

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. H. Scheld

Regulation von T-Zell- und Monozyten-Subpopulationen unter
spiroergometrischer Belastung bei 40- bis 70-jährigen herzgesunden
Probanden

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von: Bettina Wernze, geborene Büse

aus Essen

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr.H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. H. H. Scheld
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Berendes

Tag der mündlichen Prüfung: 04.08.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Scheld

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Scheld

Koreferent/in: Univ.-Prof. Dr. med. E. Berendes

Zusammenfassung

Regulation von Lymphozyten- und Monozyten-Subpopulationen unter
spiroergometrischer Belastung bei 40- bis 70-jährigen herzgesunden

Probanden

Bettina Wernze

In den letzten Jahren wird die Rolle des immunologischen Systems bei Herzinsuffizienz intensiver erforscht. Neben der Aktivierung des Neuroendokriniums und dessen Auswirkungen auf die kardiale Funktion, weisen neuere Forschungsergebnisse auf den Einfluss des zellulären Immunsystems durch die neurohumorale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz hin.

Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit Lymphozyten- und Monozyten-Subpopulationen und deren Aktivierung durch Noradrenalin, Adrenalin und das atriale-natriuretische Peptid unter spiroergometrischer Belastung bei 30 herzgesunden 40-70-jährigen Frauen und Männern. Ziel dieser Untersuchung ist die Erstellung von Referenzwerten zur Evaluation herzkranker Patienten vor und nach Herztransplantation.

Normalwerte in Ruhe [μ l] :

CD3	CD4	CD8	CD19	CD16/56	CD45RO	CD3/25	CD4/25	CD4/45RO	CD14/71	CD14/HLADR
1173	767	328	207	172	482	18%	24%	65%	3%	92%

Hauptergebnis der Studie ist, dass die Zahl der Lymphozyten- und der Monozyten-Subpopulationen unter Belastung ansteigt und nach 10-minütiger Ruhephase ein Abfall der Zellzahlen annähernd auf das Ausgangsniveau vor Belastung zu verzeichnen ist. Der Anstieg der Zellzahlen unter Belastung korreliert mit der β -Rezeptordichte der einzelnen Immunzellen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG	1
1.2 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELE DER ARBEIT	2
2 GRUNDLAGEN	3
2.1 HERZINSUFFIZIENZ	3
2.2 T-ZELL-UND MONOZYTEN-SUBPOPULATION UND B-ZELLEN	3
2.2.1 CD	4
2.2.2 CD 3/4 und CD 3/8-positive T-Lymphozyten	5
2.2.3 CD 19-positive Lymphozyten	6
2.2.4 CD 16 - und 56 - positive Lymphozyten	6
2.2.5 CD 3/25 - positive und CD 4/25 - positive Lymphozyten	7
2.2.6 CD 3 - positive/HLA-DR Lymphozyten	7
2.2.7 CD 4/45RO - positive Lymphozyten	8
2.2.8 CD 14/71 - positive und CD 14/HLA-DR - positive Monozyten	8
2.3 SYMPATHISCHES NERVENSYSTEM	9
2.3.1 Neurohormone: Noradrenalin und Adrenalin	9
2.3.2 Atrial-natriuretisches Peptid	10
2.4 SPIROERGOMETRIE	12
3 METHODIK	14
3.1 DAS VERSUCHSKOLLEKTIV	14
3.2 KRITERIEN FÜR DIE AUSWAHL DES REFERENZKOLLEKTIVS	14
3.3 SPIROERGOMETRIE	16
3.3.1 Gerätekonfiguration	16
3.3.2 Die Belastungsuntersuchung	17
3.3.3 Abbruchkriterien	18

3.4 BLUTPROBENGEWINNUNG	18
3.4.1 Durchführung der Blutentnahmen	18
3.4.2 Radioenzymatische Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin	19
3.4.3 Radioimmunoassay für die quantitative ANP-Bestimmung	20
3.4.4 Durchflusszytometrie zur Bestimmung der Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen	20
3.5 STATISTIK	21
3.6 TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE	23
3.7 BELASTUNGS-EKG	24
4 ERGEBNISSE	25
<hr/>	
4.1 PROBANDENCHARAKTERISTIKA	25
4.2 SPIROERGOMETRISCHE DATEN	26
4.2.1 Sauerstoffaufnahme	26
4.2.2 Kohlendioxidabgabe	26
4.2.3 Ventilation	27
4.2.4 Leistung	28
4.2.5 Herzfrequenz und Blutdruckverhalten	28
4.3 ECHOKARDIOGRAPHIE	29
4.3 T-ZELL- UND MONOZYTEN-SUBPOPULATION: AUSGANGSWERTE UND VERLAUF	29
4.4.1 Die CD 3(T-Lymphozyten)-Werte	29
4.4.2 Die CD 4-Werte (T-Helferzellen)	31
4.4.3 Die CD 8-Werte (T-Suppressorzellen)	32
4.4.4 Die CD 19-Werte (B-Lymphozyten)	33
4.4.5 Die CD 16/56-Werte (Natürliche Killerzellen)	34
4.4.6 Die CD 4/45 RO-Werte (Gedächtnis-Helferzellen)	36
4.4.7 Die CD 45 RO-Werte	36
4.4.8 Die CD 4/25-Werte (T-Helferzellen-Aktivierung)	37
4.4.9 Die CD 3/25-Werte (T-Zellen-Aktivierung)	39
4.4.9 Die CD 14/HLA DR-Werte (Immunkompetente Monozyten)	40

4.4.10	Die CD 14/71-Werte (Immunkompetente Monozyten mit Transferrinrezeptor)	41
4.4.11	Die CD 4/8 Ratio	42
4.5	NEUROHORMONE: AUSGANGSWERTE UND VERLAUF	43
4.5.1	NoradrenalinKonzentration	43
4.5.2	AdrenalinKonzentration	44
4.5.3	ANP- Konzentration	45
4.6	ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN T-ZELL- UND MONOZYTEN-SUBPOPULATION UND NEUROHORMONEN	47
4.6.1	CD 16/56-positive Zellen und Neurohormone	47
4.6.2	CD 19-positive Zellen und Neurohormone	47
4.6.3	CD 45 RO-positive Zellen und Neurohormone	47
4.6.4	CD 3/25-positive Zellen und Neurohormone	48
4.6.5	CD 8-positive Zellen und Neurohormone	48
4.6.6	CD 4/25-positive Zellen und Neurohormone	48
4.6.7	CD 4/45 RO-positive Zellen und Neurohormone	49
5	DISKUSSION	50
5.1	ALLGEMEINES	50
5.2	WERTUNG DER T-ZELL- UND MONOZYTEN-SUBPOPULATION UND NEUROHORMONE	50
5.3	WERTUNG DER SPIROERGOMETRISCHEN DATEN	54
5.4	EINSCHRÄNKUNGEN	56
5.5	ZUSAMMENFASSUNG	57
6	LITERATUR	58
7	LEBENS LAUF	65

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Herz- und Kreislauf- Erkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in den industrialisierten Ländern der westlichen Welt. Die Gruppe der kardiovaskulären Krankheiten stehen mit einem Anteil von ca. 45% aller Todesfälle im Jahr 2000 in der Bundesrepublik Deutschland an der Spitze der Todesursachen-Statistik. Allein 73265 Menschen verstarben an einem akuten Herzinfarkt (62).

Das Ausmaß der Morbidität und der Letalität von Herzerkrankungen hat zu bemerkenswerten Fortschritten im Verständnis von Pathophysiologie und Therapie der Herzinsuffizienz geführt.

Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass das Immunsystem für eine Reihe lokaler autokriner und parakriner Wirkungen auf die Kardiomyozyten für die Pathophysiologie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, neben der schon nachgewiesenen Aktivierung des Neuroendokriniums, von Bedeutung ist (18). Darüberhinaus wird in den letzten Jahren die Bedeutung von immunologischen Faktoren für die Pathophysiologie und Prognose der Herzinsuffizienz intensiver erforscht. Man fand bei herzinsuffizienten Patienten Veränderungen im humoralen und zellulären Immunsystem, die zum Teil mit der Prognose korrelierten. Die humoralen und zellulären Mediatoren, die bevorzugt einen Einfluß auf die Ventrikelfunktion haben sollen sind die Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche von aktivierten polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen, die induzierbare NO-Synthetase, sowie die proinflammatorischen Zytokine.

1.2 Problemstellung und Ziele der Arbeit

In der Studie wurde das Verhalten von Neurohormonen und zellulären Immunparametern herzgesunder Personen im Alter von 40 bis 70 Jahren unter spiroergometrischer Belastung untersucht. Die Spiroergometrie dient der Belastungsdiagnostik, bei der die Aktivierung von Neurohormonen und Immunparametern in unterschiedlichen Belastungsstufen gemessen werden können.

Diese Arbeit hat das Ziel, ein Referenzkollektiv bezüglich der Neurohormone und der Immunparameter in der Spiroergometrie für herzinsuffiziente Patienten zu erstellen.

In der Literatur differieren die spiroergometrischen Belastungsprogramme und die Zusammensetzung der untersuchten Kollektive, so dass jedes spiroergometrische Labor ein eigenes Referenzkollektiv erstellen muß.

Als neurohumorale Parameter wurden Adrenalin, Noradrenalin und das atriale natriuretische Peptid (ANP), als Immunparameter T-Zellen, B-Zellen und Monozyten-Subpopulationen untersucht.

2 Grundlagen

2.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom, bei dem, infolge gestörter Funktion des Herzens, die den Stoffwechselbedürfnissen entsprechende Pumpleistung nicht oder nur mit erhöhten Füllungsdrücken aufgebracht werden kann (12).

2.2 T-Zell-und Monozyten-Subpopulation und B-Zellen

Neben der Betrachtung hämodynamischer und neurohumoraler Aspekte bei Herzinsuffizienz, kommt den immunologischen Veränderungen eine immer größere Bedeutung zu. Man fand dabei einen engen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Veränderungen im humoralen und zellulären Immunsystem (14; 20; 59). Auf humoraler Ebene fand man für das Interleukin 1 und 6, sowie für TNF- α einen negativ inotropen Effekt und eine verminderte β -adrenerge Reaktion, die durch Stickoxid vermittelt werden (29; 37). Eine Senkung der Serumspiegel der proinflammatorischen Zytokine, zum Beispiel durch Phosphodiesterasehemmer, scheint eine prognostisch günstige Wirkung auf eine Herzinsuffizienz zu haben (61).

Die zelluläre Ebene des Immunsystems ist schon allein durch die Produktion kardial wirksamer Zytokine durch Lymphozyten und Makrophagen in kardiovaskuläre Erkrankungen involviert. T- und B- Zellen als Zellen der spezifischen Immunabwehr sowie das Makrophagen-Monozyten-System und Endothelzellen induzieren zytokinvermittelte Reaktionen (46). Inkubiert man Rattenkardiomyozyten mit aktivierten Lymphozyten und Makrophagen, so kommt es zu einer abgeschwächten β -adrenergen Reaktion (2; 30). Dies zeigt wiederum die Verknüpfung zwischen

neurohumoralem und immunologischem System, was durch den Nachweis von β -Adrenorezeptoren auf Lymphozyten noch gestützt wird (7).

Herzinsuffiziente Patienten zeigen Veränderungen bei Lymphozyten und Makrophagen unabhängig von der Art der Herzinsuffizienz. Ein Teil der Patienten zeigt ein Defizit der NK-Zellaktivität mit verminderter Reaktion auf Stimulation mit Interleukin 2 und Interferon- α . Dies ist negativ korreliert mit der Höhe des Noradrenalin-Plasmaspiegels (67). Bei Patienten mit DCM als Grunderkrankung finden sich in Myokardbiopsien erhöhte Zahlen an Lymphozyten, die Interleukin-2-Rezeptoren und CD 45RO-Moleküle tragen (33). Im peripheren Blut ist die Zahl der HLA-DR exprimierenden cytotoxischen T-Lymphozyten und Suppressorzellen im Vergleich zu Patienten mit ICM und zu Normalpersonen erhöht(58).

Die T-Zell- und Monozytensubpopulationen wurden mittels Flowcytometrie untersucht. Mit Hilfe von Pan-Lymphozyten-Antigen können T- (CD3+) von B- (CD19+) und Natürlichen Killerzellen (CD16+, CD56+) abgegrenzt werden. Weitere Subklassifikationen in naive oder Gedächtnis-Zellen, beziehungsweise ruhende oder aktivierte Zellen sind über Untersuchungen von coexprimierten Antigenen (CD45RO, CD25 und HLA-DR) möglich.

2.2.1 CD

CD bedeutet clusters of differentiation. Dies sind Gruppierungen monoklonaler Antikörper, die klar definierte und bevorzugt in der äußeren Plasmamembran von Zellen hämatopoetischer Herkunft, aber auch auf z. B. Endothelzellen und Fibroblasten, exprimierte Strukturen erkennen.

Sie dienen der Charakterisierung der Zellen (CD-Marker) und ihres Differenzierungs-/Aktivierungszustandes. Die so markierten CD-Moleküle humaner Zellen werden in der Reihenfolge ihrer Entdeckung und erfolgreichen biochemischen Charakterisierung nummeriert (74).

2.2.2 CD 3/4 und CD 3/8-positive T-Lymphozyten

Das CD 3 Oberflächenmolekül ist das gemeinsame Merkmal aller T-Lymphozyten. Es ist auf der Zellmembran assoziiert mit dem T-Zell-Rezeptor, der die Zelle zur Erkennung und Kontaktaufnahme mit dem MHC (major histocompatibility complex) antigenpräsentierender Zellen befähigt (35).

Die T-Lymphozyten lassen sich weiter in zwei Subpopulationen differenzieren, welche als weiteres Merkmal das CD 4- bzw. das CD 8- Oberflächenmolekül tragen.

Aufgabe der CD4- positiven T-Lymphozyten ist die Induktion spezifischer Immunantworten. Sie werden deshalb auch als Helferzellen bezeichnet. Sie benötigen die Präsentation von Antigenen in Kombination mit dem MHC II - Komplex von Monozyten und weiteren Zellen des retikulohistiozytären Systems, um mit der Zytokin-Produktion zu reagieren. Daraufhin wird dann ein B-Lymphozytenstamm zur Bildung spezifischer Antikörper gegen das präsentierte Antigen angeregt (20; 37).

