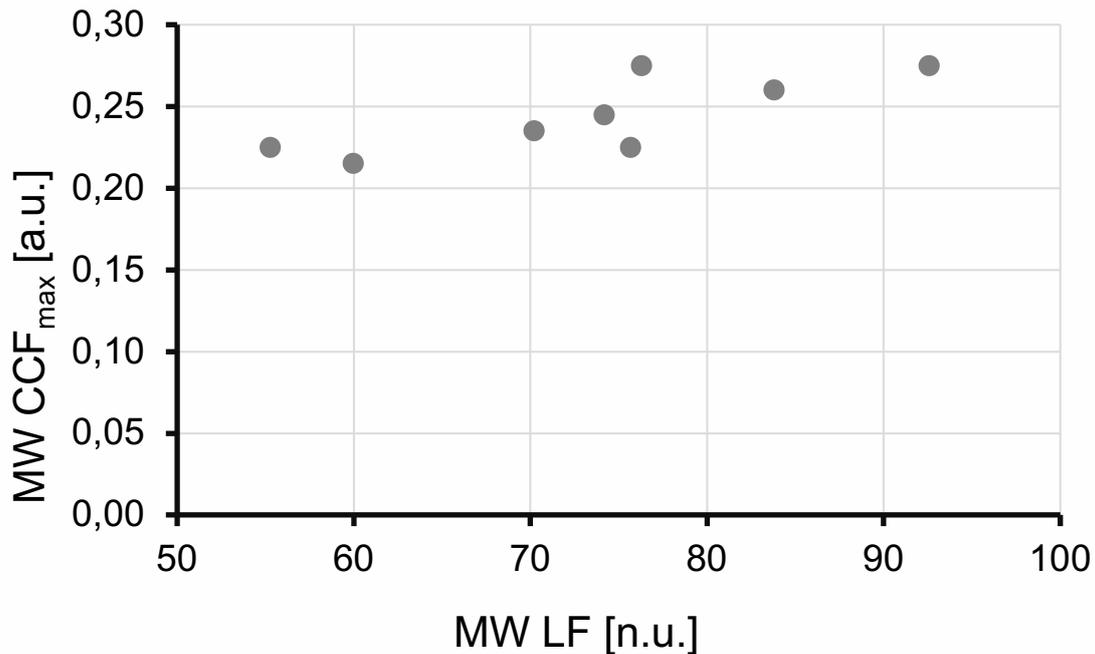


Abbildung 21: Korrelation der Mittelwerte der LF und CCF_{max} in der 1. PRBS-Phase.
Dargestellt sind Pre 1 und Pre 2, n=8 (r=0,82, p=0,01)

4.3.2. Korrelation von Δ HR-V und Δ HR-K

In nachfolgender Tabelle sind die Korrelationen zwischen den Differenzen der HR-V und HR-K gelistet. Für die Korrelationen wurden jeweils die Differenzen zwischen Post und dem Mittelwert aus Pre 1 und Pre 2 berechnet, sodass sich der Zeitbereich der Korrelationen über die Intervention erstreckt und nicht in der Kontrollphase zwischen Pre 1 und Pre 2 liegt. Die Korrelationen sind nach den Belastungsphasen geordnet. Parameter welche keine Korrelationen aufwiesen sind nicht aufgeführt.

Tabelle 5: Korrelationen der Differenzen von HR-V und HR-K.
Die Korrelationskoeffizienten errechnen sich aus den Differenzen von Post zu den Mittelwerten aus Pre 1 und Pre 2 der jeweiligen HR-V und HR-K Parameter. (**p<0,05, *p<0,1, #p≥0,1)

	Phase	Δ CCF _{max}	Δ CCF _{lag}
Δ Mean HR [min ⁻¹]	Ruhe	-0,07 #	0,67 **
	30 Watt	-0,44 #	0,69 **
	1. PRBS	-0,18 #	0,69 **
	2. PRBS	-0,44 #	0,57 *
	80 Watt	-0,52 *	0,74 #

4. Ergebnisse

Δ LF [n.u.]	Ruhe	-0,55 *	-0,41 #
	30 Watt	-0,81 **	0 #
	1. PRBS	-0,22 #	0,45 #
	2. PRBS	-0,25 #	0,64 **
	80 Watt	-0,2 #	0,14 #
Δ HF [n.u.]	Ruhe	0,5 #	0,55 *
	30 Watt	0,81 **	0 #
	1. PRBS	0,22 #	-0,45 #
	2. PRBS	0,25	-0,64 **
	80 Watt	0,2 #	-0,14 #

Bei der Berechnung der Korrelationen der Differenzen zwischen der High Frequency und dem CCF_{lag} in der 30-Watt Phase zeigte sich Ausreißer bedingt ein Korrelationskoeffizient von 0. Nach Bereinigung des Ausreißers betrug der Korrelationskoeffizient -0,4. Wird die Korrelation an dieser Stelle nach Pearson berechnet ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,15. Zur weiteren Überprüfung der Korrelationen der Differenzen wurden ebenso Punktdiagramme von Auffälligkeiten angefertigt. Nachfolgend sind die wichtigsten dargestellt.

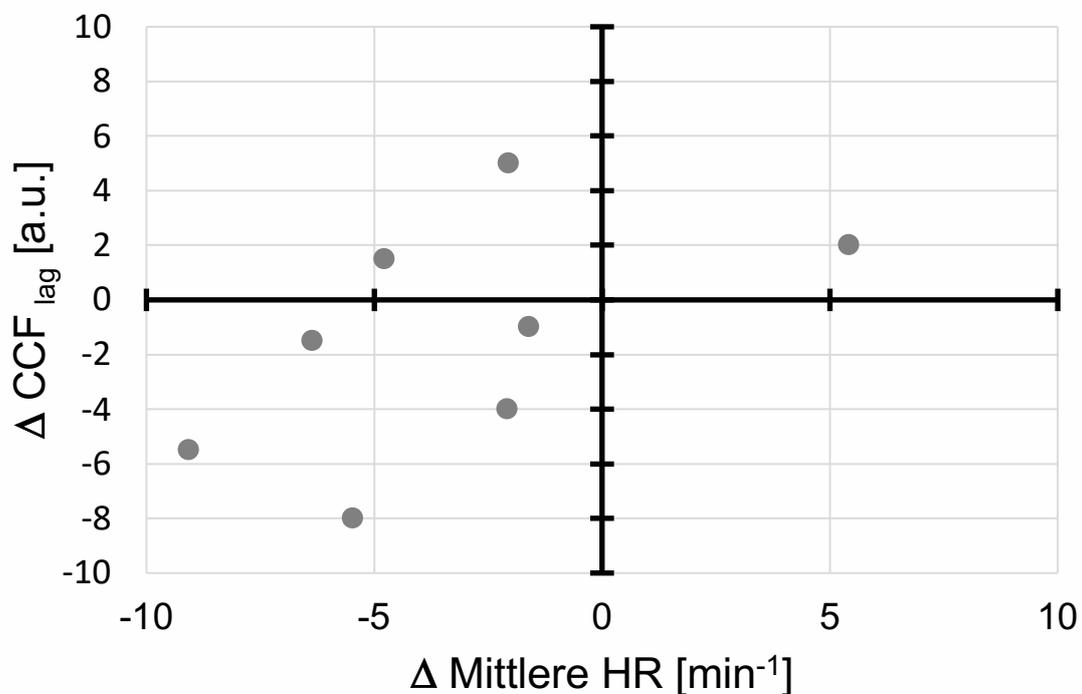


Abbildung 22: Korrelation zwischen der Anspruchsverzögerung und der mittleren Herzfrequenz in der 30 Watt-Phase.