Die CD 8 - positiven T-Lymphozyten werden unterteilt in Suppressorzellen, welche eine überschießende Immunantwort bremsen sollen, und zytotoxischen Zellen, die, nach Aktivierung, durch Präsentation von Fremdanitgenen zusammen mit dem MHC I - Komplex, der auf allen Zellen vorhanden ist, eine Zytolyse der präsentierenden Zelle induziert. Dadurch werden mit Viren infizierte Zellen eliminiert. Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist die Aktivität der T-Suppressorzellen herabgesetzt. Es besteht die Möglichkeit einer genetischen Variante, die mit einer Modifikation der Immunfunktion oder der Autoimmunreaktion einhergeht, die zum Teil Ursache für die DCM ist (19).

Unter Belastung kommt es zu einem physiologischen Anstieg der CD 4-positiven und der CD 8-positiven T-Lymphozyten im Blut (55).

2.2.3 CD 19-positive Lymphozyten

CD 19-positive Lymphozyten charakterisieren die B-Zellreihe der Lymphozyten, die zur Bildung spezifischer Antikörper gegen Fremdartigene autorisiert sind. Die wichtigste Funktion der B-Lymphozyten ist auf Stimulation durch CD 4 T-Lymphozyten (Helferzellen) mit der Bildung von Antikörpern zu reagieren, wodurch die körperfremden Zellen, Bakterien und Viren, inaktiviert werden und sie durch Markierung einer effektiveren Phagozytose zugänglich gemacht werden.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie und kardialen Gefäßkomplikationen sind die Immunglobuline vom Typ IgG und die λ -Ketten im Plasma dauerhaft aktiviert, was auf eine B-Zell-Stimulation hindeutet (39).

2.2.4 CD 16 - und 56 - positive Lymphozyten

Bei den CD 16 und 56- positiven Lymphozyten handelt es sich um Lymphozyten, die weder die spezifischen Oberflächenmarker der T-Lymphozyten besitzen, noch Antikörper bilden können. Auch histologisch unterscheiden sie sich von den anderen Lymphozyten, indem sie größer sind, Granula im Zytoplasma haben und einen bohnenförmigen Zellkern besitzen. Als Gemeinsamkeit mit den neutrophilen Granulozyten und den Makrophagen weisen sie charakteristischerweise das Oberflächenmolekül CD 16 auf, das als Rezeptor für den Fc-Teil von IgG-1 und IgG-3 fungiert. Spezifisch für diese sogenannten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) ist jedoch das CD 56 Oberflächenmolekül (38). Mit diesen zwei unterschiedlichen Oberflächenmarkern gehen auch unterschiedliche Funktionen einher. Mit Hilfe ihres CD 16 - Moleküls erkennen sie IgG markierte Zellen und zerstören diese (antibody dependent cellular cytotoxicity). Andererseits erkennen sie virusinfizierte- und Tumorzellen mit der Fähigkeit zur Elimination, im Gegensatz zu den CD 8 - positiven T-Lymphozyten jedoch unabhängig vom MHC I - Komplex. Der dafür zuständige Rezeptor konnte bisher noch nicht identifiziert werden.

Bei einem Teil der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz konnte eine supprimierte CD 16/56 positive Zellaktivität festgestellt werden (67).

2.2.5 CD 3/25 - positive und CD 4/25 - positive Lymphozyten

Der CD 25 Oberflächenmarker ist ein Indikator für die immunologische Aktivierung. Er wird unter anderem auf T-Lymphozyten exprimiert und ist Bestandteil des Interleukin 2 - Rezeptors. Die freie, lösliche Form des Moleküls kommt im Plasma vor und ist bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zu denen mit stabiler Angina erhöht, während für die auf Lymphozyten exprimierte Form kein Unterschied besteht (49). Bei den CD 16/56 - positiven Lymphozyten kommt es unter körperlicher Belastung zu einem deutlichen Anstieg der CD 25 Moleküle (55).

2.2.6 CD 3 - positive/HLA-DR Lymphozyten

Der HLA-DR-Marker findet sich auf Lymphozyten nach deren Aktivierung. Er gehört zur Klasse der MHC II-Komplexe.

Patienten mit instabiler Angina pectoris zeigen erhöhte Zahlen an T-Lymphozyten mit diesem Aktivierungsmarker im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris und Normalpersonen(49).

2.2.7 CD 4/45RO - positive Lymphozyten

Der CD 45RO Oberflächenmarker ist eine Unterform des CD 45-Moleküls, welches auf allen Leukozyten exprimiert wird, sowie ein Marker der Gedächtniszellen. Die Tatsache, dass es sich um CD 4-positive Zellen handelt besagt, dass diese Helferzellen schon einmal Antigenkontakt hatten und als solche in Lymphknoten oder anderen lymphatischen Organen persistierten und nun bei erneutem Antigenkontakt wieder aktiviert werden.

2.2.8 CD 14/71 - positive und CD 14/HLA-DR - positive Monozyten

Der CD 14 - Oberflächenmarker kommt konstitutiv auf Monozyten und Makrophagen vor. Die Aufgabe dieser Zellen besteht in der Phagozytose von Fremdantigenen, deren enzymatischer Aufbereitung und deren Präsentation im Zusammenhang mit dem MHC II - Komplex gegenüber den Helferzellen.

Das CD 71 - Oberflächenmolekül repräsentiert den Transferrinrezeptor, der, wie auch das HLA-DR - Molekül, ein Marker für die Immunkompetenz der Monozyten ist (38).

Aktivierte Makrophagen produzieren Interleukin 1, Interleukin 6 und den TNF- α , welche in die Gruppe der proinflammatorischen Proteine gehören und einen negativ inotropen Effekt auf das Myokard besitzen (37; 29). Weiterhin erhöhen diese Proteine die Expression von CD 14 auf den Monozyten, während diese durch Interleukin 4 gehemmt wird (75). Bei schweren Formen der Herzinsuffizienz kommt es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels an freiem CD 14 (1).

2.3 Sympathisches Nervensystem

Das sympathische Nervensystem von herzinsuffizienten Patienten weist gegenüber herzgesunden Veränderungen auf. Ein reduziertes Herzzeitvolumen stimuliert über Barorezeptoren das sympathische Nervensystem. Die vermehrte Freisetzung von Noradrenalin bewirkt eine Steigerung der Herzfrequenz, Kontraktilität, Vorlast und Nachlast. Beim Herzgesunden steigen das Herzzeitvolumen, peripherer Gefäßwiderstand und somit der arterielle Mitteldruck (60; 12; 23; 51).

Das insuffiziente Herz reagiert jedoch auf eine Erhöhung des peripheren Widerstandes mit einer erheblichen Reduktion des Schlagvolumens. Es kommt erneut zur Sympathikusaktivierung, was zu einer zunehmend pathologischen Erhöhung des peripheren Widerstandes führt, sodass ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt wird (60).

Eine weitere Diskrepanz zum Herzgesunden findet sich in der kardialen Antwort auf sympathische Stimulation. Es handelt sich hier um eine Down-Regulation von β -Rezeptoren, ein verringertes Ausmaß an Isoproterenol-vermittelter Adenylcyclase-Stimulation, eine Entleerung der myokardialen Noradrenalin-Speicher und damit eine Verringerung der myokardialen Kontraktilität (60; 57; 12).

Die kontinuierliche Präsenz hoher Katecholamin-Konzentrationen führen zusätzlich zu einem direkt toxischen und arrhythmogenen Effekt auf den insuffizienten Herzmuskel, was wiederum zur Verschlechterung der hämodynamischen Situation beiträgt (13). Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration ist ein anerkannter prognostischer Marker, der Aussagen über den Schweregrad der Herzinsuffizienz und die Überlebensrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz zulässt (22; 51; 60).

2.3.1 Neurohormone: Noradrenalin und Adrenalin

Bildungsstätte von Noradrenalin und Adrenalin sind u.a. die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, sowie die Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems. Die Biosynthese erfolgt aus der Aminosäure Tyrosin über die Zwischenstufen Dopa und

Dopamin zu Noradrenalin, welches durch die enzymatische Wirkung einer n-Methyltransferase zu Adrenalin überführt wird.

Primär beeinflussen beide Hormone das Herzkreislaufsystem. Adrenalin wirkt jedoch überwiegend auf das Herzzeitvolumen, Noradrenalin dagegen durch Vasokonstriktion bzw. -dilatation auf den arteriellen Blutdruck. Der Einfluss von Noradrenalin und Adrenalin betrifft weiterhin die glatte Muskulatur der Bronchien und des Intestinaltraktes, Stoffwechselwirkungen wie z.B. Glykogenolyse und zentral stimulierende Wirkung. (10; 63). Die postsynaptische Wirkung von Noradrenalin und die auf dem Blutweg ausgelösten Stoffwechselwirkungen von Noradrenalin und Adrenalin werden über α - und β - Rezeptoren vermittelt, wobei man β 1- und β 2-Rezeptoren differenziert. Die Affinitäten von Noradrenalin und Adrenalin sind jedoch unterschiedlich gewichtet. Bezüglich der β 1-Rezeptoren sind beide in etwa äquipotent, die β 2-Rezeptoren werden jedoch überwiegend von Adrenalin stimuliert. An den peripheren α -Rezeptoren ist die Wirkungsintensität beider Neurohormone in etwa gleich. Stimulus für die Freisetzung sind körperliche und psychische Belastungen. Die Konzentrationen der Plasmakatecholamine sind abhängig vom jeweiligen Trainingszustand des Probanden, ausdauertrainierte Personen haben niedrigere Konzentrationen der freien Plasmakatecholamine, mit Ausnahme des Dopamins, als Untrainierte (31).

2.3.2 Atrial-natriuretisches Peptid

Das atrial-natriuretische Peptid ist ein Hormon, das hauptsächlich von den atrialen Myokardzellen bei Füllungszunahme der Vorhöfe gebildet wird. Es wirkt kardioprotektiv, in dem es über eine Kochsalz- und Wasser-Diurese im Bereich der Nierentubuli eine arterioläre Vasodilatation bewirkt und somit hemmend auf die Sekretion von Aldosteron, Renin und Vasopressin wirkt. Es resultiert eine Verminderung des intravasalen Volumens, eine Abnahme der Vorlast, Nachlast und des mittleren arteriellen Blutdrucks (28).

Bei der chronischen Herzinsuffizienz steigt die ANP-Plasmakonzentration im Vergleich zu Gesunden an (47; 50; 56). Der zunehmende Wirkungsverlust im Rahmen der Herzinsuffizienz beruht vermutlich auf einer Down-Regulation renaler ANP-Rezeptoren im Sinne einer ANP-Resistenz. Trotz der endogen erhöhten ANP-Konzentration lässt sich die hämodynamische Situation durch intravenöse Gabe von ANP verbessern (47). Die Ergebnisse der Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD 1991) zeigen eine enge Korrelation von ANP mit der Letalität bei herzinsuffizienten Patienten während eines Jahres (70).

Er erwies sich als Prognoseindikator für die Überlebensrate von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gegenüber der Plasma-Noradrenalin- und der Plasma-Renin-Aktivität als wenigstens gleichwertig. Je ausgeprägter die Aktivierung der vasokonstriktorisches Systeme war, um so höhere Werte des Antagonisten ANP wurden gemessen (28; 60).

Bei körperlicher Belastung kommt es zum Anstieg der ANP-Plasma-Konzentration. Nach TOFT et al. ist der Anstieg des Plasma-ANP proportional zur Belastung (64). BOLLERSLEV et al. fanden bei der Ausbelastung untrainierter Personen Erhöhungen um das 2 bis 6fache und ein Absinken des ANP-Spiegels auf Ausgangswerte nach ca. 45 Minuten Ruhe (4). In Studien von PETZL stiegen bei Herzpatienten die ANP-Werte bei maximaler symptomlimitierter Ausbelastung auf das 8fache an, bei Hochleistungssportlern kam es während der Belastung zu keinem signifikanten Anstieg des Plasma-ANP, jedoch wurden in der Erholungsphase deutlich erhöhte Konzentrationen gefunden (52; 53). Die Bedeutung des Plasma-ANP-Anstiegs im Verhältnis zur körperlichen Belastung ist nicht eindeutig geklärt. TOFT et al. nehmen an, dass bei ausdauertrainierten Herzen eine möglicherweise weniger ausgeprägte Dilatation der Vorhöfe während ansteigender Belastung den Anstieg der ANP-Sekretion minimiert (64).

2.4 Spiroergometrie

Unter einer Spiroergometrie versteht man das Verfahren, das bei definierten Belastungsstufen die Beanspruchungsreaktion einer Person in Abhängigkeit von der erbrachten Leistung misst, in Kombination mit der Messung der Sauerstoffaufnahme im offenen System.

Es gibt die Möglichkeit diese Untersuchung mit Hilfe der Kletterstufe, dem Laufband- oder dem Fahrradergometer durchzuführen.

Unsere Untersuchungen wurden in halbliegender Position auf dem Fahrradergometer durchgeführt.

Die moderne computerisierte Spiroergometrie ist eine nichtinvasive Meßmethode zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Sie ermöglicht die gleichzeitige kontinuierliche Messung von Herz- und Kreislaufparametern, die atemzugsweise Analyse des Gasaustausches und die Überprüfung der Ventilation in Ruhe, sowie bei körperlicher Belastung. Auf diese Weise werden Einblicke in das wie ein Räderwerk verzahnte Verbundsystem zwischen arbeitender Skelettmuskulatur, Herz-Kreislauf-System, mit dem Blut als Transportmedium, sowie den Lungen gewährt (68).