Die Korrelationskoeffizienten errechnen sich aus den Differenzen von Post zu den Mittelwerten aus Pre 1 und Pre 2 der jeweiligen HR-V und HR-K Parameter ($r=0,69$; $p=0,03$)

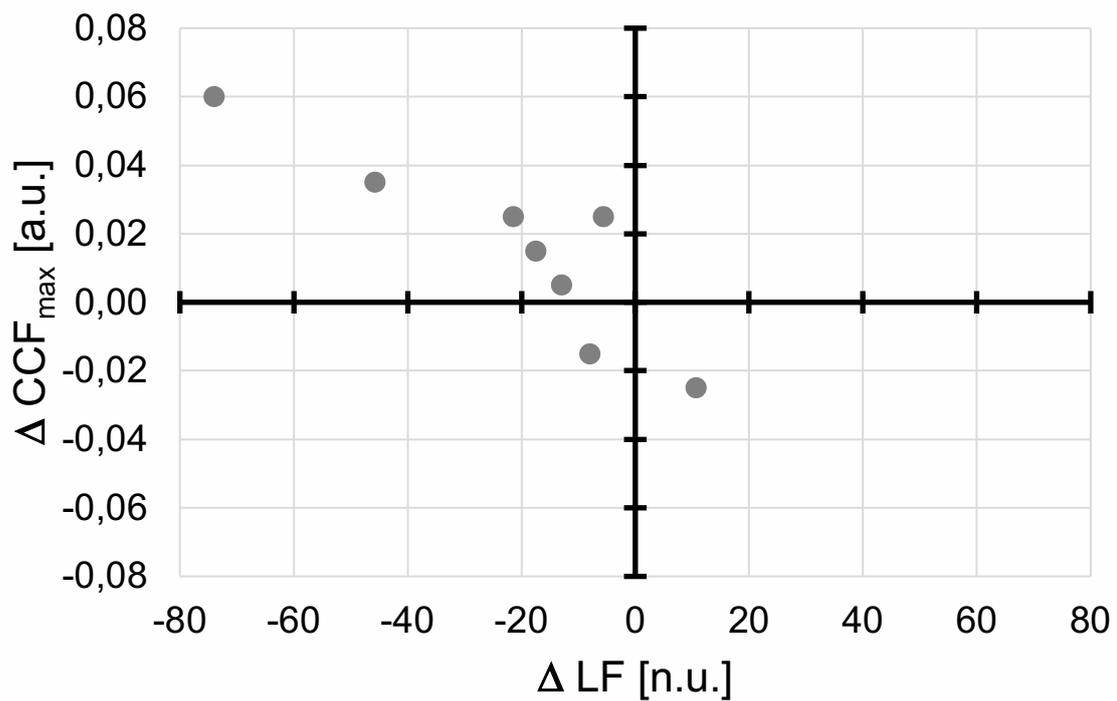


Abbildung 23: Korrelation zwischen der CCF_{max} und der LF n.u. in der 30 Watt-Phase.
Die Korrelationskoeffizienten errechnen sich aus den Differenzen von Post zu den Mittelwerten aus Pre 1 und Pre 2 der jeweiligen HR-V und HR-K Parameter ($r=-0,81$; $p=0,01$)

5. Diskussion

5.1. Rekapitulation

Die HR-V ist ein einfach zu erhebender Parameter, welcher Rückschlüsse auf die Aktivität des ANS, von Parasympathikus und Sympathikus, zulässt. Das ANS ist bei Diabetikern durch die chronische Hyperglykämie geschädigt und schränkt die Modulationsfähigkeit des Herzens ein, was unter anderem durch die diabetische autonome Neuropathie zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Mittels HR-V kann die diabetische autonome Neuropathie erfasst und frühzeitig diagnostiziert werden [72]. Allerdings unterliegt die HR-V einer Vielzahl von Einflussfaktoren sowie Störgrößen und eine große Auswahl an Analyseverfahren erschwert die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse und kann zu Fehlinterpretationen führen. Vor diesem Hintergrund ergab sich die Notwendigkeit einen robusteren und dennoch leicht zu messenden Surrogat Parameter zu entwickeln, der eine bessere Vergleichbarkeit ermöglicht. Vor diesem Hintergrund wurden die Veränderungen der HR-V und der HR-K bei Typ II Diabetikern nach einem moderaten Ausdauertraining erfasst und miteinander korreliert.

5.2. Veränderungen der HR-V

Mit der Studie konnte nachgewiesen werden, dass ein moderates körperliches Ausdauertraining über einen befristeten Zeitraum von 12 Wochen einen insgesamt positiven Effekt auf die HR-V bei älteren, männlichen Typ II Diabetikern zur Folge hat und reiht sich damit in die Resultate vorheriger Studien ein [68-70, 79, 80].

Die Gesamtvariabilität der Zeitbereichsanalyse (SDNN) zeigte eine Verbesserung auf Trendniveau ($p=0,06$), was im Allgemeinen als Zeichen für eine verbesserte kardiovaskuläre Anpassungsreaktion durch das ANS angesehen wird [6, 51, 65, 81]. Die Gesamtvariabilität ist unter Ruhebedingungen am größten und nimmt mit zunehmender Belastungsintensität ab, was mit bisherigen Erfahrungen zur HR-V übereinstimmt [58, 82]. In der ersten pseudo randomisierten binären Sequenz ist die Gesamtvariabilität dagegen ähnlich hoch und zeigt ähnliche Veränderungen wie die HR-V unter Ruhebedingungen. Auch die zweite pseudo randomisierte binäre Sequenz nimmt eine Mittelstellung zwischen der Ruhe- und der 30 Watt-Phase ein. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch die wechselnden Belastungsanforderungen an den Organismus kein stationärer Zustand in den pseudo randomisierten binären Sequenzen herrscht und somit die erhöhte Variabilität bedingt. Die Interpretation der HR-V in diesen Phasen ist damit eingeschränkt und sollte nur unter Vorbehalt erfolgen.

5. Diskussion

Signifikante Veränderungen konnten dagegen bei den Parametern beobachtet werden, welche die sympathische und parasympathische Aktivität abbilden (RMSSD, LF n.u., HF n.u.). Somit konnte auch hier die Annahme bestätigt werden, dass sich das Training auf die Aktivität der einzelnen Komponenten des ANS auswirkt. Die Zunahme der RMSSD und der HF n.u. stehen für eine erhöhte Kurzzeitvariabilität und repräsentieren den Parasympathikus in der Zeitbereichs- und Frequenzanalyse. Da, wie zu Beginn beschrieben, ein hoher parasympathischer Tonus während Ruhe- und Erholungsphasen für ausreichende Reserven spricht, gilt ein hoher Parasympathikotonus als wünschenswert. Eine übermäßige sympathische Aktivierung in Ruhe würde dagegen auf geringere Belastbarkeit hindeuten und den Körper in einen übermäßigen Aktivitätszustand versetzen und gilt damit als ungünstig. Da die LF n.u. allerdings durch die Intervention deutlich verringert werden konnte, spricht dies für einen verringerten Sympathikotonus und für eine verbesserte Anpassungsfähigkeit des Herzens. Das Training hat sich somit auch auf die sympathovagale Balance (LF/HF ratio) ausgewirkt. Diese Veränderung ist statistisch jedoch nicht signifikant, sondern zeigt lediglich eine Tendenz auf Trendniveau. Diese könnte allerdings durch die hohe Standardabweichung des Parameters zu den Testzeitpunkten Pre 1 und Pre 2 bedingt sein. Nach den Angaben der European Task Force nehmen die Werte für das LF/HF Verhältnis einer 5-minütigen Messung der Spektralparameter im Liegen einen Umfang zwischen 1,5 und 2 ein [6]. Dieses Niveau wurde nach der Intervention annähernd erreicht und spricht somit für einen verminderten Sympathikotonus und eine ausgeglichene sympathovagale Balance. Die Rückkehr der Parameter auf Normniveau kann somit als Trend zur Verbesserung gewertet werden. Die Angaben der European Task Force gelten dabei altersübergreifend, da sich die HR-V allerdings altersabhängig verändert, haben Sammito und Böckelmann 2016 ebenfalls Normwerte durch die Erfassung der HR-V von 695 Personen veröffentlicht und nach Geschlecht und Lebensdekaden eingeteilt [81]. Im Vergleich zu diesen Normwerten entspricht das LF/HF Verhältnis der Probanden dem Niveau auf der 5.-50. Perzentile. Dabei muss allerdings angemerkt werden, dass die Erfassung der Normwerte über einen Zeitraum von 24 Stunden mittels mobilen 2-Kanal Holter EKG-Aufzeichnungssystemen während alltäglichen Aktivitäten erfolgte und über diesen Zeitraum gemittelt wurde. Da diverse Parameter allerdings stark von den Umständen und Umwelteinflüssen abhängen, unter welchen sie erhoben wurden, werden diese Angaben kontrovers diskutiert und dienen hier nur dem groben Vergleich [83]. Als unerwartetes Ergebnis ist die geringe Streuung zwischen den Phasen zu T3 zu werten. Der Sympathikus sollte in Belastungsphasen stärker aktiv sein als der Parasympathikus, die sympathovagale Balance sollte sich also zugunsten des Sympathikus verschoben haben. Dieser Effekt ist jedoch weitaus

geringer ausgeprägt als zu Pre 1 und Pre 2. Als mögliche Ursache könnte der Trainingseffekt gelten. Es könnte sein, dass eine Belastung von 80 Watt nach der Trainingsintervention keinen adäquaten Reiz darstellt um die sympathovagale Balance stark zu beeinflussen.

Das Gesamtdichtespektrum (Total power) zeigte entgegen der Erwartungen keine Veränderungen auf Signifikanz- oder Trendniveau. Durch eine Studie von Carter konnte gezeigt werden, dass eine 12-wöchige Trainingsintervention bei ansonsten gesunden Probanden zu einer Zunahme der Total power führte [65]. Auch aufgrund der mathematischen und physiologischen Beziehungen zur Gesamtvariabilität (SDNN) wäre eine Veränderung auf Trendniveau zu erwarten gewesen. Es lässt sich allerdings in der Ruhephase eine Tendenz zur Zunahme erkennen. In allen Belastungsphasen sind die Veränderungen der Total power dagegen gering. Da durch die statistische Berechnung mittels ANOVA (analysis of variance) diese Effekte allerdings miteinbezogen wurden, könnte dies zu dem nicht signifikanten Ergebnis geführt haben. Wie bereits beschrieben sind die Parameter der Frequenzanalyse anfälliger gegenüber Umwelteinflüssen und hängen stärker von der körperlichen Aktivität ab. Eine verringerte Total power während den Belastungsphasen wäre daher, in Analogie zur Veränderung der Gesamtvariabilität (SDNN), zu erwarten gewesen.

Das Ausdauertraining hatte auch einen positiven Effekt auf die Herzfrequenz und zeigte eine Abnahme auf Trendniveau. Die Verringerung des Ruhepulses und der submaximalen Herzfrequenz ist über alle Phasen hinweg ersichtlich. Der Test zur Erfassung der HR-V und HR-K stellte somit für die Probanden postinterventionell eine geringere Belastung dar als zu den Zeitpunkten Pre 1 und Pre 2 und kann somit als Trainingserfolg gewertet werden. Die Belastung durch ein intensives körperliches Training führt zu einer physiologischen Vermehrung und Strukturänderung des Herzmuskels und verbessert so die kardiale Leistungsfähigkeit. Diese Entwicklung zeichnete sich bereits während der Trainingsphase ab, da die Probanden zunehmend mehr Leistung erbringen mussten, um die vorgegebenen Zielfrequenzen zu erreichen. Eine Verringerung des Ruhepulses gilt als protektiv, vor allem Menschen welche regelmäßiges Ausdauertraining betreiben haben einen geringen Ruhepuls, Leistungssportler können eine Herzfrequenz von lediglich 30-45 min^{-1} aufweisen. Dagegen gilt eine hohe Herzfrequenz als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein hoher Ruhepuls kann ein Kofaktor bei der Entstehung des DM sowie bei Adipositas spielen und geht insbesondere bei älteren Menschen mit einer schlechteren Prognose und erhöhter Mortalität einher [84-86].

Die Effekte von beaufsichtigtem Training auf die HR-V bei Diabetikern wurden bereits von Bhagyalakshmi et al. im Jahr 2007 untersucht [70]. Dabei wurden 48 Typ II

Diabetiker in zwei Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe (n=28) unterzog sich einem deutlich längeren Ausdauertraining von insgesamt 9 Monaten, welches täglich 45 min. in Anspruch nahm und eine 5-minütige Aufwärm- sowie eine 10-minütige Abkühlphase beinhaltete. Die verbliebenen Probanden (n=20) dienten als Kontrolle. Die HR-V wurde nach 3, 6 und 9 Monaten durch die Aufzeichnung der Herzfrequenz innerhalb einer Minute mittels EKG erfasst. Während des Tests lagen die Probanden auf dem Rücken und atmeten in einer festen Frequenz von 6 Zyklen pro Minute. Aufgrund der kurzen Messphase war lediglich die Analyse der Zeitbereichsparameter möglich. Mit fortschreitender Interventionsdauer konnte Bhagyalakshmi eine signifikante Zunahme der Gesamtvariabilität (SDNN) in der Trainingsgruppe beobachten. Die Effekte waren bei jüngeren Männern stärker ausgeprägt, die Veränderungen bei Älteren sowie bei Frauen waren dagegen weniger prominent. Damit entsprachen die Ergebnisse durch die Untersuchung mit Diabetikern den Erkenntnissen vorangegangener Studien mit gesunden Probanden [63, 65].

Im Jahr 2010 führte Bhagyalakshmi eine weitere Studie mit Ausdauertrainingsintervention bei Typ II Diabetikern durch. In dieser Studie wurden die Effekte des Trainings auf Diabetiker mit und ohne Hypertonus untersucht. Dabei wurden 105 Probanden in eine Trainingsgruppe (n=55) und eine Kontrollgruppe (n=50) aufgeteilt. In der Trainingsgruppe fanden sich 25 Diabetiker mit und 30 ohne Hypertonus. Auch in der Kontrollgruppe fanden sich 28 Diabetiker mit und 22 ohne Hypertonus. Die Trainingsgruppe wurde 12 Monate lang täglich maximal eine Stunde lang trainiert. Das Training sah eine Aufwärm- und Abkühlphase von jeweils 5 min. vor. Die Erfassung der HR-V erfolgte wie zuvor. Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Zunahme der Gesamtvariabilität (SDNN) nach der Trainingsintervention beobachtet werden. Diese Zunahme war in der Gruppe der Hypertoniker ausgeprägter als bei den nicht-Hypertonikern. In der Kontrollgruppe wurde dagegen keine Veränderung der HR-V detektiert. Es konnte somit wiederholt gezeigt werden, dass körperliches Ausdauertraining einen positiven Effekt auf die HR-V bei Typ II Diabetikern hat und dieser bei Diabetikern mit Hypertonus deutlicher zum Vorschein kam. Bhagyalakshmi vermutet, dass dieser Effekt durch eine Veränderung der sympathovagalen Balance bedingt sein und auf der Zunahme der Parasympathikusaktivität fußt. Aufgrund der Messmethode und der begrenzten Auswahl der HR-V Parameter konnte er diese Vermutung jedoch nicht durch die Ergebnisse seiner Studien stützen. Dennoch konnte er wiederholt zeigen, dass ein Ausdauertraining eine signifikante Zunahme der Gesamtvariabilität zur Folge hat. Die Gesamtvariabilität zeigt dagegen in der hier vorliegenden Arbeit lediglich ein Trendverhalten, was durch die Unterschiede in der Trainingsintensität (tägliches Training vs. 3-maliges Training pro Woche) sowie in der -

dauer (9 bzw. 12 vs. 3 Monate) bedingt sein könnte. Auch der Unterschied des Studienumfangs könnte dazu beigetragen haben, dass der SDNN in dieser Arbeit keine signifikanten Veränderungen aufweist (n=48 vs. n=8).

Auch Sacre et al. untersuchten die Auswirkungen eines kontrollierten Ausdauertrainings auf die autonome Dysfunktion bei Diabetikern [87]. An ihrer Studie nahmen 49 Typ II Diabetiker mit nicht-ischämischer, subklinischer linksventrikulärer Dysfunktion teil und wurden in eine Trainingsgruppe (n=24) und Kontrollgruppe (n=25) eingeteilt. Die Trainingsintervention erfolgte individualisiert nach den Empfehlungen für Typ II Diabetiker mit mehr als 150 min. moderatem Training oder mehr als 90 min. Krafttraining pro Woche über einen Zeitraum von insgesamt 6 Monaten. Das Training wurde von einem akkreditierten Sportphysiologen zweimalig pro Woche für jeweils 75 min. begleitet. Im Gegensatz zu Bhagyalakshmi konnte Sacre die Veränderung der Aktivität der Komponenten des ANS untersuchen, da er sowohl den Zeit- als auch den Frequenzbereich der HR-V analysierte. Die Messung der HR-V erfolgte mittels 5-minütiger Aufzeichnung der Herzfrequenz mit Hilfe eines 3-Kanal-EKGs in Rückenlage nach einer kurzen Ruhephase in liegender Position. Sacre konnte eine signifikante Zunahme der Gesamtvariabilität (SDNN und Total power) in der Interventionsgruppe verzeichnen. Auch hier könnte die unterschiedliche Trainingsdauer zu den unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben. Die Anteile der Kurzzeitvariabilität (RMSSD und HF) waren dagegen nicht signifikant verändert. Somit konnte Sacre im Kontrast zu der hier vorliegenden Untersuchung keinen relevanten Zuwachs der parasympathischen Aktivität feststellen. Ein Grund hierfür könnten das gesündere Probandenkollektiv darstellen. Die Probanden in der Studie von Sacre waren jünger (≥ 40 Lj.) und Diabetiker mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen wurden zu Beginn von der Studie ausgeschlossen.