Es konnte eine hohe Korrelation zwischen spiroergometrisch bestimmter Sauerstoffaufnahme und dem invasiv gemessenem Cardiac-Index nachgewiesen werden (71). Eine besondere klinische Bedeutung kommen der maximalen Sauerstoffaufnahme (V_{O_2max}), als Parameter für die gesamte funktionelle Belastbarkeit, und der anaeroben Schwelle (AT), als objektivem Meßwert bezüglich der Belastbarkeit, zu (3; 69; 71; 34). V_{O_2max} ist definiert als die individuell höchste Sauerstoffaufnahme während des Belastungstests. Eine maximale Sauerstoffaufnahme von <16 ml/kg/min wird als maßgeblicher unabhängiger Parameter für die spätere Überlebensrate von schwer herzinsuffizienten Patienten als signifikant angesehen (66). Die anaerobe Schwelle (AT) ist definitionsgemäß der Punkt, an dem die Kohlendioxid-Abgabe, bedingt durch die belastungsabhängige Entstehung einer metabolischen Azidose, die Sauerstoffaufnahme überproportional überschreitet. Sie ist ein objektiver Parameter zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, der durch den Probanden nicht beeinflussbar ist (72). Damit ersetzt die Spiroergometrie zwar nicht die invasive Diagnostik, kann aber sehr gut zur Therapiekontrolle chronisch herzkranker Patienten eingesetzt werden.

Für die Beurteilung von normaler und anormaler Leistungsfähigkeit ist die Kenntnis von Referenzwerten erforderlich. In der Literatur werden Normalwerte angegeben, die jedoch in der Form des Belastungsprogramms und der untersuchten Probanden differieren (8; 32; 54). Darum ist es erforderlich, dass jedes spirometrische Labor ein Normalkollektiv bestimmt.

3 Methodik

3.1 Das Versuchskollektiv

Zur Durchführung der Studie wurden freiwillige weibliche und männliche Personen im Alter von 40 Jahren und älter rekrutiert. Sie waren per vorinformativem Aushang, der in Vereinen, Geschäften und Betrieben verteilt und/oder ausgehängt wurde, aufgefordert sich zu melden, falls sie an der Studie teilnehmen wollten. Insgesamt meldeten sich 70 Personen, davon waren 33 Frauen und 37 Männer. Alle bezeichneten sich als leistungsfähig und herzgesund.

3.2 Kriterien für die Auswahl des Referenzkollektivs

Die Auswahl des Referenzkollektivs erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die Personen, die sich gemeldet hatten, einer Anamnese unterzogen.

Ausschlußkriterien waren:

- Medikamenteneinnahme jeglicher Art
- Impfungen im letzten Jahr
- Adipositas (obere Gewichtsgrenze: Länge minus 100 plus 15% = kg KG)
- pulmonale Erkrankungen aus dem obstruktiven und restriktiven Formenkreis
- Diabetes mellitus
- onkologische Erkrankungen Leistungssport
- Nikotinabusus (mehr als 20 Zigaretten pro Tag)
- Alkoholabusus
- Hinweise auf kardiovaskuläre Erkrankungen wie Angina pectoris, Luftnot, Schwindel, unregelmäßiger Puls, Nykturie, prätibiale Ödeme

- orthopädische Erkrankungen mit funktioneller Auswirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit wie Gon- und Coxarthrose
- neurologische Erkrankungen mit funktioneller Auswirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit wie Muskelparesen und/oder Spastik.

Aufgrund der Auswahlkriterien in der Anamnese wurden von den 70 Freiwilligen 15 Personen nicht zur Spiroergometrie einbestellt. Acht von ihnen nahmen Medikamente ein, zwei Personen hatten onkologische Erkrankungen durchgemacht (Non-Hodgkin-Lymphom bzw. Melanom der Haut), vier rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag und eine Person gab eine Nykturie unklarer Genese an.

Als nächsten Schritt wurden die verbleibenden 55 Personen zur Untersuchung mit gegebenenfalls anschließender Spiroergometrie und transthorakaler Echokardiographie einbestellt.

Täglich führten wir eine Untersuchung durch. In drei Fällen ergab sich eine Hypertonie in Ruhe von $>160/95$ mmHg nach, wie in unserem Untersuchungsprotokoll vorgesehen, zweimal beidseitigem Messen in zeitlichen Abständen. In einem Fall ergab die Auskultation den Befund einer akuten Bronchitis. Diese Personen überwiesen wir in die hausärztliche Betreuung.

Mit 51 Probanden führten wir unser Studienprotokoll durch, nachdem sie ausführlich über Art und Zweck der Untersuchung aufgeklärt worden waren. Alle Probanden gaben ihr Einverständnis.

Die Bewertung des Blutbilds, der Spiroergometrie mit Ruhe- und Belastungs-EKG, sowie des Blutdruckverhaltens und des transthorakalen Echokardiogramms führte zum Ausschluß weiterer 15 Probanden. Die strengen Ausschlußkriterien waren:

kompletter Rechtsschenkelblock (1 Mann)

supraventrikuläre und ventrikulär Extrasystolen unter Belastung von mehr als 5 pro Minute (3 Männer, 2 Frauen)

Blutdruckabfall unter Belastung (1 Frau)

uncharakteristische Angina pectoris (1 Frau)

ST-Streckensenkung, horizontal oder deszendierend >0.1 mV (2 Frauen, 1 Mann)

Hypertonus unter Belastung (2 Männer)

Hypertrophiezeichen im Echokardiogramm (1 Mann, 1 Frau)

ausgeprägte Leukopenie (1 Frau)

Bei den ersten 6 Probanden wurden keine 65 Watt Werte ermittelt, so dass diese aus der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Somit bilden 30 Probanden das Referenzkollektiv für spiroergometrische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der neurohumoralen und immunologischen Aktivierung.

3.3 Spiroergometrie

3.3.1 Gerätekonfiguration

Ergometriert wurde auf einem elektronisch gesteuerten Fahrradergometer (Ergoline 900) mit integriertem Blutdruckmeßgerät in halbliegender Position. Vor jeder Untersuchung wurde eine komplette Kalibration des Pneumotachographen und der Gasanalysatoren durchgeführt, da die Raumtemperatur, der Luftdruck und die relative Luftfeuchte die Testergebnisse beeinflussen. Die respiratorische Atemgasanalyse erfolgte kontinuierlich mit einer CardioO₂ -Meßeinheit der Firma Medgraphics, 350 Oak Grove Parkway, St. Paul, Minnesota, USA. Das CardioO₂-System beinhaltet einen Gasanalysator, ein Flowmodul und einen Computer mit Farbmonitor, eine Tastatur, einen EKG-Thermoprinter und einen Matrixdrucker. Die Probanden atmeten während der Untersuchung durch eine Maske mit einem Totraum von 130 ml, der laut Herstellerangaben bei der Messung und Berechnung der spiroergometrischen Parameter nicht berücksichtigt wird.

Die Sauerstoffaufnahme (VO₂) wurde unter Verwendung einer Zirkoniumzelle, die Kohlendioxidabgabe (VCO₂) mittels einer Infrarotabsorptionskammer und die Ventilation durch einen Pneumotachographen kontinuierlich für jeden Atemzug

bestimmt. Schwankungen einzelner Atemzüge wurden durch Mitteilung von jeweils 8 Atemzügen geglättet.

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte rechnergestützt mit einem Personalcomputer.

3.3.2 Die Belastungsuntersuchung

Die spiroergometrische Untersuchung wurde morgens in der Zeit von 8.00 Uhr bis 9.30 Uhr durchgeführt. Die Belastung erfolgte nach einem Programm mit kontinuierlichem Leistungszuwachs, das eine stetige Zunahme von 10 Watt pro Minute vorsah. Der/die Proband/in wurde aufgefordert sich bei einer Trittfrequenz von ca. 50 pro Minute bis zur subjektiven Erschöpfung zu belasten. Jedem Untersuchungsprogramm ging eine zweiminütige Ruhephase ohne Pedalbewegung voraus, in der ein Ruhe-EKG geschrieben wurde. Während der Belastung wurde die kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Registrierung auf dem Monitor verfolgt und alle zwei Minuten dokumentiert. Ebenfalls alle zwei Minuten erfolgte die automatische Blutdruckmessung mittels einer Spezialmanschette mit integriertem Mikrophon (Ergoline). Im Anschluss an die Belastung wurde eine zehnmünütige Erholungsphase eingehalten, in der die respiratorischen und kardiovaskulären Parameter bezüglich ihrer Erholung beobachtet und dokumentiert wurden. Im Anschluss war der Proband aufgefordert anhand einer Skala von 1 bis 10 anzugeben, wie anstrengend er die Belastung während der Untersuchung empfand. Es wurde die modifizierte Skala nach BORG benutzt, in der der Wert 1 für das Leistungs-/Belastungsempfinden sehr, sehr leicht und der Wert 10 für sehr, sehr schwer steht (5).

Alle 36 Probanden konnten bis zur subjektiv empfundenen maximal erschöpfenden Belastung getestet werden. Der eigenständige Abbruch erfolgte durch das individuelle Gefühl der nicht mehr zu steigernden Tretarbeit.

3.3.3 Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien der kardiopulmonalen Belastung galten die subjektiven Symptome wie progrediente Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Ataxie, Beinermüdung und körperliche Erschöpfung. Objektive Befunde für einen Abbruch waren progrediente Arrhythmien wie Couplets, Salven, Kammertachykardien, supraventrikuläre Extrasystolen mit deutlicher Zunahme, Vorhoftachykardien und Vorhofflimmern. Ebenfalls als Abbruchkriterien galten progrediente Erregungsleitungsstörungen, wie die zunehmende QRS-Verbreiterung, ein Linksschenkelblock, sowie Erregungsrückbildungsstörungen in Form von horizontalen oder deszendierenden ST-Streckensenkungen $>0,2$ mV, ST-Hebungen $>0,1$ mV. Ein inadäquates Blutdruckverhalten wie Blutdruckabfall unter Belastung, Blutdruckwerte systolisch >220 mmHg und diastolisch > 120 mmHg führten ebenso zum Abbruch der Belastungsuntersuchung.

3.4 Blutprobengewinnung

3.4.1 Durchführung der Blutentnahmen

Die Abnahme der Blutproben erfolgte in der Zeit zwischen 7.30 Uhr und 9.30Uhr. Ein leichtes Frühstück ohne Kaffee oder Tee hatten die Probanden mindestens eine Stunde zuvor zu sich genommen.

Nach ihrer Ankunft in der Klinik wurde die Anamnese erhoben und die körperliche Untersuchung durchgeführt. Im Anschluss daran erhielt der Proband einen peripheren venösen Zugang mittels einer 18 G Braunüle im Bereich des Unterarms, die mit einem Dreiwegehahn versehen wurde. Die Blutentnahme für den Ruhewert (rest) erfolgte 30 Minuten nach Anlage der Braunüle in sitzender Position. Weitere Blutentnahmen erfolgten unter spiroergometrischer Belastung bei den Belastungstufen 65 Watt, 100

Watt, bei maximaler Belastung(max) und nach einer 10-minütigen Erholungspause (post).

Der Ablauf der Blutentnahme erfolgte nach einem publiziertem Protokoll über die neurohumoralen und immunologischen Aktivierungsmuster unter spirometrischer Belastung bei ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie (13). Die maximale Belastungsstufe in dieser Studie lag im Durchschnitt bei ca. 65 Watt. Die durchschnittliche maximale Belastungsstufe herztransplantierten Patienten lag zum Zeitpunkt unserer Untersuchung bei 100 Watt. Analog zu dieser Studie, mit der selben Fragestellung nach Herztransplantation, führten wir die Blutentnahme für den Ruhewert im Sitzen durch.

Für die Bestimmung der Neurohormone erfolgten die Blutentnahmen mit EDTA-haltigen 10ml-Monovetten. Die Proben wurden sofort in Trockeneis gelagert. Nach Zusatz von EGTA (50ul/2ml) wurden die Proben bei -30°C bis zur Analyse eingefroren. Zur Bestimmung der Immunparameter wurden EDTA-Monovetten mit einem Volumen von 3,2 ml verwendet. Die Proben wurden max. 1 Stunde bei Raumtemperatur gelagert, um dann entsprechend mittels Flowzytometrie analysiert zu werden.

3.4.2 Radioenzymatische Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin

Die Analyse der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wurde radioenzymatisch mittels eines Assays der Firma Amersham, Braunschweig, BRD durchgeführt. Dabei werden alle in der Probe befindlichen Katecholamine enzymatisch methyliert. Die aktive Methyl-Gruppe des Methyl-Donators Adenosylmethionin ist radioaktiv mit ^3H markiert. Nach der Inkubation wird durch den Zusatz der Reaktionsprodukte Metanephrin, Normetanephrin und Methoxytyramin die Reaktion gestoppt. Anschließend wird der Ansatz mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und dünnschichtchromatographisch getrennt. Die Banden von Metanephrin und Normetanephrin können durch den Fremdzusatz im ultravioletten Licht erkannt werden. Diese Banden enthalten auch die radioaktiven Verbindungen, die von Adrenalin und Noradrenalin aus dem untersuchten Plasma stammen. Die beiden Banden werden von

der Platte eluiert und nach entsprechender Vorbereitung in Scintillator-Lösung aufgenommen. Durch Messung der Radioaktivität kann auf die Ausgangskonzentrationen der beiden Hormone zurückgerechnet werden (36).

Nach Herstellerangaben waren die Intra-Assay-Variabilität 4,2% und die Inter-Assay-Variabilität 7,5% für Noradrenalin und 10% für Adrenalin. Die Sensitivitätsschwellen des Assays waren für Noradrenalin und Adrenalin 2-5 pg/ μ l.

3.4.3 Radioimmunoassay für die quantitative ANP-Bestimmung

Mittels eines Radioimmunoassay der Firma Nichols Diagnostika GmbH, Bad Nauheim, BRD, wurde die Analyse der Plasmaproben für das atriale natriuretische Peptid (ANP) durchgeführt. Dieses basiert auf einem ANP-Standard und einem 2-Schritt-Antikörper-Approach. Der Antikörperapproach arbeitet mit monoklonalen Schafsantikörpern, die gegen humanes ANP, sowie Pferdeantikörper, die gegen Schafsantikörper gerichtet sind, und trennt so gebundene von freien Hormonen.