Eine Veränderung der HR-V nach Trainingsintervention konnte auch Howorka et al. in einer Untersuchung mit Typ II Diabetikern feststellen, welche an unterschiedlichen Schweregraden der kardiovaskulären autonomen Neuropathie erkrankt waren [68]. Die Schweregrade wurden anhand einer Standardreihe von kardiovaskulären Reflextests nach Ewing bestimmt [50]. Anschließend wurden die insgesamt 22 Probanden in drei Kategorien eingeteilt: nicht von einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie betroffen (n=8), leichte kardiovaskuläre autonome Neuropathie (n=8) und schwere kardiovaskuläre autonome Neuropathie (n=6). Wie in der vorliegenden Studie wurden die Probanden von Howorka zweimalig vor der Intervention in einem trainingsfreien Intervall gemessen und konnten sich so selbst als Kontrolle dienen. Das Training erfolgte auf Fahrradergometern bei 65% der maximalen Leistung und fand zweimal wöchentlich für 30 min. über einen Zeitraum von 12 Wochen statt. Die HR-V wurde in

drei verschiedenen Positionen (liegend-stehend-liegend) mittels 3-Kanal EKG gemessen. Es wurden je Position 256 artefaktfreie Herzschläge bestimmt und der Zeit- sowie Frequenzanalyse zugeführt. Um die Verlässlichkeit der Kurzzeitmessung zu erhöhen und selbst kleine intraindividuelle Veränderungen während der Studie detektieren zu können, wurden diese Messungen zusammengefasst. Im trainingsfreien Intervall waren keine Veränderungen in den Gruppen zu beobachten. Postinterventionell konnte eine Zunahme im Leistungsdichtespektrum des LF- und HF-Bandes und damit der Total power bei Probanden ohne und mit milder kardiovaskulären autonomen Neuropathie beobachtet werden. Da das Verhältnis von LF/HF nicht bestimmt wurde, kann allerdings keine Aussage über die Veränderung der sympathovagalen Balance getroffen werden. Auch die Kurzzeitvariabilität (rMSSD) nahm in der Gruppe ohne kardiovaskuläre autonome Neuropathie zu und deutet auf eine erhöhte Parasympathikusaktivität hin. In den verbliebenen Gruppen war sie dagegen nicht verändert. Das Training hatte insgesamt keine Auswirkungen auf die HR-V der Probanden mit schwerer kardiovaskulären autonomen Neuropathie. Howorka konnte somit zeigen, dass die Effekte eines milden Ausdauertrainings bei Diabetikern ohne bzw. mit milder kardiovaskulären autonomen Neuropathie am stärksten ausgeprägt sind, während die HR-V der Probanden mit schwerer kardiovaskulären autonomen Neuropathie nicht auf das Training reagierten. Gründe für diese verringerte Ansprechbarkeit ließ Howorka offen. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Nervenschädigung bei Diabetikern mit schwerer kardiovaskulären autonomen Neuropathie zu weit fortgeschritten ist, als dass sie durch eine kurzzeitige Trainingsintervention verbessert werden könnte. Sollte der positive Effekt des Ausdauertrainings auf die HR-V mit einem verringerten Risiko assoziiert sein, so Howorka, sollten Ausdauertraining und rehabilitative Trainingsprogramme für Diabetiker mit frühen Formen der kardiovaskulären autonomen Neuropathie empfohlen werden. Bis heute stehen allerdings Untersuchungen zu der Frage, ob eine Verbesserung der HR-V bei an diabetischer, beziehungsweise kardiovaskulärer, autonomen Neuropathie erkrankten durch ein Ausdauertraining mit einer verbesserten Prognose einhergeht, aus und kann damit nicht beantwortet werden.

Neben den Effekten des Ausdauertrainings auf die HR-V beobachtete Horworka auch den Effekt des Trainingsentzugs. Dazu wurden die Probanden sechs Wochen nach der Interventionsphase ein weiteres Mal gemessen, zu diesem Zeitpunkt waren die Auswirkungen des Trainings auf die HR-V verschwunden und wieder auf den preinterventionellen Ausgangswert zurückgekehrt. Somit hat ein kurzes moderates Ausdauertraining keinen Langzeiteffekt auf die HR-V. Die Ableitung einer Prognose aufgrund der HR-V sollte also stets im Kontext des aktuellen Trainingszustandes

erfolgen und schränkt den prognostischen Nutzen der HR-V ein. Weitreichende Prognosen auf Grundlage der HR-V scheinen vor diesem Hintergrund eher wenig valide und sollten daher vorsichtig formuliert werden.

Der Vergleich mit vorangegangenen Untersuchungen verdeutlicht, dass hinsichtlich der Methodik zur Erfassung der HR-V zum einen, aber auch in den Analysewegen zum anderen teils große Unterschiede existieren. Auch die Interventionsmethodik unterscheidet sich hinsichtlich der Dauer und Intensität. Dennoch sind die Resultate dieser Studie denen der verglichenen Studien recht ähnlich. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein regelmäßiges moderates körperliches Ausdauertraining bei Typ II Diabetikern zu einer höheren Variabilität führt und diese vor allem durch eine vermehrte parasympathische Aktivität bedingt ist. Die weitere kritische Auseinandersetzung mit der HR-V findet im Abschnitt 5.5. Fazit, Limitationen und Ausblick statt.

5.3. Veränderungen der HR-K

Eine signifikante Veränderung der HR-K konnte in dieser Stichprobe nicht beobachtet werden, die erwartete Verbesserung der Kinetik blieb aus. Zu Beginn der Studie wurde davon ausgegangen, dass ein körperliches Ausdauertraining kardiovaskuläre Regulationsprozesse verbessert und damit auch die Ansprechdauer auf äußere Reize vermindert und zu einer präziseren Anpassungsreaktion führt. Einer der Gründe für das Ausbleiben der erwarteten Resultate könnte die geringe Probandenzahl darstellen. Koschate et al. führte neben den Untersuchungen zur Veränderung von kardiorespiratorischen Kinetiken ebenso Untersuchungen zu Veränderung der HR-K durch und verwendetet dabei dieselbe Stichprobe zuzüglich weiterer Probanden [78]. In der Arbeit von Koschate wurden die Daten von insgesamt 13 Probanden untersucht. Postinterventionell zeigte sich eine signifikante Zunahme der CCF_{max} von $0,25 \pm 0,04$ auf $0,29 \pm 0,06$ ($p=0,007$). Das bedeutet, dass die Probanden nach der Intervention eine schnellere und präzisere Anpassungsreaktion an die wechselnden Belastungsansprüche zeigten, als zu Beginn der Studie. Ein Absinken des CCF_{lag} wurde in der Arbeit von Koschate allerdings ebenso wenig beobachtet. Ein Absinken des CCF_{lag} hätte auf eine schnellere Reaktion des Körpers hingedeutet und könnte somit für eine bessere autonome Rückkopplung sprechen. Da die Herzfrequenz jedoch als eine Reaktion auf die geforderte Leistung anzusehen ist, wird diese immer eine zeitliche Verzögerung aufweisen, der CCF_{lag} muss also einen unteren Grenzwert aufweisen. Ob die hier gewonnenen Daten der an DM erkrankten Probanden allerdings eine schnelle oder eher langsame Kinetik aufweisen, kann nicht beurteilt werden, da keine Normwerte für einen Vergleich existieren. Weisen Personen jedoch einen

vergleichsweise langen Verzug auf, könnte dies für eine autonome Dysregulation sprechen. Aufgrund der Ergebnisse von Koschate et al. ist es sehr wahrscheinlich, dass mit einer höheren Probandenzahl ein stärkerer Effekt auf die HR-K durch die Trainingsintervention hätte nachgewiesen werden können.

Es ist allerdings auch denkbar, dass sich die HR-K durch das Training nicht wesentlich verbessert. Dies wäre insbesondere dann der Fall, wenn die HR-K nicht oder nur geringfügig durch den DM oder Alterungsprozesse in Mitleidenschaft gezogen wären. Ein Ausdauertraining von 12 Wochen könnte einen geringen Effekt auf Personen haben, deren HR-K nicht oder nur unwesentlich vermindert ist, da sich diese wie oben beschrieben nicht unendlich steigern lässt.

Wie bereits in 2.4. beschrieben handelt es sich bei der in dieser Arbeit verwendeten Methode zur Erfassung der HR-K um einen neuen, erstmaligen Ansatz. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten und weitere Erfahrungswerte stehen daher nicht für eine vertiefende Diskussion zur Verfügung.

5.4. Korrelationen zwischen HR-V und HR-K

Korrelationen der Mittelwerte sowie der Differenzen zwischen der HR-V und HR-K traten vor allem sporadisch auf (s. Tbl. 4 u. 5). Die Aussagekraft der berechneten Korrelationen ist vor dem Hintergrund der geringen Probandenzahl allerdings stark eingeschränkt und sollten lediglich als mögliche Tendenzen, ohne mögliche Ableitung zu allgemeinen Aussagen, verstanden werden. In den Punktdiagrammen wird deutlich, dass bereits kleine Ausreißer einen großen Einfluss auf den Korrelationskoeffizienten sowie auf die Signifikanz des Ergebnisses haben.

Eine gewisse Regelmäßigkeit zeichnet sich bei den Korrelationen zwischen der HR-K und der Low- sowie High Frequency der Frequenzanalyse ab. Damit könnte die HR-K gegebenenfalls ebenso wie die HR-V die Aktivität von Sympathikus bzw. Parasympathikus anzeigen. Die Low- und High Frequency korrelieren sowohl im Vergleich der Mittelwerte als auch im Vergleich der Differenzen. Beim Vergleich der Mittelwerte ist die Korrelation am stärksten zwischen der CCF_{max} der 1. PRBS-Phase ausgeprägt (s. Abb. 19), im Vergleich der Differenzen zeichnet sich dagegen die stärkste Korrelation in der 30-Watt Phase ab (s. Abb 23). Eine schnelle Kinetik (also eine hohe CCF_{max} bzw. geringe CCF_{lag}) könnte somit im Zusammenhang mit einer höheren parasympathischen- beziehungsweise geringen sympathischen Aktivität stehen. Die Aktivierung des Sympathikus unter steigender Belastung war aufgrund seiner ergotropen Eigenschaften zu erwarten.

Eine weitere Korrelation könnte zwischen der Herzfrequenz und der Kinetik bestehen (s. Abb. 22). Die Verringerung des Ruhepulses könnte mit einer schnelleren Kinetik assoziiert sein.

5.5. Fazit, Limitationen und Ausblick

5.5.1. Fazit

Ein 12-wöchiges körperliches Ausdauertraining hat insgesamt einen erwartungsgemäß positiven Effekt auf die HR-V älterer, männlicher Typ II Diabetiker. Der Parasympathikotonus konnte gesteigert werden, der Sympathikus hat an Aktivitätsniveau verloren. Somit konnte die sympathovagale Balance zugunsten des Parasympathikus verschoben werden, womit die erste Hypothese dieser Arbeit belegt werden kann.

Die Trainingsintervention hatte dagegen keinen Effekt auf die kardiale Kinetik, somit wurde die zweite Hypothese widerlegt.

Ein Zusammenhang zwischen der HR-V und der HR-K konnte in Teilen beobachtet werden. Die Korrelationen deuten darauf hin, dass eine Erhöhung der HR-V mit einer gesteigerten HR-K assoziiert ist. Somit konnte auch die dritte Hypothese in Teilen bestätigt werden.

5.5.2. Limitationen

Die verwendete Untersuchungsmethode zur Bestimmung der HR-V ermöglicht eine umfassende Untersuchung des ANS und seiner Komponenten. Aufgrund der breiten Analyse der HR-V konnten die Resultate dieser Studie mit denen andere Studien verglichen werden. Die HR-V ist auch bei Diabetikern in Belastungssituationen messbar und Trainingseffekte lassen sich sowohl in den stetigen Belastungsphasen als auch in den pseudo randomisierten binären Sequenzen erkennen. Als methodischer Mangel kann jedoch angesehen werden, dass diesen Phasen aufgrund der ständig wechselnden Belastung kein steady state herrschte und eine Bestimmung der HR-V damit nur unter Vorbehalt erfolgen konnte. Ebenso kann die Verkürzung der 30 und 80 Watt Belastungsphasen auf 180 s kritisch gewertet werden. Zwar lässt sich dadurch der Vorwurf der nicht-Stationarität entkräften, allerdings ist es üblicherweise nicht zulässig, HR-V Parameter miteinander zu vergleichen, die auf unterschiedlicher Messdauer basieren, da die Messdauer einen starken Einfluss auf die Variabilität hat [74]. Im Vordergrund der Untersuchung stand jedoch der Vergleich der postinterventionellen Veränderung unter gleichen Belastungsphasen miteinander und nicht der Vergleich der verschiedenen Belastungsphasen untereinander. Aus diesem Grund ist dieser Einwand nachrangig. Für die Analyse der Spektralparameter ist es

darüber hinaus erforderlich, einen Zeitrahmen von mindestens 5 min. zu wählen, um die verschiedenen Frequenzbänder messen zu können [6, 74]. Dieser Zeitrahmen wurde vorgegeben, um mindestens 256 Herzschläge aufzeichnen zu können. Diese Anzahl an Schlägen ist für die Durchführung der Frequenzanalyse nötig. Aufgrund der schnelleren Herzfrequenz während in den Belastungsphasen, konnte diese Anzahl allerdings problemlos erreicht werden.

Ein wesentlicher Bestandteil einer Studie stellen die Probanden und ihre Charakteristik dar. Im vorliegenden Fall ließen sich trotz wiederholtem Aufrufs lediglich 16 Probanden für die Teilnahme an der Studie finden. Ein Grund für die geringe Teilnehmerzahl könnte die Biopsieentnahme sein, welche aufgrund weiterer Untersuchungen ebenso Teil der Studie war. Eine invasive Maßnahme wird von vielen Menschen trotz Aufwandsentschädigungen als abschreckend empfunden und könnte in Einzelfällen die Teilnahme an der Studie verhindert haben. Mehrere Probanden konnten aufgrund körperlicher Einschränkungen den Test zur Erfassung der HR-V nicht vollständig absolvieren. Um die Eignung der Probanden zu überprüfen, hätte zuvor ein Eignungstest durchgeführt werden können. Auf diese Weise hätte sich die Anzahl der Teilnehmer eventuell erhöht. Umstritten ist auch die Messung der HR-V bei Probanden, welche kreislaufwirksame Medikamente erhalten haben. Diverse Mittel lassen sich kurzzeitig absetzen, bei beispielsweise Betablockern ist dies jedoch nicht möglich, weshalb die Probanden ihre Medikamente weiterhin eingenommen haben. Die Studie sah vor, eine ältere und erkrankte Probandenklientel zu untersuchen. Es kann daher nicht als methodischer Fehler gewertet werden, Personen, welche Medikamente einnehmen müssen, in die Studie mit einzuschließen. Darüber hinaus wurde die bestehende Medikation über den Interventionszeitraum unverändert beibehalten.

Generell sollte der Wert einer HR-V Messung eher kritisch gesehen werden. Es existieren derzeit keine verbindlichen Standards zur Erhebung und auch keine verlässlichen Normwertetabellen, mit deren Hilfe die Beurteilung der HR-V präzise und zuverlässig erfolgen könnte. Die Reproduzierbarkeit ist aufgrund mannigfaltiger, schlecht zu kontrollierender Einflussfaktoren gering und der Aussagegehalt, insbesondere der für den klinisch-diagnostischen Einsatz bedeutsamen Kurzzeitanalysen, ist zweifelhaft [88]. Ist ein Patient beispielsweise aufgeregt oder gestresst, hat dies einen enormen Einfluss auf die Variabilität und die Brauchbarkeit des Testergebnisses ist beeinträchtigt. Um diese Einflüsse so weit wie möglich zu unterbinden wurde die Taktatmung eingeführt. Unter einer vorgegebenen Anzahl von Atemzügen (6/min.) wird die HR-V unter Ruhebedingungen aufgezeichnet. Unter diesen Bedingungen ist die Variabilität sehr hoch und kann mit den Werten vorheriger

Messungen oder denen anderer Personen verglichen werden [89, 90]. Ob die gesteigerte Variabilität unter der Taktatmung allerdings vorwiegend durch parasympathische Einflüsse bedingt ist, oder das Resultat eines komplexen Zusammenspiels von kardiovaskulären, respiratorischen und hormonellen Anteilen (beispielsweise durch das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, RAAS [76]) darstellt, ist Gegenstand aktueller Fragestellungen und sollte daher bei der Beurteilung der HR-V berücksichtigt werden.

Ein weiterer Versuch, die Zuverlässigkeit des Parameters zu erhöhen, besteht darin Mehrfachmessungen durchzuführen und das arithmetische Mittel zu bilden. Mit Hilfe der Durchschnittswerte können Höchst- und Tiefwerte besser aufgefangen werden. Aber auch bei Mehrfachmessungen muss auf Einflussgrößen wie beispielsweise die zirkadiane Herzfrequenzrhythmik geachtet werden.