3.4.4 Durchflusszytometrie zur Bestimmung der Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen

Die Bestimmung der Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen erfolgte mit Hilfe eines fluorescence activated cell sorters (FACS). Es werden Antikörper verwendet, die gegen Oberflächenmoleküle von Lymphozyten und Monozyten gerichtet und mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert sind. Die Differenzierung kann über die Spezifität einiger CD-Oberflächenmoleküle für bestimmte Subpopulationen erfolgen.

Nach Inkubation einer EDTA-Blutprobe mit Fluoreszin-Isocyanat und Phycoerythin markierten monoklonalen Antikörpern der Firma Coulter Immunotech, Krefeld,

Germany werden die Erythrozyten lysiert. Anschließend werden die Anzahl der markierten Zellen in Zählkammern bestimmt.

Die Lymphozytenwerte sind immer als absolute Zellzahlen pro Mikroliter angegeben, bei den Monozyten immer der Prozentsatz der mit Transferrinrezeptor bzw. der mit HLA-DR aktivierten Monozyten in Bezug auf deren Gesamtzahl.

3.5 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels der Computersoftware SPSS (Statistical Package for Science) für Windows 5.0 und der Software Microsoft Excel, Version 5.0. Weiterhin erfolgte die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen für alle Messdaten der Spiroergometrie. Da eine Normalverteilung der Neurohormone und der Immunparameter nicht angenommen werden konnte, wurden für die deskriptive statistische Analyse dieser Parameter Mediane und Quartile (Median; 25./75. Perzentil) anstelle von Mittelwert und Standardabweichungen berechnet. Der Verlauf der Daten wurde mit Hilfe des Friedman - Tests analysiert, der zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben dient, ohne der Voraussetzung einer Normalverteilung. Ziel des Tests ist die Feststellbarkeit einer signifikanten Entwicklung der Stichproben. Bei einer nachgewiesenen Signifikanz im Friedman-Test wurde ein Paarvergleich nach Friedman angeschlossen. P-Werte kleiner als ($<$) 0.05 sind als signifikant zu werten, p-Werte zwischen 0.05 und 0.10 als Trend.

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$P > 0,05$	nicht signifikant	ns
$P \leq 0,05$	signifikant	*
$P \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$P \leq 0,001$	höchst signifikant	***

TABELLE 1: DEFINITION DES GRADES DER IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEIT

Unterschiede zwischen Frauen und Männern wurden mittels des U-Tests nach Mann und Whitney überprüft. Korrelationen zwischen Immunparametern und Neurohormonen wurden mittels der Regressionsanalyse erfasst.

In der Datenanalyse wurden Korrelationsberechnungen durchgeführt, um eine mögliche Beeinflussung der Immunparameter durch die Neurohormone nachzuweisen. Als Korrelation bezeichnet man den Zusammenhang zweier Variablen, die als Wertepaar eindeutig einander zuzuordnen sind. Die Stärke des Zusammenhangs wird mit einer Maßzahl quantifiziert, dem Korrelationskoeffizienten r . Mit dieser statistischen Methode können zwar keine Kausalitätszusammenhänge nachgewiesen werden, aber dieser dimensionslose Pearson'sche Korrelationskoeffizient r dient als Maß der Korrelation. Er kann die Werte $-1 \leq r \leq +1$

annehmen. Je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten ist, desto ausgeprägter ist die Beziehung. Kein Zusammenhang zweier Variablen besteht bei $r = 0$. (Bühl 1995).

Bei einem Korrelationskoeffizienten von $r > 0,50$ und einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann vom Vorliegen einer relevanten Korrelation ausgegangen werden.

Korrelationskoeffizient	Bedeutung
0 < r < 0,2	sehr geringe Korrelation
0,2 < r < 0,5	geringe Korrelation
0,5 < r < 0,7	mittlere Korrelation
0,7 < r < 0,9	hohe Korrelation
0,9 < r < 1,0	sehr hohe Korrelation

TABELLE 2: DEFINITION DER GRÖÖE DER KORRELATION

3.6 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde jeweils direkt im Anschluss an die Spiroergometrie von einem erfahrenen Kardiologen durchgeführt.

Bei allen Probanden wurden, neben der qualitativen Beurteilung, die M-Mode-Messungen zugrundegelegt. Ausgewertet wurden die quantitativen Parameter linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD), linksventrikulärer enddiastolische Diameter (LVEDD) und die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion ($FS = (LVEDD - LVESD) / LVEDD * 100$). Außerdem wurde die Dicke des Interventrikularseptums zum Zeitpunkt der Enddiastole (IVS DT) und die Dicke der Hinterwand zum Zeitpunkt der Enddiastole (PW DT) analysiert. Es wurden nur die Probanden mit unauffälligem Echokardiogramm in die Studie aufgenommen.

3.7 Belastungs-EKG

Die während der Belastungsuntersuchung abgeleiteten Elektrokardiogramme wurden simultan zur Aufzeichnung rechnergestützt analysiert. Eine Übersicht dazu findet sich bei LÖLLGEN et al. (43). Zusätzlich wurden die unter Belastung dokumentierten EKG`s von demselben erfahrenen Kardiologen ausgewertet. Es wurden nur die Probanden in die Studie aufgenommen, die ein unauffälliges Ruhe- und Belastungs-EKG aufwiesen.

4 Ergebnisse

4.1 Probandencharakteristika

Insgesamt erfüllten 30 Probanden die im Studienprotokoll festgelegten Einschlusskriterien einschließlich der kompletten Belastungsstufen.

Nach ausführlicher Aufklärung über die Untersuchung gaben die Probanden ihr Einverständnis. Es wurden 12 Frauen und 18 Männer als herzgesund und leistungsfähig eingestuft. Das durchschnittliche Alter lag bei 54,3 (+– 6,7) Jahren für alle Probanden, bei 54,4 (8,1) Jahren für die Frauen und bei 54,2 (5,6) Jahren für die Männer. Die wichtigsten anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs, getrennt nach Geschlecht werden in der Tabelle 3 als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt.

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Länge [cm]	KOF [qm]	Broca- Index
41 - 70	Alle n=30	MW	54.3	76.6	174.5	1.9	1.0
		STAB	6.7	12.2	9.4	0.2	0.1
42 - 65	Männer alle, n=18	MW	54.2	81.6	179.9	2.0	1.0
		STAB	5.6	9.1	6.1	0.1	0.1
41 - 70	Frauen alle, n=12	MW	54.4	69.0	166.3	1.8	1.0
		STAB	8.1	12.3	7.2	0.2	0.1

TABELLE 3: ANTHROPOMETRISCHE DATEN DES KOLLEKTIVS

4.2 Spiroergometrische Daten

4.2.1 Sauerstoffaufnahme

Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max}$) lag für alle Probanden bei $25 \pm 6 \text{ ml/kg/min}$, für die Männer mit $27 \pm 7 \text{ ml/kg/min}$ signifikant über dem Mittelwert der Frauen von $22 \pm 3 \text{ ml/kg/min}$ ($p < 0,05$). Bezogen auf den errechneten altersbezogenen Maximalwert sind dies für das Gesamtkollektiv $97 \% \pm 22$, für die Männer $91 \% \pm 22$ und für die Frauen $108 \% \pm 20$. Die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($VO_2 \text{ AT}$) ergab für die männlichen Probanden $16 \pm 5 \text{ ml/kg/min}$, für die Probandinnen $14 \pm 2 \text{ ml/kg/min}$ und für alle Probanden $15 \pm 4 \text{ ml/kg/min}$.

Das prozentuale Verhältnis der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle zur maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ AT}/VO_2 \text{ max}$) betrug $60 \% \pm 10$ für die Männer, $63 \% \pm 5$ für die Frauen und $61 \% \pm 8$ für alle Probanden.

Im Vergleich zum Ruhewert waren die Werte für die Sauerstoffaufnahme für die Belastungsstufen 65 Watt, 100 Watt, bei maximaler Belastung und post signifikant erhöht Tabelle 23.

4.2.2 Kohlendioxidabgabe

Die maximale Kohlendioxidabgabe betrug für die Männer $26 \pm 6 \text{ ml/kg/min}$ und war damit signifikant höher als die Kohlendioxidabgabe der Frauen mit $23 \pm 4 \text{ ml/kg/min}$ zu diesem Zeitpunkt. Für das Gesamtkollektiv lag der maximale Wert bei $25 \pm 6 \text{ ml/kg/min}$ (Tabellen 24.) Im Vergleich zum Ruhewert waren die Werte für die Kohlendioxidabgabe für die Belastungsstufen 65 Watt, 100 Watt, bei maximaler Belastung sowie an der anaeroben Schwelle signifikant erhöht. Der Erholungswert (post) war hingegen nicht mehr signifikant zum Ruhewert erhöht (Paarvergleich nach

Friedman). Ein signifikanter Unterschied stellte sich zwischen Frauen und Männern bei den Belastungsstufen 100 Watt und maximale Belastung dar.(Tabelle 30)

Das prozentuale Verhältnis der Kohlendioxidabgabe ($VCO_{2AT}/VCO_{2\ max}$) betrug für die Männer 51 +/- 11%, für die Frauen 51 +/- 6% und für das Gesamtkollektiv 51 +/- 9%.(Tabelle 25).

4.2.3 Ventilation

Die Männer erreichten sowohl an der anaeroben Schwelle mit VE_{AT} 29 778 +/- 7 871 ml/min, als auch unter maximaler Belastung mit VE_{max} von 59 167 +/- 15 310 ml/min signifikant höhere Werte für das Atemminutenvolumen (VE) als die Frauen mit VE_{AT} 24 000 +/- 4 031 ml/min, bzw. VE_{max} 46 000 +/- 7 762 ml/min ($p < 0,05$).

Die Atemfrequenzen an der anaeroben Schwelle und unter maximaler Belastung betragen 20 +/- 4 Atemzügen/min (AF AT), bzw. 28 +/- 6 Atemzügen/min (AF max) für die Männer, für die Frauen 19 +/- 3 Atemzüge/min (AF AT) und 27 +/- 4 Atemzüge/min (AF max) (Tabelle 26).

Die Atemäquivalente für Sauerstoff und Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle waren für die Männer etwas niedriger als für die Frauen. Für VE/VCO_2 fanden sich an der anaeroben Schwelle sowohl für die Männer mit 31 +/- 15 , als auch für die Frauen mit 31 +/- 9 höhere Werte als für VE/VO_2 . VE/VO_2 betrug für die Männer 23 +/- 6 und für die Frauen 26 +/- 2.

Winter et al. Geben für die Atemäquivalente an der anaeroben Schwelle Normwerte für VE/VO_2 mit 26,5 +/- 4,4 und für VE/VCO_2 mit 29,1 +/- 4,3 an. (104).

Die Bestimmung der Atemäquivalente lässt eine Beurteilung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zu. Bei einer restriktiven und/oder obstruktiven Ventilationsstörung liegen die Kurven der Atemäquivalente auf einem deutlich höheren Niveau als beim Gesunden. Die Werte für die Ventilation gibt die Tabelle 26 wieder.

4.2.4 Leistung

Die maximale Leistung der Männer mit 181 +/- 42 Watt war signifikant höher als die der Frauen mit 123 +/- 21 Watt ($p < 0,05$). Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein Mittelwert von 159 +/- 44 Watt. An der anaeroben Schwelle ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied für die männlichen Probanden mit einer höheren mittleren Leistung von 107 +/- 35 Watt im Vergleich zu den weiblichen Probanden mit 67 +/- 17 Watt ($p < 0,05$). Für alle betrug der Mittelwert der erreichten Leistung an der anaeroben Schwelle 91 +/- 34 Watt. Die maximale Leistung in Watt an der anaeroben Schwelle, die Belastungszeit und das subjektive Leistungsempfinden anhand der modifizierten Borg – Skala sind in der Tabelle 27 dargestellt.

4.2.5 Herzfrequenz und Blutdruckverhalten

Die maximal erreichte Herzfrequenz betrug für die Männer 138 +/- 16 Schläge/Minute, entsprechend 83%, sowie für die Frauen 152 +/- 14 Schläge/Minute, entsprechend 94% des altersbezogenen Sollwertes. Für alle Probanden ergab sich ein Wert von 144 +/- 16 Schläge/Minute. An der anaeroben Schwelle lag die mittlere Herzfrequenz der Männer bei 103 +/- 12 Schlägen/Minute, die der Frauen bei 109 +/- 8 Schlägen/Minute, für das Gesamtkollektiv ergab sich ein Mittelwert von 106 +/- 11 Schlägen/Minute (Tabelle 28). Das prozentuale Verhältnis der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle zur maximalen Herzfrequenz ($HRAT/H_{rmax}$) betrug 75 +/- 7 % für die Männer, 72 +/- 4 % für die Frauen und 74 +/- 7 % für alle Probanden.

Der Blutdruck, angegeben als mittlerer arterieller Druck (MAP), betrug unter maximaler Belastung für alle Probanden 128 +/- 12 mmHg, für die Männer 131 +/- 10 mmHg und für die Frauen 127 +/- 14 mmHg. Zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle lag der mittlere arterielle Blutdruck (MAPAT) für die Männer bei 111 +/- 8 mmHg, für die Frauen bei 112 +/- 12 mmHg und für alle Probanden bei 110 +/- 10 mmHg (Tabelle 29).

4.3 Echokardiographie

Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen für das Kollektiv sind in Tabelle 20 dargestellt. Die quantitativen Untersuchungsergebnisse lagen in den Normbereichen, die im Echokardiographie-Labor der Universität Münster angewandt werden. Für sämtliche Parameter bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) betrug für das Gesamtkollektiv im Mittel 43 mm, für die Männer 45 mm, für die Frauen 40 mm. Der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) lag für das Gesamtkollektiv im Mittel bei 29 mm, bei den Männern bei 30 mm, bei den Frauen bei 27 mm. Die linksventrikuläre Verkürzungsfraction (FS) als echokardiographisches Maß für die Kontraktilität des Myokards betrug für das Gesamtkollektiv im Mittel 33%, für die Männer 33%, für die Frauen 31%. Die Dicke des Interventrikularseptums zum Zeitpunkt der Enddiastole (IVS DT) betrug für das Gesamtkollektiv 10 mm, für die Männer 11 mm, für die Frauen 10 mm. Die Dicke der linksventrikulären Hinterwand zum Zeitpunkt der Enddiastole (PW DT) betrug für das Gesamtkollektiv 10 mm, für die Männer 11 mm, für die Frauen 9 mm.

4.3 T-Zell- und Monozyten-Subpopulation: Ausgangswerte und Verlauf

4.4.1 Die CD 3(T-Lymphozyten)-Werte

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 3 positiven Zellen lag bei 1173 (988/1400) / μ l. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 1322 (1109/1548) tsd/ μ l, für 100 Watt 1311 (1115/1615) / μ l und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (max) 1554 (1228/1838) / μ l. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (post) lag bei 1244 (938/1415) / μ l. Die Tabelle 4 zeigt die CD

3 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein höchst signifikanter Verlauf von $p=1,37E-12$ im Gesamtkollektiv und $p=1,44E-07$ bei den Männern, $p=4,73E-05$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei den Belastungsstufen 100 Watt und maximaler Belastung eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, sowie bei den Frauen. Die Männer zeigten nur die Überschreitung bei maximaler Belastungsstufe. Ein Unterschied zwischen den CD 3 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21.)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 3 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 1.

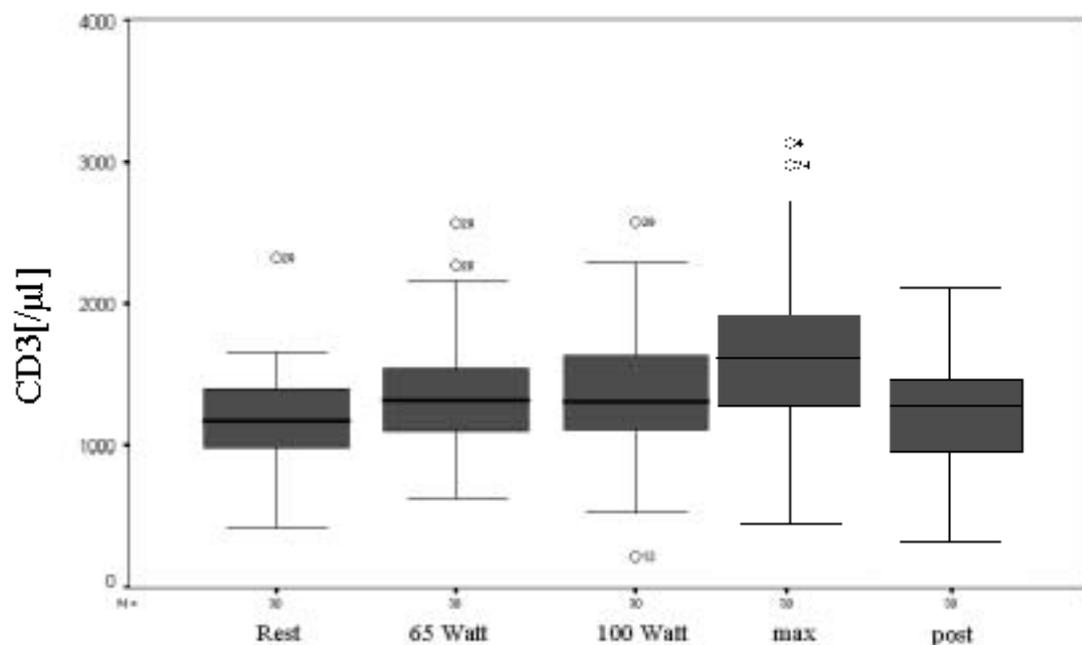


ABB. 1: CD3-KONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.4.2 Die CD 4-Werte (T-Helferzellen)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 4 positiven Zellen lag bei 767 (637/862) μl . Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 828 (688/988) μl , für 100 Watt 844 (703/1020) μl und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 894 (718/1091) μl . Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 748 (656/867) μl . Die Tabelle 5 zeigt die CD 4 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein höchst signifikanter Verlauf von $p=5,88\text{E}-10$ im Gesamtkollektiv und $p=3,81\text{E}-06$ bei den Männern, $p=3,17\text{E}-04$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei den Belastungsstufen 100 Watt und maximaler Belastung eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, sowie bei den Frauen. Die Männer zeigten nur die Überschreitung bei maximaler Belastungsstufe.

Ein Unterschied zwischen den CD 4 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nur bei 100 Watt Belastung (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 4 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 2.

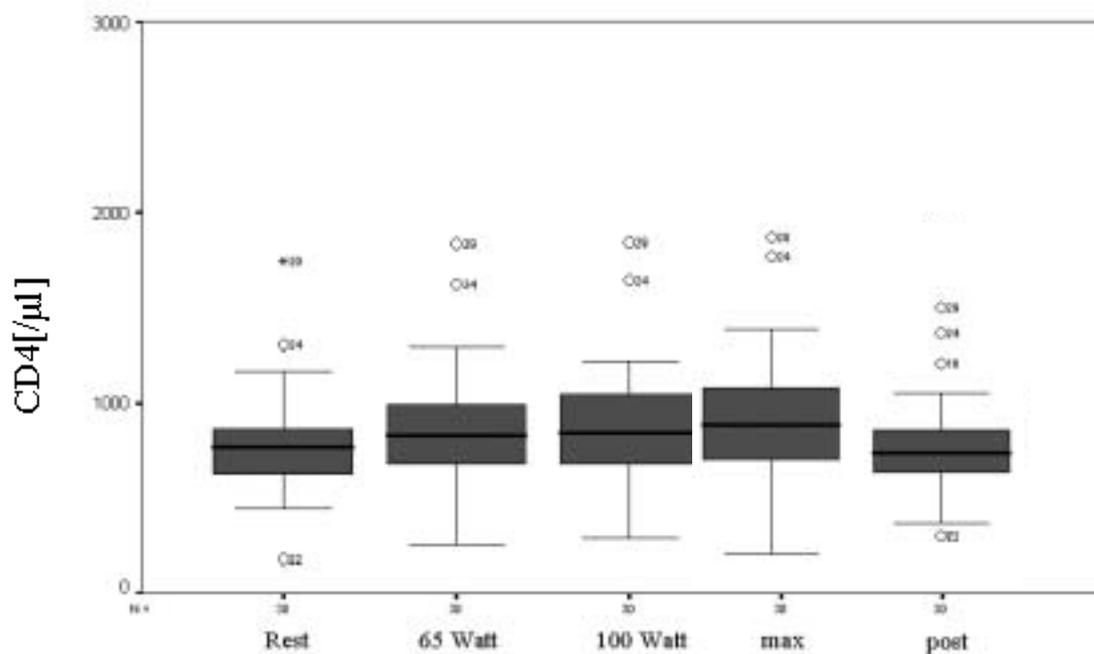


ABB. 2: CD4-KONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.4.3 Die CD 8-Werte (T-Suppressorzellen)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 8 positiven Zellen lag bei 328 (225/451) / μ l. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 449 (264/586) / μ l, für 100 Watt 439 (312/627) / μ l und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 557 (344/846) / μ l. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 416 (250/564) / μ l. Die Tabelle 6 zeigt die CD 8 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein höchst signifikanter Verlauf von $p=4,93E-17$ im Gesamtkollektiv und $p=3,61E-09$ bei den Männern, $p=1,16E-07$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei den Belastungsstufen 65 Watt, 100 Watt und maximaler Belastung eine

Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, bei den Frauen sowie bei den Männern eine Überschreitung bei 100 Watt und maximaler Belastung.

Ein Unterschied zwischen den CD 8 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 8 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 3.

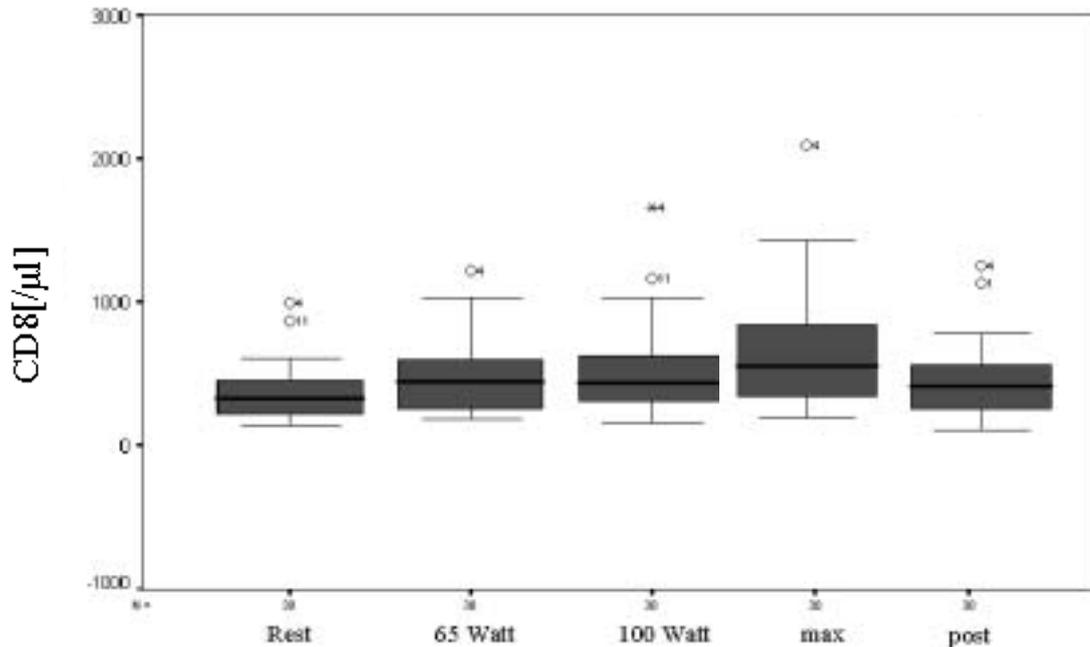


ABB. 3: CD8-KONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.4.4 Die CD 19-Werte (B-Lymphozyten)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 19 positiven Zellen lag bei 207 (185/252) /µl. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 253 (198/303) /µl, für 100 Watt 264 (221/287) /µl und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 278 (260/334) /µl. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 208 (169/265) /µl.

Die Tabelle 11 zeigt die CD 19 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein höchst signifikanter Verlauf von $p=1,23E-14$ im Gesamtkollektiv und $p=1,57E-08$ bei den Männern, $p=2,79E-06$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei den Belastungsstufen 65 Watt, 100 Watt und maximaler Belastung eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, sowie bei den Männern, bei den Frauen eine Überschreitung ausschließlich bei maximaler Belastung.

Ein Unterschied zwischen den CD 19 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 19 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 4.

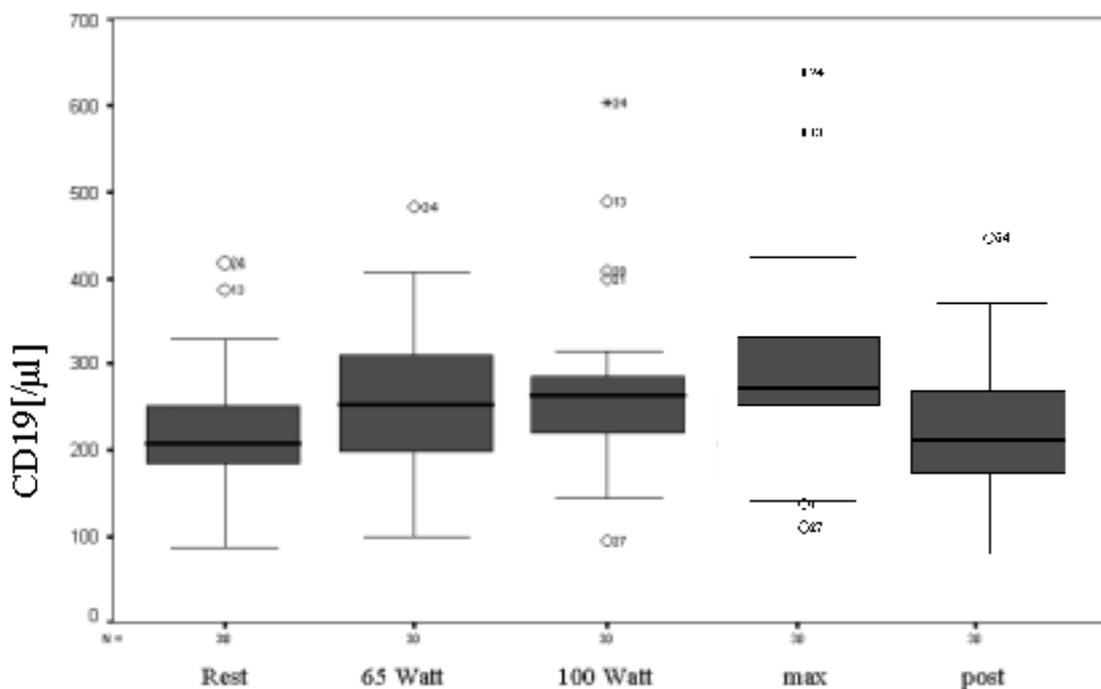


ABB. 4: CD19-KONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.4.5 Die CD 16/56-Werte (Natürliche Killerzellen)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 16/56 positiven Zellen lag bei 172 (129/230) μl . Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 284 (212/368)

/ μl , für 100 Watt 366 (249/451) / μl und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 636 (511/774) / μl . Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 236 (174/397) / μl . Die Tabelle 7 zeigt die CD 16/56 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein höchst signifikanter Verlauf von $p=8,17\text{E-}18$ im Gesamtkollektiv und $p=3,77\text{E-}10$ bei den Männern, $p=1,05\text{E-}07$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei den Belastungsstufen 65 Watt, 100 Watt und maximaler Belastung eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, bei den Frauen sowie bei den Männern eine Überschreitung bei 100 Watt und maximaler Belastung.

Ein Unterschied zwischen den CD 16/56 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 16/56 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 5.