Insgesamt ist die Erforschung der HR-V noch lückenhaft und bedarf weiterer Untersuchungen. Aufgrund der lückenhaften Erkenntnisse über die HR-V und den geringen Erfahrungsschatz bezüglich der diabetischen autonomen Neuropathie ist es fraglich, ob die HR-V tatsächlich ein Urteil über das neuronale Schädigungsmaß zulässt. Aus klinischer Sicht muss angezweifelt werden, ob ein 12-wöchiges Ausdauertraining zum einen ein ausreichendes Interventionsmaß darstellt, um die Funktion der autonomen Nervenfasern wiederherzustellen und zum anderen ist zu hinterfragen, ob die HR-V überhaupt dazu geeignet ist, das neuronale Schädigungsmaß zu beurteilen.

5.5.3. Ausblick

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs ($n=16$) und einer hohen Anzahl an Studienausscheidern ($n=8$) sind Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit nicht möglich und die Aussagekraft der Resultate sollte in diesem Kontext unter Vorbehalt erfolgen. Es konnten jedoch vielversprechenden Tendenzen beobachtet werden, welche mit einer größeren Patientenkohorte überprüft werden sollten. Insbesondere der Zusammenhang zwischen dem HF- und LF-Bandes der HR-V-Frequenzanalyse und der HR-K sollte genauer untersucht werden, da diese Parameter scheinbar in Wechselwirkung miteinander stehen. Um die Effekte des Trainings auf die HR-V und HR-K zu verdeutlichen, könnte die Interventionsdauer verlängert oder das Training intensiviert werden. Mittels Zwischenmessungen könnte auch überprüft werden, ab welchem Trainingsstand es zu signifikanten Veränderungen der HR-V bzw. HR-K kommt. Aufgrund der hohen Schwankungsbreite der HR-V Parameter, sollten zu deren Erfassung im Allgemeinen Mehrfachmessungen zu den einzelnen Messzeitpunkten durchgeführt werden, um die Reliabilität des Parameters zu erhöhen.

Generell wäre es für zukünftige Untersuchungen der HR-V hilfreich, standardisierte Methoden zur Erfassung und der weiteren Analyse anwenden zu können. Um standardisierte Methoden zu entwickeln, müssten die HR-V Parameter allerdings zunächst weiter erforscht werden, um die Gütekriterien der HR-V zu verbessern. Die Gültigkeit der HR-V, also ob eine Ableitung auf physiologische Prozesse aufgrund der errechneten Werte erfolgen kann, ist derzeit zweifelhaft und sollte umfangreich untersucht werden. Mithilfe standardisierter Messmethoden könnten auch umfangreiche Messungen durchgeführt werden, um Normwerte zu erheben. Der Vergleich von Messergebnissen mit Normwerten könnte die Einordnung und Beurteilung der HR-V erheblich erleichtern.

Weitere Ausdauertrainingsinterventionsstudien zur Erforschung der Veränderungen von HR-V und HR-K bei Diabetikern könnten, ähnlich wie bei Howorka et al., in Gruppen mit verschiedenen Schweregraden der diabetischen autonomen Neuropathie erfolgen. Somit könnte überprüft werden, in welchem Umfang die HR-V und die HR-K von dem Schweregrad der diabetischen autonomen Neuropathie beeinflusst werden.

Von großem klinischen Interesse könnte ebenso eine prospektive Studie sein, bei welcher der prognostische Nutzen der HR-V bei Diabetikern überprüft wird und inwieweit sich ein HR-V und HR-K verbesserndes Ausdauertraining auf die Mortalität und Morbidität auswirkt.

6. Zusammenfassung

Der DM ist eine schwerwiegende Erkrankung deren weltweite Prävalenz weiterhin steigt und eine enorme Belastung für die Gesellschaft zum einen und für das Individuum zum anderen darstellt. Die Erkrankung ist häufig durch einen ungesunden Lebensstil bedingt und ist mit weiteren Erkrankungen wie Adipositas und Hypertonie assoziiert. Neben der Erkrankung selbst können zahlreiche Komplikationen auftreten, welche ihrerseits als eigene Entitäten erfasst werden. Eine dieser diabetischen Komplikationen ist die diabetische autonome Neuropathie, welche sich durch die Schädigung von neuronalen Strukturen auszeichnet und sich auf das ANS auswirkt. Dadurch wird auch der komplexe kardiovaskuläre Regelkreis in Mitleidenschaft gezogen und es entsteht das Krankheitsbild der kardiovaskulären autonomen Neuropathie. Diese Erkrankung kann unter anderem mittels HR-V Analyse diagnostiziert werden. Das kardiovaskuläre System eines betroffenen Diabetikers weist eine verminderte Aktivität auf und bedingt eine herabgesetzte Variabilität der Herzschläge. Unter Verwendung eines EKGs lässt sich die Herzfrequenz aufzeichnen und somit auch die HR-V bestimmen. Mithilfe der HR-V kann die Variabilität des Herzschlages quantifiziert werden und diverse Analysemethoden lassen Rückschlüsse

6. Zusammenfassung

auf die Aktivität einzelner Komponenten des ANS wie Sympathikus und Parasympathikus zu. Ziel der Arbeit war es, die Veränderungen der HR-V bei körperlich inaktiven, älteren männlichen Typ II Diabetikern durch ein 12-wöchiges körperliches Ausdauertraining zu untersuchen. Darüber hinaus wurde ebenso ein neuartiger Parameter, die HR-K und ihre Veränderungen durch das Training untersucht. Mithilfe eines speziellen Belastungsprotokolls, welches sich durch pseudo randomisierte binäre Sequenzen auszeichnet, kann die Geschwindigkeit bestimmt werden, mit welcher der Organismus in der Lage ist, sich auf ändernde Belastungsumstände einzustellen. Da auch dieser Parameter aus der Analyse der Herzfrequenz resultiert, könnte auch er Rückschlüsse auf die Funktionalität des ANS ermöglichen. Aus diesem Grund wurden die Korrelationen zwischen den beiden Parametern untersucht, um mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Die Bestimmung der HR-V und HR-K erfolgte durch einen 30-minütigen Belastungstest an zwei Messpunkten vor der Intervention und an einem Zeitpunkt danach. Auf diese Weise konnte die Probandenkohorte sich selbst als Kontrolle dienen. Das moderate Ausdauertraining wurde dreimal wöchentlich von professionellen Trainern begleitet und über den gesamten Zeitraum dem individuell wachsenden Leistungsniveau angepasst. Auf Grundlage vorangegangener Untersuchungen wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Ausdauertraining eine Zunahme der Variabilität zur Folge hat und dass sich die sympathovagale Balance zugunsten des Parasympathikus verschiebt. Ebenso wurde vermutet, dass sich die HR-K durch das Training steigern lässt und dass die HR-V und die HR-K miteinander in Wechselbeziehung stehen.

Durch die Interventionsstudie konnte bestätigt werden, dass sich die HR-V durch ein moderates Ausdauertraining bei Typ II Diabetikern verbessern lässt. Die Gesamtvariabilität zeigte eine Zunahme auf Trendniveau und die Kurzzeitvariabilität konnte signifikant gesteigert werden. Durch eine Zunahme der parasympathischen- und eine Abnahme der sympathischen Aktivität, konnte die sympathovagale Balance zugunsten des Parasympathikus verlagert werden. Zusätzlich konnte die Herzfrequenz gesenkt werden, das Training hatte somit einen positiven Effekt auf die Gesundheit der Probanden. Keinen Effekt hatte das Ausdauertraining dagegen auf die HR-K; die erwartete Verbesserung blieb damit aus. Allerdings konnten diverse Zusammenhänge zwischen der HR-V und der HR-K aufgezeigt werden. Ein schnelle HR-K ist mit einem hohen Parasympathikotonus, einem geringen Sympathikotonus und einer niedrigen Herzfrequenz assoziiert. Da die Probandenanzahl (n=8) allerdings zu gering ist, um allgemein gültige Aussagen zu treffen, sollten die beschriebenen Resultate mit einer größeren Studie überprüft werden. Ob die in dieser Studie beobachteten Verbesserungen der HR-V auf die Erholung der autonomen Nervenfasern und damit