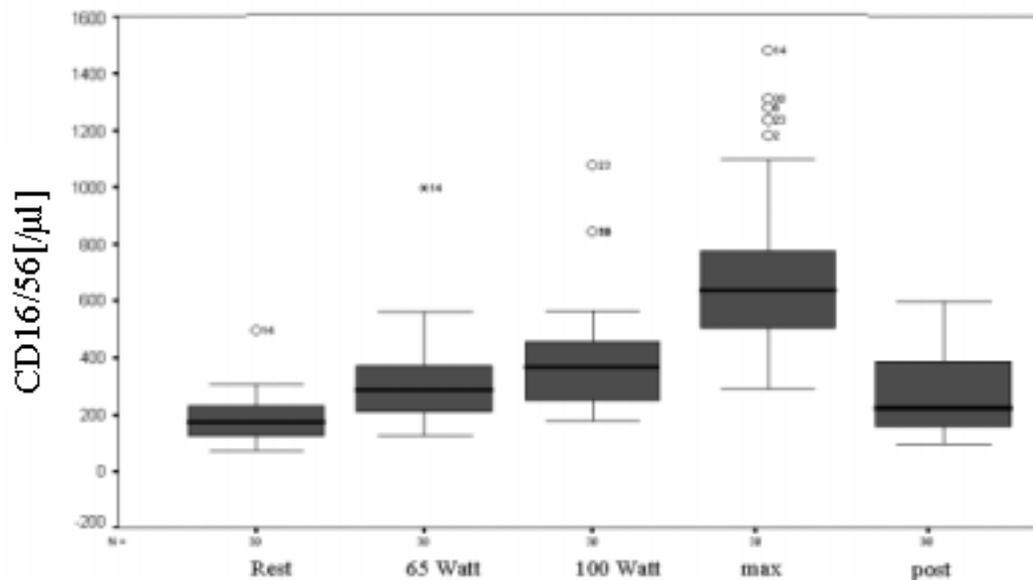


ABB.5: CD16/65-KONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.4.6 Die CD 4/45 RO-Werte (Gedächtnis-Helferzellen)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 4/45 RO positiven Zellen lag bei 65 (55/76) %. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 65 (59/78) %, für 100 Watt 62 (56/78) % und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 64 (57/77) %. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreiem Intervall (entspricht post) lag bei 69 (58/76) %. Die Tabelle 15 zeigt die CD 4/45 R0 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein sehr signifikanter Verlauf von $p=1,33 \text{ E-}02$ im Gesamtkollektiv und $p=1,33 \text{ E-}02$ bei den Männern, $p=2,06 \text{ E-}01$ bei den Frauen. Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei der Belastungsstufe maximale Belastung eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, nicht jedoch bei der geschlechtsgetrennten Berechnung. Ein Unterschied zwischen den CD 4/45R0 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

4.4.7 Die CD 45 RO-Werte

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 45 RO positiven Zellen lag bei 482 (426/617) μl . Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 534 (468/688) μl , für 100 Watt 554 (449/649) μl und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 610 (492/677) μl . Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreiem Intervall (entspricht post) lag bei 468 (423/593) μl . Die Tabelle 9 zeigt die CD 45 R0 - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein r Verlauf von $p=$ im Gesamtkollektiv und $p=$ bei den Männern, $p=$ bei den Frauen. Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei der Belastungsstufe maximale Belastung eine

Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, nicht jedoch bei der geschlechtsgetrennten Berechnung. Ein Unterschied zwischen den CD 45R0 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 45R0 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 6.

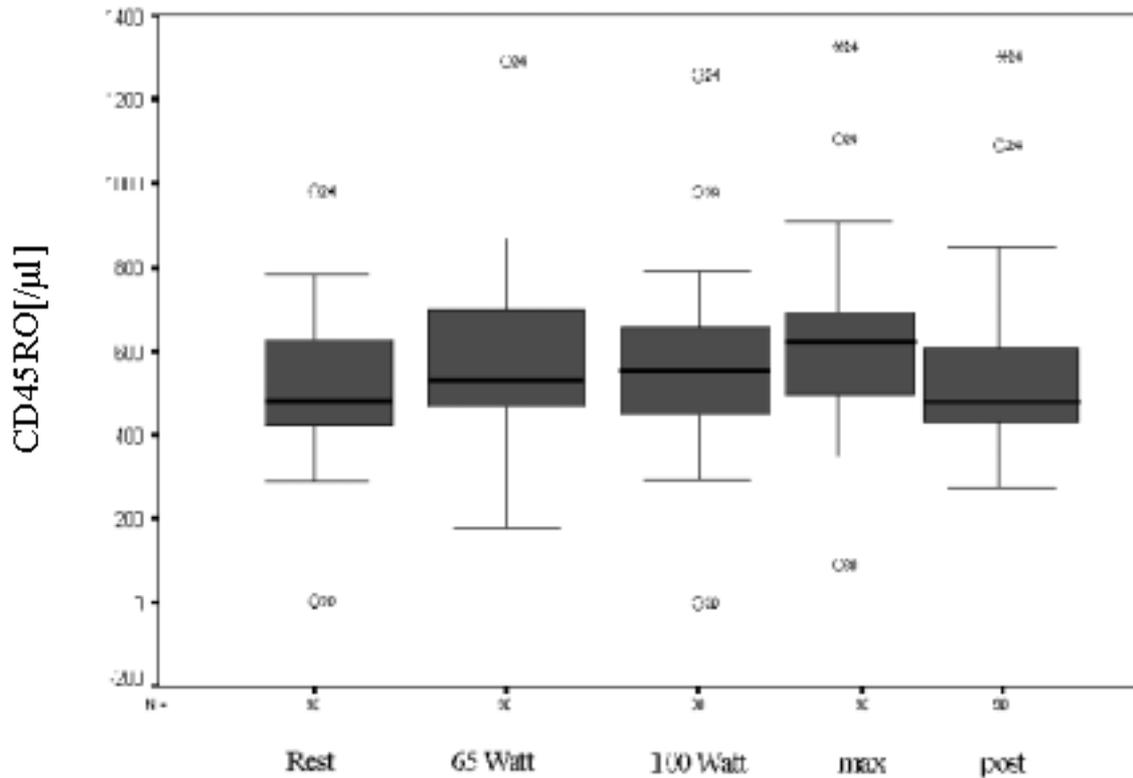


ABB. 6: CD45RO VERHÄLTNIS DES KOLLEKTIVS

4.4.8 Die CD 4/25-Werte (T-Helferzellen-Aktivierung)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 4/25 positiven Zellen lag bei 24 (20/31) %. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 28 (22/33) %, für 100 Watt 26 (23/34) % und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 29 (23/30) %. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreiem Intervall (entspricht post) lag bei 29 (24/33) %. Die Tabelle 14 zeigt die CD 4/25 - Werte in den

verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein sehr signifikanter Verlauf von $p=1,27E-02$ im Gesamtkollektiv und $p=1,96 E-01$ bei den Männern, $p=2,12 E-02$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei der Belastungsstufe maximaler Belastung eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, nicht jedoch bei der geschlechtsgetrennten Berechnung. Ein Unterschied zwischen den CD 4/25R0 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 4/25 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 7.

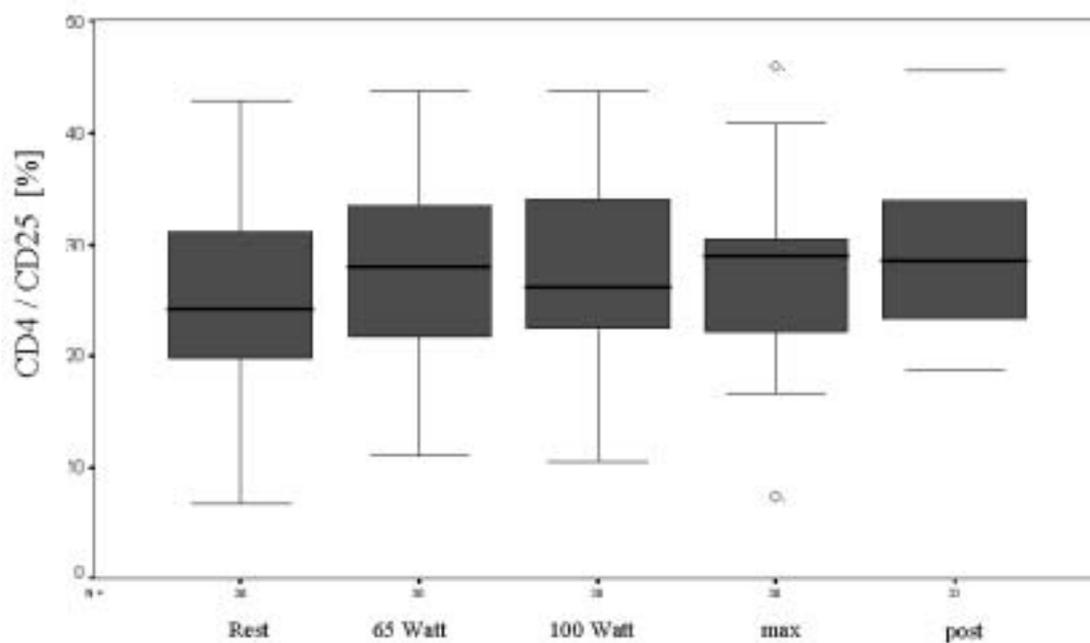


ABB. 7: CD4 / CD25 VERHÄLTNIS DES KOLLEKTIVS

4.4.9 Die CD 3/25-Werte (T-Zellen-Aktivierung)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 3/25 positiven Zellen lag bei 18 (14/23) %. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 19 (14/24) %, für 100 Watt 17 (13/22) % und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 20 (15/23) %. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 21 (16/26) %. Die Tabelle 10 zeigt die CD 19 Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich ein sehr signifikanter Verlauf von $p=3,87E-04$ im Gesamtkollektiv und $p=4,52E-02$ bei den Männern, $p=1,16E-03$ bei den Frauen.

Aufgrund der Signifikanz wurde der Paarvergleich nach Friedman angeschlossen und ergab bei dem Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall eine Überschreitung des kritischen Wertes bei dem Gesamtkollektiv, sowie bei den Frauen und bei den Männern keine Überschreitung.

Ein Unterschied zwischen den CD 3/25 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21)

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 3/25 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 8.

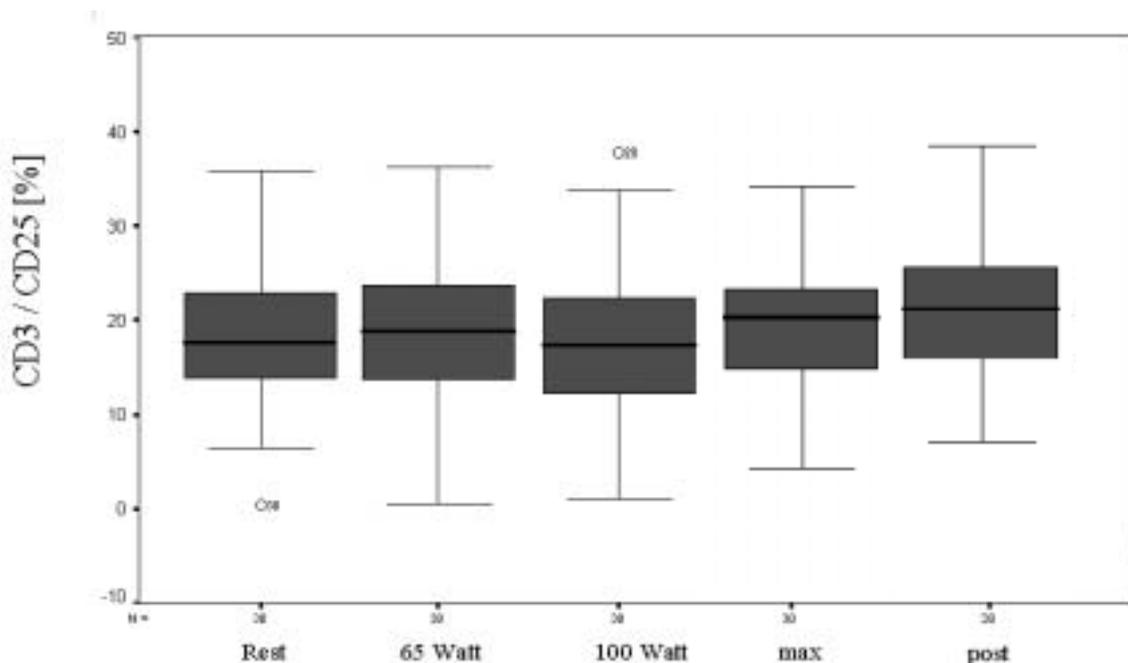


ABB. 8: CD3/ CD25 VERHÄLTNIS DES KOLLEKTIVS UNTER BELASTUNG

4.4.9 Die CD 14/HLA DR-Werte (Immunkompetente Monozyten)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 14/HLA DR positiven Zellen lag bei 92 (86/98) %. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 94 (86/98) %, für 100 Watt 94 (83/98) % und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 94 (86/98) %. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 93 (87/98) %. Die Tabelle 12 zeigt die CD 14/HLA DR Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich kein signifikanter Verlauf unter Belastung.

Ein Unterschied zwischen den CD 14/HLA DR - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21).

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 14/HLA DR - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 9.

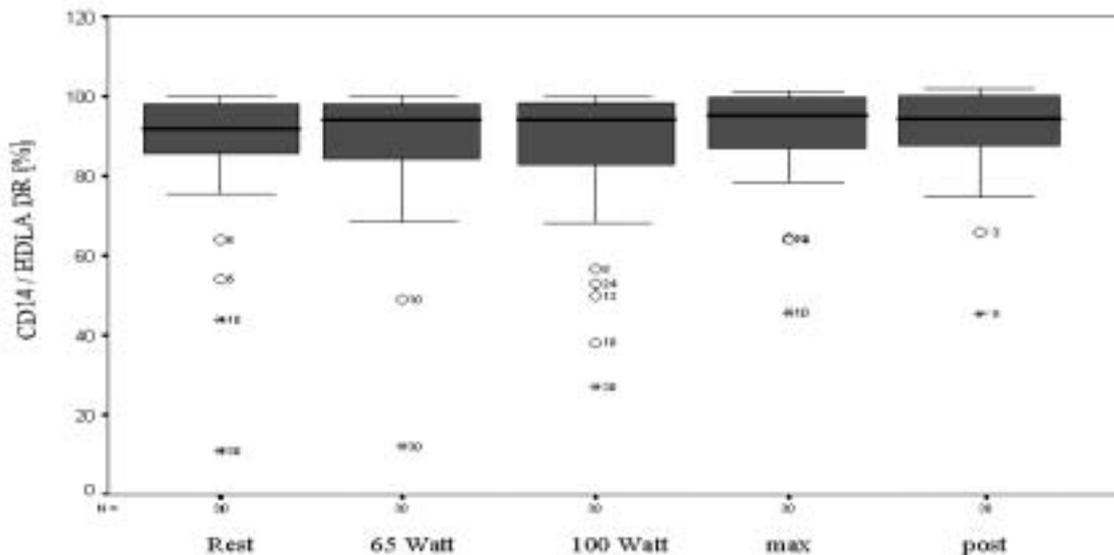


ABB. 9: CD14-ZU HDLA DR VERHÄLTNIS DES KOLLEKTIVS

4.4.10 Die CD 14/71-Werte (Immunkompetente Monozyten mit Transferrinrezeptor)

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von den CD 14/71 positiven Zellen lag bei 3 (1/4) %. Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 3 (1/5) %, für 100 Watt 3 (2/6) % und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 3 (2/6) %. Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 3 (2/6) %. Die Tabelle 13 zeigt die CD 14/71 Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Im Friedman-Test zeigte sich kein signifikanter Verlauf unter Belastung.

Ein Unterschied zwischen den CD 14/71 - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21).

Die graphische Darstellung des Verlaufes der CD 14/71 - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 10.

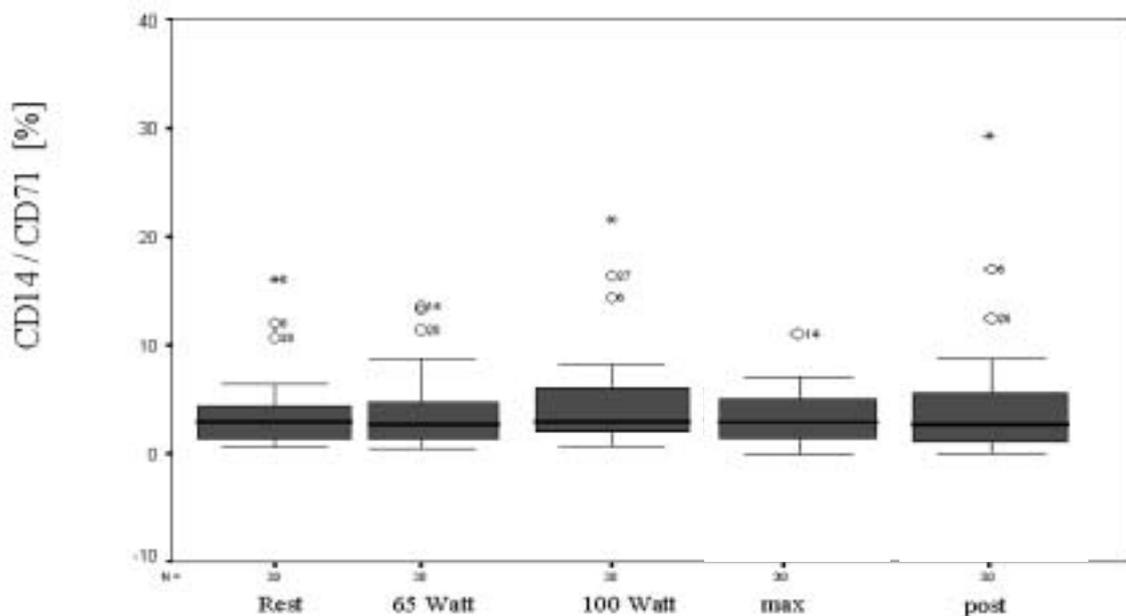


ABB. 10: CD14-/CD71 VERHÄLTNIS DES KOLLEKTIVS

4.4.11 Die CD 4/8 Ratio

Der Ruhewert (Median; 25./75. Perzentil) von der CD 4/8 Ratio lag bei 2,29 (1,69/3,27). Unter Belastung ergaben sich für 65 Watt Werte von 1,99 (1,41/2,93), für 100 Watt 1,90 (1,37/2,57) und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (entspricht max) 1,47 (1,16/2,38). Der Erholungswert nach 10 minütigem belastungsfreien Intervall (entspricht post) lag bei 1,98 (1,30/3,02). Die Tabelle 8 zeigt die CD 4/8 Ratio - Werte in den verschiedenen Belastungssituationen für das Gesamtkollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Ein Unterschied zwischen den 4/8 Ratio - Konzentrationen der Männer gegenüber den Frauen bestand nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 21).

Die graphische Darstellung des Verlaufes der 4/8 Ratio - Serumkonzentrationen erfolgt in der Abbildung 11.

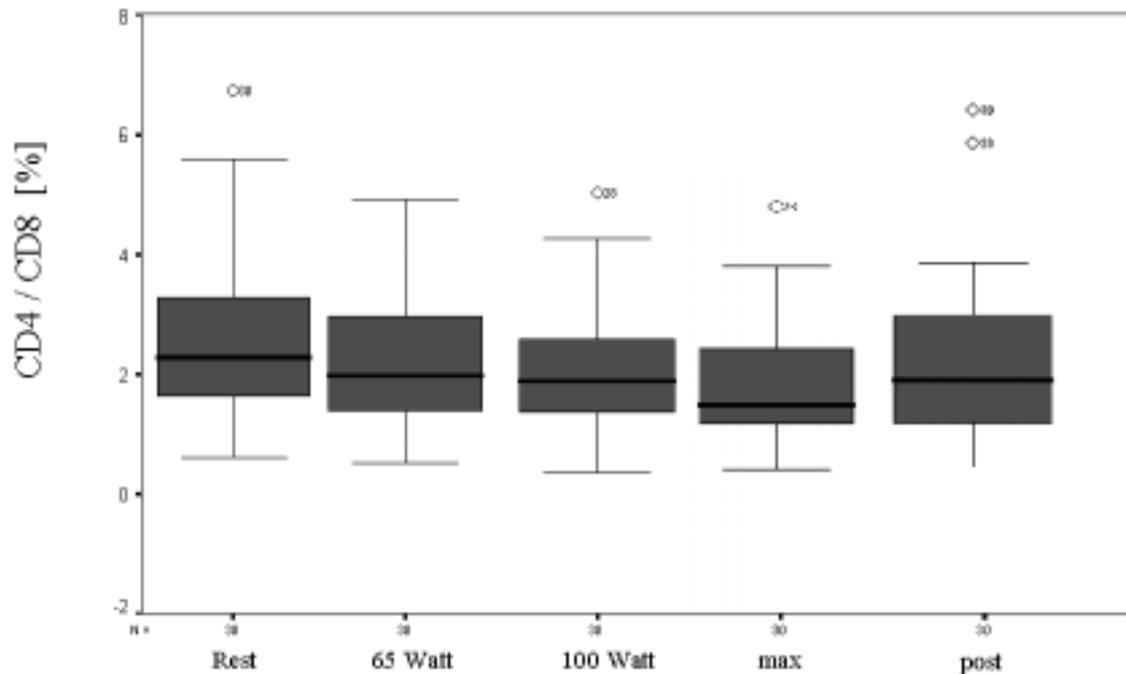


ABB. 11: CD4/ CD8 VERHÄLTNIS DES KOLLEKTIVS

4.5 Neurohormone: Ausgangswerte und Verlauf

4.5.1 NoradrenalinKonzentration

Der Ruhewert (Median, 25./75. Perzentil) von Noradrenalin lag für das Kollektiv bei 529 (450/662) pg/ml. Unter Belastung ergaben sich bei 65 Watt 564 (513/679) pg/ml, bei 100 Watt 658 (541/807) pg/ml und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (max) 1195 (891/1586) pg/ml. Der Erholungswert nach 10 Minuten ohne Belastung (post) ergab 614 (472/769) pg/ml. Die Tabelle 18 zeigt die NoradrenalinKonzentration der Belastungszustände für das Kollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Die NoradrenalinKonzentrationen zeigten unter Belastung einen höchst signifikanten Verlauf im Friedman-Test ($p < 0,001$), sowohl für das Kollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt beurteilt. Im Paarvergleich nach Friedman ergab sich im Vergleich zum Ruhewert jeweils für die zuvor genannten Gruppen eine Signifikanz für die Belastungszustände 100 Watt und maximale Belastung (max). Der Erholungswert (post) zeigte im Vergleich zum Ruhewert keine Signifikanz. Ein Unterschied zwischen

den NoradrenalinKonzentrationen der Männer gegenüber denen der Frauen ergab sich für die Belastungsstufe 100 Watt, wobei die der Frauen signifikant höher waren, als die der Männer ($p < 0,05$ im U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 22).

Die graphische Darstellung des Verlaufs der NoradrenalinKonzentrationen zeigt die Abbildung 12.

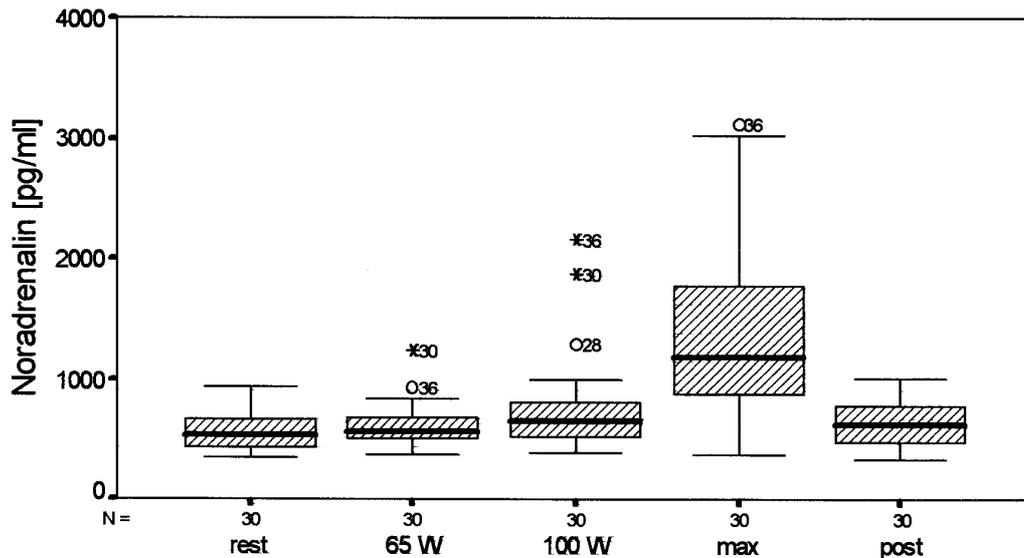


ABB. 12: NORADRENALINKONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.5.2 AdrenalinKonzentration

Der Ruhewert (Median, 25./75. Perzentil) von Adrenalin lag für das Kollektiv bei 124 (114/159) pg/ml. Unter Belastung ergaben sich bei 65 Watt 128 (115/165) pg/ml, bei 100 Watt 128 (102/153) pg/ml und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (max) 173 (136/209) pg/ml. Der Erholungswert nach 10 Minuten ohne Belastung (post) ergab 138 (117/160) pg/ml. Die Tabelle 16 zeigt die AdrenalinKonzentration der Belastungszustände für das Kollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Die AdrenalinKonzentrationen zeigten einen höchst signifikanten Verlauf im Friedman-Test ($p < 0,05$). Unter Belastung waren die AdrenalinSpiegel unter maximaler

Erschöpfung, sowohl für das Kollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt beurteilt, signifikant zum Ruhewert erhöht (Paarvergleich nach Friedman). Der Erholungswert (post) zeigte im Vergleich zum Ruhewert keine Signifikanz.

Ein Unterschied zwischen den Adrenalinspiegeln der Männer und Frauen ergab sich nicht (U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 22).

Die graphische Darstellung des Verlaufs der AdrenalinKonzentrationen zeigt die Abbildung 13.

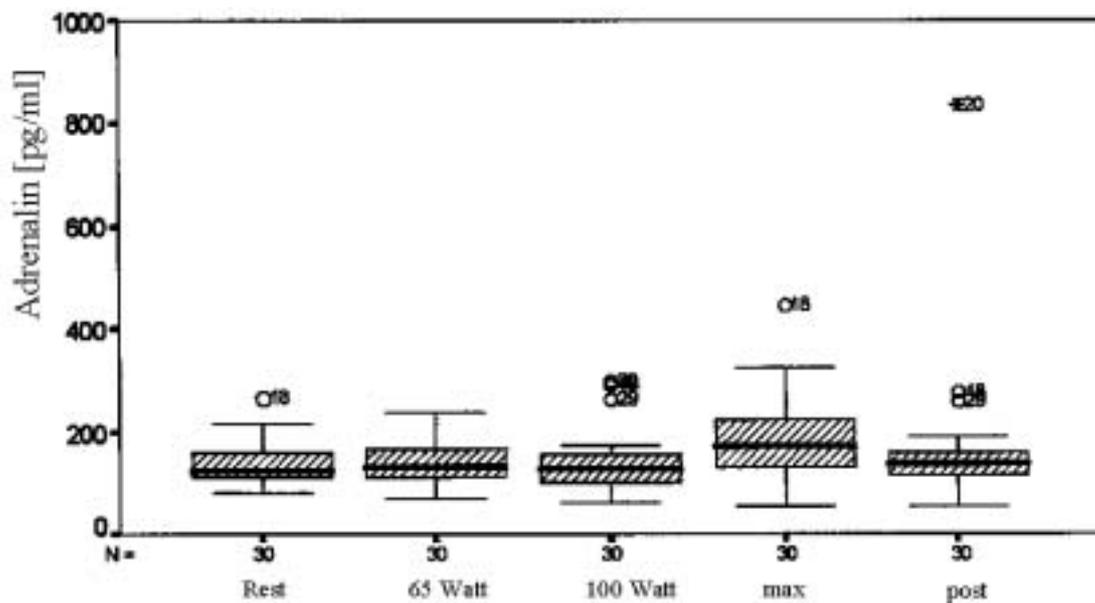


ABB. 13 ADRENALINKONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.5.3 ANP- Konzentration

Der Ruhewert (Median, 25./75. Perzentil) vom ANP lag für das Kollektiv bei 76(56/105) pg/ml. Unter Belastung ergaben sich bei 65 Watt 91 (61/112) pg/ml, bei 100 Watt 99 (75/128) pg/ml und zum Zeitpunkt der individuellen Erschöpfung (max) 194 (146/267) pg/ml. Der Erholungswert nach 10 Minuten ohne Belastung (post) ergab 154

(98/193) pg/ml. Die Tabelle 17 zeigt die ANP-Konzentration der Belastungszustände für das Kollektiv, sowie nach Geschlecht getrennt.