6. Zusammenfassung

auf eine bessere Modulationsfähigkeit des ANS zurückzuführen sind, oder auf anderen Ursachen beruhen, ist weiterhin fraglich und sollte ebenso in zukünftigen Untersuchungen überprüft werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Orth, H., *Die antiken Diabetes-Synonyme und ihre Wortgeschichte*. Vol. 51. 1964: Janus.
2. Wassermann, h., *Insulin. Der Kampf um eine Entdeckung*. 1991: Ullstein 1991.
3. *IDF Diabetes Atlas (7. Edition)*. International diabetes Federation, 2015.
4. Organisation, W.h., *Global Report on Diabetes*. 2016: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
5. Gries, A. and D. Ziegler, *Serie ñ Diabetische Neuropathie: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung*. Dtsch Arztebl International, 1996. **93**(11): p. 680-.
6. NASoPaE, E.S.o.C.a., *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 1043-65.
7. (DDG), D.D.-H.u.D.D.G., *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016*. 2015.
8. B.-M. Kurth, R.-K.-I., Berlin, *Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS)*. Bundesgesundheitsblatt, 2012. **55**: p. 980-90.
9. Ley, S.H., et al., *Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics*. Am J Public Health, 2016. **106**(9): p. 1624-30.
10. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen and M.F. (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung*. 2013, zuletzt geändert: April 2014.
11. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
12. Orchard, T.J., et al., *The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial*. Ann Intern Med, 2005. **142**(8): p. 611-9.
13. W. Kerner, J.B. *Diabetologie und Stoffwechsel*. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Dezember 2014. **9. Jahrgang**, S. 95-228.
14. Association, A.d. *Classification and diagnosis of diabetes*. Standards of medical care in Diabetes - 2016, 2016. **39 (Suppl. 1)**, S13–S22.
15. Tesfaye, S., et al., *Vascular risk factors and diabetic neuropathy*. N Engl J Med, 2005. **352**(4): p. 341-50.
16. Pasnoor, M., et al., *DIABETIC NEUROPATHY PART 1: OVERVIEW AND SYMMETRIC PHENOTYPES*. Neurol Clin, 2013. **31**(2): p. 425-45.
17. Dyck, P.J., et al., *Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1479-86.
18. Dimitropoulos, G., A.A. Tahrani, and M.J. Stevens, *Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus*. World J Diabetes, 2014. **5**(1): p. 17-39.
19. John, R., *Cases of diabetes mellitus*. London: Dilly, 1798.
20. Rundles, R.W., *Diabetic Neuropathy*. Bull N Y Acad Med, 1950. **26**(9): p. 598-616.
21. Benbow, S.J., M.E. Wallymahmed, and I.A. MacFarlane, *Diabetic peripheral neuropathy and quality of life*. Qjm, 1998. **91**(11): p. 733-7.
22. Tesfaye, S., et al., *Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments*. Diabetes Care, 2010. **33**(10): p. 2285-93.

7. Literaturverzeichnis

23. Dyck, P.J., et al., *Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes*. Diabetes Care, 2006. **29**(10): p. 2282-8.
24. Akinci, A., et al., *Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time- and frequency-domain methods*. Pediatr Cardiol, 1993. **14**(3): p. 140-6.
25. Grisold, A., B.C. Callaghan, and E.L. Feldman, *Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit?* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017.
26. Pradeepa, R., et al., *Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy in an urban south Indian population: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55)*. Diabet Med, 2008. **25**(4): p. 407-12.
27. Thomas, P.K., *Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy*. Diabetes, 1997. **46 Suppl 2**: p. S54-7.
28. Tabatabaei-Malazy, O., et al., *The Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Related Factors*. Iran J Public Health, 2011. **40**(3): p. 55-62.
29. Tesfaye, S., et al., *Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study*. Diabetologia, 1996. **39**(11): p. 1377-1384.
30. Bundesärztekammer (BÄK), k.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachangestellten (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung*, P.f.n. Versorgungsleitlinien, Editor. 2011.
31. Mittlmeier, T. and P. Haar, *Der infizierte diabetische Fuß*. Der Unfallchirurg, 2011. **114**(3): p. 227-235.
32. Heller, G., C. Gunster, and E. Swart, *[The frequency of lower limb amputations in Germany]*. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(28-29): p. 1689-90.
33. Morbach S, M.E., Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. , *Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2009. **4**(5): p. 301-325.
34. Wienbeck, M., et al., *Serie: Diabetische Neuropathie ñ Die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes*. Dtsch Arztebl International, 1996. **93**(27): p. 1831-.
35. Claus, D., et al., *Serie: Diabetische Neuropathie ñ Klinik, Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen Neuropathie*. Dtsch Arztebl International, 1996. **93**(19): p. 1262-.
36. Monteiro, L.M., et al., *Restoring heart function and electrical integrity: closing the circuit*. NPJ Regenerative Medicine, 2017. **2**: p. 9.
37. Karki, D.B., et al., *Prevalence of Sensory Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Duration of Disease*. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2016. **14**(54): p. 120-124.
38. Chessa, M., et al., *Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children*. Herz, 2002. **27**(8): p. 785-90.
39. Ziegler, D., *Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment*. Diabetes Metab. Rev., 1994. **10**: p. 339-383.
40. Ziegler, D. and F. Gries, *Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie*. Diabet Stoffw, 1994. **3**: p. 22-31.
41. O'Brien, I.A., J.P. McFadden, and R.J.M. Corrall, *The Influence of Autonomic Neuropathy on Mortality in Insulin-dependent Diabetes*. QJM: An International Journal of Medicine, 1991. **79**(3): p. 495-502.
42. Rathmann, W., et al., *Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy*. Diabet Med, 1993. **10**(9): p. 820-4.
43. Schwartz, P.J. and H.L. Stone, *The role of autonomic nervous system in sudden coronary death*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1982. **382**(1): p. 162-180.

7. Literaturverzeichnis

44. Ewing, D.J., et al., *Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients*. *Diabetologia*, 1991. **34**(3): p. 182-5.
45. Töyry, J.P., et al., *Autonomic Neuropathy Predicts the Development of Stroke in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Stroke*, 1996. **27**(8): p. 1316-1318.
46. Lishner, M., et al., *Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus*. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 1987. **19**(2): p. 119-125.
47. Vinik, A.I., et al., *Diabetic autonomic neuropathy*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(5): p. 1553-79.
48. Ramshur, J. *IBI Extraction*. 2015 [cited 2017 30.03.]; Available from: <https://github.com/jramshur/HRVAS/wiki/IBI-Extraction>.
49. Mück-Weymann, M., *Die Variabilität der Herzschlagfolge-Ein globaler Indikator für Adaptivität in bio-psycho-sozialen Funktionskreisen*. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation*, 2002. **60**: p. 324-330.
50. Ewing, D.J., et al., *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*. *Diabetes Care*, 1985. **8**(5): p. 491-8.
51. Hottenrott, K., *Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport*. 2002, Herzfrequenzvariabilität im Sport - Prävention, Rehabilitation und Training. Hamburg: Czwalina.
52. Zulfiqar, U., et al., *Relation of High Heart Rate Variability to Healthy Longevity*. *The American Journal of Cardiology*, 2010. **105**(8): p. 1181-1185.
53. Anninos, P., et al., *Neonatal magnetocardiography and Fourier spectral analysis*. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2001. **28**(4): p. 249-52.
54. Lutfi, M.F., *Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on short-term heart rate variability*. *Lung India*, 2012. **29**(3): p. 254-8.
55. Barnaby, D., et al., *Heart rate variability in emergency department patients with sepsis*. *Acad Emerg Med*, 2002. **9**(7): p. 661-70.
56. Kemp, A.H., et al., *Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis*. *Biological Psychiatry*, 2010. **67**(11): p. 1067-1074.
57. Kleiger, R.E., et al., *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction*. *The American Journal of Cardiology*, 1987. **59**(4): p. 256-262.
58. Kuno Hottenrott, O.H., Hans Dieter Esperer, *Herzratenvariabilität und Sport*. *Heart Vessels*, 2006. **19**(1): p. 19-22.
59. Aubert, A.E., B. Seps, and F. Beckers, *Heart rate variability in athletes*. *Sports Med*, 2003. **33**(12): p. 889-919.
60. Plews, D.J., et al., *Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring*. *Sports Med*, 2013. **43**(9): p. 773-81.
61. Makivić, B., M. Djordjević Nikić, and M.S. Willis, *Heart rate variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities*. *Journal of Exercise Physiologyonline*, 2013. **16**(3): p. 100-109.
62. Bellenger, C.R., et al., *The effect of functional overreaching on parameters of autonomic heart rate regulation*. *Eur J Appl Physiol*, 2017. **117**(3): p. 541-550.
63. Schuit, A.J., et al., *Exercise training and heart rate variability in older people*. *Med Sci Sports Exerc*, 1999. **31**(6): p. 816-21.
64. Stein, P.K., et al., *Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults*. *Age Ageing*, 2009. **38**(2): p. 212-8.
65. Carter, J.B., E.W. Banister, and A.P. Blaber, *The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training*. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. **35**(8): p. 1333-40.
66. Stein, P.K., et al., *Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults*. *Am Heart J*, 1999. **138**(3 Pt 1): p. 567-76.

7. Literaturverzeichnis

67. Tang, Z.H., et al., *Bayesian estimation of cardiovascular autonomic neuropathy diagnostic test based on short-term heart rate variability without a gold standard*. *BMJ Open*, 2014. **4**(9): p. e005096.
68. Howorka, K., et al., *Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy*. *Cardiovasc Res*, 1997. **34**(1): p. 206-14.
69. Bhagyalakshmi, S., et al., *Increase in the heart rate variability with deep breathing in diabetic patients after 12-month exercise training*. *Tohoku J Exp Med*, 2010. **220**(2): p. 107-13.
70. Bhagyalakshmi, S., et al., *Effect of supervised integrated exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus*. *Kardiol Pol*, 2007. **65**(4): p. 363-8; discussion 369.
71. Thayer, J.F., S.S. Yamamoto, and J.F. Brosschot, *The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors*. *International Journal of Cardiology*, 2010. **141**(2): p. 122-131.
72. Arroyo-Carmona, R.E., et al., *Heart Rate Variability as Early Biomarker for the Evaluation of Diabetes Mellitus Progress*. *J Diabetes Res*, 2016. **2016**: p. 8483537.
73. Bartels, R., et al., *Heart rate recovery fast-to-slow phase transition: Influence of physical fitness and exercise intensity*. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2017.
74. Böckelmann, S.S.I. *Analyse der Herzfrequenzvariabilität - Mathematische Basis und praktische Anwendung*. 2014. S. 76-84.
75. Tarvainen, M.P., et al., *Kubios HRV — A Software for Advanced Heart Rate Variability Analysis*, in *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering: ECIFMBE 2008 23–27 November 2008 Antwerp, Belgium*, J. Vander Sloten, et al., Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1022-1025.
76. Akselrod, S., et al., *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. *Science*, 1981. **213**(4504): p. 220-2.
77. Drescher, U., *Entwicklung und Anwendung eines nicht-invasiven Verfahrens zur Abschätzung der muskulären Sauerstoffaufnahmekinetik im aeroben Belastungsbereich*, in *Institut für Physiologie und Anatomie 2012*, Deutsche Sporthochschule Köln.
78. Koschate, J., et al., *Faster heart rate and muscular oxygen uptake kinetics in type 2 diabetes patients following endurance training*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016. **41**(11): p. 1146-1154.
79. Pagkalos, M., et al., *Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy*. *Br J Sports Med*, 2008. **42**(1): p. 47-54.
80. Figueroa, A., et al., *Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes*. *Eur J Appl Physiol*, 2007. **100**(4): p. 437-44.
81. Sammito, S. and I. Bockelmann, *Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures*. *Heart Rhythm*, 2016. **13**(6): p. 1309-16.
82. Arai, Y., et al., *Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise*. *Am J Physiol*, 1989. **256**(1 Pt 2): p. H132-41.
83. Bauer, A., et al., *Reference values of heart rate variability*. *Heart Rhythm*, 2016.
84. Palatini, P., et al., *High heart rate: A risk factor for cardiovascular death in elderly men*. *Archives of Internal Medicine*, 1999. **159**(6): p. 585-592.
85. Nauman, J., et al., *Combined effect of resting heart rate and physical activity on ischaemic heart disease: mortality follow-up in a population study (the HUNT study, Norway)*. *J Epidemiol Community Health*, 2010. **64**(2): p. 175-81.
86. Shigetoh, Y., et al., *Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population*. *Am J Hypertens*, 2009. **22**(2): p. 151-5.

-
87. Sacre, J.W., et al., *A six-month exercise intervention in subclinical diabetic heart disease: effects on exercise capacity, autonomic and myocardial function*. Metabolism, 2014. **63**(9): p. 1104-14.
 88. Pinna, G.D., et al., *Heart rate variability measures: a fresh look at reliability*. Clin Sci (Lond), 2007. **113**(3): p. 131-40.
 89. Weippert, M., et al., *Effects of breathing patterns and light exercise on linear and nonlinear heart rate variability*. Appl Physiol Nutr Metab, 2015. **40**(8): p. 762-8.
 90. Ginsburg, P., et al., *Reproducibility of heart rate variability during rest, paced breathing and light-to-moderate intense exercise in patients one month after stroke*. Eur Neurol, 2011. **66**(2): p. 117-22.

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 16.06.2017 einvernehmlich mit der Zustimmung aller beteiligten Personen in Form einer Posterpräsentation auf dem 44. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation (DGPR) vorgestellt.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des Reizeitungssystems am Herzen.	- 14 -
Abbildung 2:	Herzfrequenzvariabilität.	- 18 -
Abbildung 3:	Vom EKG-Signal zur HR-V.	- 19 -
Abbildung 4:	Einflussfaktoren auf die HR-V.	- 20 -
Abbildung 5:	Der Cardiac Stress Table von Lode.	- 27 -
Abbildung 6:	Das Testprotokoll mit seinen wechselnden Belastungsstufen.	- 28 -
Abbildung 7:	Frequenzbereichsanalyse.	- 31 -
Abbildung 8:	Belastungsprotokoll mit Herzfrequenz.	- 33 -
Abbildung 9:	Auto- und Kreuzkorrelationsfunktion im Vergleich.	- 34 -
Abbildung 10:	Bestimmung der von CCF_{max} und CCF_{lag}	- 34 -
Abbildung 11:	Veränderung der Gesamtvariabilität.	- 36 -
Abbildung 12:	Veränderung der Herzfrequenz.	- 37 -
Abbildung 13:	Veränderung der Kurzzeitvariabilität.	- 38 -
Abbildung 14:	Veränderung des Gesamtdichtespektrums.	- 39 -
Abbildung 15:	Veränderung der sympathischen Aktivität.	- 40 -
Abbildung 16:	Veränderung der parasympathischen Aktivität.	- 40 -
Abbildung 17:	Veränderung der Sympathovagalen-Balance.	- 41 -
Abbildung 18:	Veränderung der CCF_{max}	- 42 -
Abbildung 19:	Veränderung des CCF_{lag}	- 42 -
Abbildung 20:	Korrelation der Mittelwerte der SDNN und der CCF_{lag} in der 30 Watt Phase.	- 44 -
Abbildung 21:	Korrelation der Mittelwerte der LF und CCF_{max} in der 1. PRBS-Phase.	- 45 -
Abbildung 22:	Korrelation zwischen der Ansprechverzögerung und der mittleren Herzfrequenz in der 30 Watt-Phase.	- 46 -
Abbildung 23:	Korrelation zwischen der CCF_{max} und der LF n.u. in der 30 Watt-Phase.	- 47 -

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung der klinischen Charakteristika.	- 25 -
Tabelle 2:	Zielvorgaben für das Training im Vergleich zur tatsächlich erbrachten Leistung.	- 29 -
Tabelle 3:	Übersicht aller verwendeten HR-V Parameter.	- 32 -
Tabelle 4:	Korrelationen der Mittelwerte von HR-V und HR-K.	- 43 -
Tabelle 5:	Korrelationen der Differenzen von HR-V und HR-K.	- 45 -

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Bastian Retterath
Geburtstag und Geburtsort	10. November 1989, Köln
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Adresse	Rupprechtstraße 5 50937 Köln
Telefon	01575-9118117
Email	bastianretterath@gmx.de
Vater:	Georg Berger, geb. Retterath, verheiratet
Mutter:	Sabine Hockwin, verheiratet

Ausbildung

2010-2016	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
11/2016	M3 Examen, Universität zu Köln (Durchschnittsnote 2,0)
10/2015	M2 Examen, Universität zu Köln (Durchschnittsnote 2,0)
04/2012	Physikum, Universität zu Köln (Durchschnittsnote 2,88)
06/2009	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife (Durchschnittsnote 1,5)
2006-2009	Besuch der Sekundarstufe II am J.G. Herder Gymnasium, Köln
2000-2006	Besuch der Sekundarstufe I an der J. Bendel-Realschule, Köln
1996-2000	Besuch der katholischen Grundschule Thurner Straße, Köln

Praktische Ausbildung

Praktisches Jahr Pädiatrie, Städt. Krankenhaus Kiel, Kiel 06-10/16

Praktisches Jahr Chirurgie, Kantonsspital, Schwyz, Schweiz 03-06/16

Praktisches Jahr Innere Medizin, Städt. Klinikum Neuperlach, München 11/15-03/16

Famulatur Allgemeinmedizin, Praxis A. Ostermann-Myrau, 02/2014

Famulatur Innere Medizin, Klinikum Friedrichshafen, 09/13

Famulatur Anästhesie und Intensivmedizin, St. Antonius Krankenhaus Köln, 03/2013

Famulatur Orthopädie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, 02/13

Famulatur Radiologie, Universitätsklinikum Köln, 09/12

Famulatur Urologie, Universitätsklinikum Köln, 08/12

Köln, 15.01.2018