Die ANP-Konzentrationen zeigten einen höchst signifikanten Verlauf im Friedman-Test ($p < 0,001$) für das Kollektiv, wie auch jeweils für die Männer und Frauen getrennt. Während der Belastung waren die ANP-Spiegel unter maximaler Erschöpfung und auch für die Erholungswerte, sowohl für das Kollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt beurteilt, signifikant zum Ruhewert erhöht (Paarvergleich nach Friedman). Der ANP-Spiegel der Frauen war unter der Belastungsstufe 100 Watt im Vergleich zu den Männern signifikant erhöht ($p < 0,04$, U-Test nach Mann und Whitney, Tabelle 22).

Die graphische Darstellung des Verlaufs der ANP-Konzentrationen zeigt die Abbildung 14.

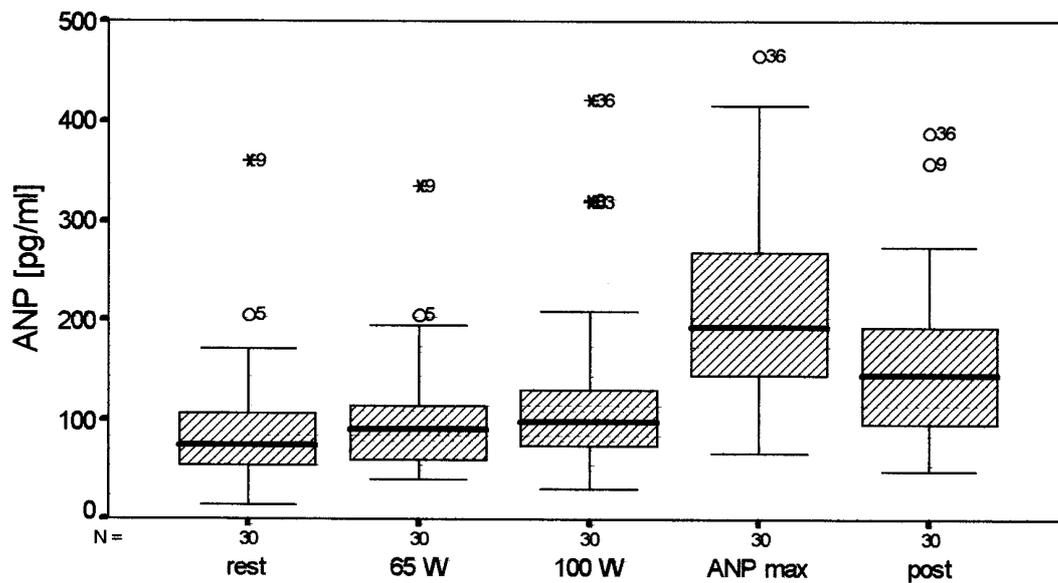


ABB. 14 ANP-KONZENTRATION DES KOLLEKTIVS

4.6 Zusammenhänge zwischen T-Zell- und Monozyten-Subpopulation und Neurohormonen

4.6.1 CD 16/56-positive Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen den Natürlichen Killerzellen und den Neurohormonen Adrenalin ($r=0,16$ und $p=0,395$), und ANP ($r=0,1$ und $p=0,568$) gefunden werden. Lediglich bei der Korrelationsberechnung von NK-Zellen und Noradrenalin zeigte sich eine geringe Korrelation ($r=0,3824$ und $p=0,037$). (Tabelle19).

4.6.2 CD 19-positive Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte keine relevante Korrelation zwischen den CD 19-positiven Lymphozyten und dem Neurohormone Adrenalin ($r=0,28$ und $p=0,120$), gefunden werden. Lediglich bei der Korrelationsberechnung von CD 19-positiven Zellen und Noradrenalin zeigte sich eine geringe Korrelation ($r = 0,47$ und $p=0,008$), sowie ebenfalls bei den CD 19-positiven Zellen und ANP ($r=0,38$ und $p=0,036$) (Tabelle19).

4.6.3 CD 45 RO-positive Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen den CD 45 RO-positiven Lymphozyten und dem Neurohormon Adrenalin($r=-0,05$ und $p=0,787$) und ANP ($r=-0,35$ und $p=0,058$)gefunden werden. Lediglich bei der Korrelationsberechnung von CD

45 RO-positiven Lymphozyten und Noradrenalin zeigte sich eine relevante negative Korrelation ($r=-0.55$ und $p=0,002$) (Tabelle19).

4.6.4 CD 3/25-positiv e Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen den CD 3/25 positiven Lymphozyten und den Neurohormonen Adrenalin, Noradrenalin und ANP gefunden werden. (Tabelle19).

4.6.5 CD 8-positiv e Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen den CD 8-positiven Lymphozyten und den Neurohormonen Adrenalin, Noradrenalin und ANP gefunden werden (Tabelle19).

4.6.6 CD 4/25-positiv e Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen den CD4/25 -positiven Lymphozyten und den Neurohormonen Adrenalin, Noradrenalin und ANP gefunden werden. (Tabelle19).

4.6.7 CD 4/45 RO-positive Zellen und Neurohormone

Für dieses Kollektiv konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen den CD 4/45 RO-positiven Lymphozyten und den Neurohormonen Adrenalin und ANP gefunden werden. Lediglich bei der Korrelationsberechnung von CD 4/45 RO-positiven Zellen und Noradrenalin zeigte sich eine geringe negative Korrelation ($r=-0.47$ und $p=0,008$) (Tabelle19).

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Bei der Erstellung von Referenzwerten ist es problematisch eine Auswahl eines repräsentativen Kollektivs gesunder Probanden zu treffen. Wegen der anfallenden Kosten können nur eingeschränkt hohe Fallzahlen von Probanden untersucht werden. Die von uns als "leistungsfähig" und "herzgesund" ausgewählten Probanden waren nach den vorgestellten nicht invasiven Untersuchungsverfahren wie Anamnese Auskultation, Spiroergometrie und Echokardiographie bei jeweils im Normbereich im Studienprotokoll vorgesehenen Blutentnahmen. Die Daten der Spiroergometrie, der Neurohormonbestimmung und des zellulären Immunmonitorings der Probanden dienen als Referenz-, bzw. Orientierungswerte für Patienten der untersuchten Altersklasse für das angewandte Belastungsprogramm.

5.2 Wertung der T-Zell- und Monozyten-Subpopulation und Neurohormone

Bei der Entstehung und Progredienz der Herzinsuffizienz spielt, über die chronische neurohumorale Aktivierung hinaus, die Aktivierung des zellulären Immunstatus mit konsekutiver Aktivierung immunologischer Mediatoren, wie die der Zytokine, eine pathophysiologische Rolle (59).

Wir untersuchten 30 leistungsfähige Personen im Alter von 40-70 Jahren mit bislang leerer kardialer Anamnese und bestimmten T-Zellen und Monozyten-Subpopulationen als Marker des zellulären Immunstatus sowie Noradrenalin, Adrenalin und ANP als anerkannte Marker der chronischen Herzinsuffizienz.

Die Ruhewerte beider Neurohormone unseres Kollektivs lagen oberhalb der jeweiligen Referenzwertebereiche. Dies könnte einerseits für eine übersehene latente Herzinsuffizienz bei der Mehrzahl unserer Probanden sprechen, andererseits müssen die

Einflussfaktoren dieser Parameter berücksichtigt werden. Das Blut für die Ruhewerte aller Parameter nahmen wir in sitzender Position und ohne Reizabschirmung der Probanden ab. Die für den Einzelnen ungewohnte Untersuchungssituation spielt eine weitere Rolle und muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. In Abhängigkeit des empfundenen Stresses kommt es in diesen Situationen zu einer Aktivierung der Katecholamine, deren Freisetzung der Kontrolle der vegetativen Zentren unterliegt. In einer ergotropen Reaktionslage, die durch gesteigerte Leistungsfähigkeit und Leistungsbereitschaft gekennzeichnet ist, bewirkt die gesteigerte Sympathikusaktivität eine Zunahme des Herzzeitvolumens, einen Blutdruckanstieg und eine Förderung der Muskeldurchblutung (63).

Aufgrund der bevorstehenden Untersuchung mit potentiell Nachweis einer kardiovaskulären Beeinträchtigung entspricht dies einer emotionalen Situation, die für unsere Probanden in Erwägung zu ziehen ist. LEVINE et al. zeigten, dass bei Gesunden die Aktivierung des Sympathikus bei Lagewechsel von der liegenden zur aufrechten Position mit einer Verdoppelung der zirkulierenden Katecholamine verbunden ist (41).

Die belastungsinduzierten Veränderungen immunologischer Parameter sind in engem Zusammenhang mit der hormonellen Regulation und dem Metabolismus zu sehen. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zu einer von der Belastungsintensität abhängigen Umverteilung der Leukozyten aus dem marginalen in den zirkulierenden Blutpool. Gleichzeitig ist eine Lymphozytopenie durch vermehrtes Homing der Lymphozyten und auch der Natürlichen Killerzellen nachweisbar. Es findet also eine von Belastungsart, -intensität und -dauer abhängige physiologische Modulation insbesondere unspezifischer Immunfunktionen statt. Verglichen mit den Auswirkungen auf das Zirkulationsverhalten der Immunzellen sind die Veränderungen der Zellfunktion an sich jedoch geringgradig. Bei primär Gesunden findet keine pathologische Aktivierung des Immunsystems statt, ebenso wenig eine mit Immundefekten vergleichbare Immunsuppression (24). Es finden sich in der Literatur jedoch zum Teil widersprüchliche Aussagen. MURRAY et al. beschreibt eine abgeschwächte immunologische Funktion der Lymphozyten nach β -adrenerger Stimulation durch β -Agonisten bei in vitro Experimenten (48).

Ebenso zeigt GABRIEL et al. messbare Veränderungen immunologischer Funktionen unter akuter körperlicher Belastung bei Gesunden und Kranken auf. Neben quantitativen Veränderungen nahezu aller im Blut zirkulierenden Immunzellen kommt es abhängig von der Ausgangslage der Immunität bei vielstündigen Ausdauerbelastungen zu einer Beeinträchtigung der Funktion wichtiger Immunzellen, wie der neutrophilen Granulozyten, Natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten. Gleichzeitig wird eine Entzündungsreaktion initiiert, bei der wiederum Immunzellen, wie beispielsweise die Monozyten, eine wesentliche Rolle spielen. Diese Entzündungsreaktion ist unter anderem durch die Induktion der Akut-Phase-Reaktion charakterisiert und erfordert eine entsprechende Gegenregulation, z.B. über das Cortisol. Allerdings liegt auch hier die Betonung auf der extremen Ausdauerbelastung (25). Demgegenüber führen moderate Belastungen, wie wir sie bei unseren Probanden im Rahmen der Spiroergometrie durchführten, zu keiner negativen Beeinträchtigung des Immunsystems. Bei gleicher Belastungsdauer werden den Katecholamin-konzentrationen folgend oberhalb der individuellen anaeroben Schwelle überproportional mehr Natürliche Killerzellen, Suppressor- bzw. zytotoxische T-Lymphozyten in die Blutzirkulation mobilisiert. Dies deutet daraufhin, dass der aerob-anaerobe Übergangsbereich einen physiologischen breakpoint darstellt, der aufgrund der übermäßigen sympathischen Aktivierung auch Auswirkungen auf die Immunzellen nach sich zieht (26). Wir sahen bei unseren Probanden ebenfalls einen maximalen Anstieg der verschiedenen Immunzellen unter subjektiv maximaler Belastung, was rein rechnerisch dem Erreichen der anaeroben Schwelle entsprach.

Die Steuerungs- und Regulationsmechanismen belastungsinduzierter Reaktion des Immunsystems sind teilweise bekannt. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass hormonelle Veränderungen, z.B. der Katecholamine und des Cortisols, für die quantitativen Reaktionen der Immunzellen nach Belastung insbesondere für den deutlichen Anstieg der neutrophilen Granulozyten während und nach Belastung sowie die Lymphozytopenie nach Belastung eine Rolle spielen (27). Das anatomische Korrelat ist zu sehen in den sympathischen Nervenendigungen, die unter anderem Milz und Thymus innervieren, so dass es unter Belastung zu einer Zunahme der zirkulierenden Lymphozyten bei mäßigem T-Zell-Anstieg kommt (40). Aufgrund von beträchtlichen

Unterschieden bezüglich der β -Rezeptordichte auf den Lympho- und Monozytensubpopulationen, welche am stärksten ausgeprägt ist bei den NK-Zellen, mittelmäßig bei B-Lymphozyten, T-Suppressorzellen und Monozyten und am geringsten bei T-Helferzellen, wird der unterschiedliche Anstieg unter sympathischer Aktivierung verständlich (44). Dies konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen. Es zeigte sich in unserer Studie ein besonders starker Anstieg bei den NK-Zellen unter maximaler Belastung und es lag eine geringe Korrelation zwischen NK-Zellen und Noradrenalin vor. Eine relevante negative Korrelation fanden wir bei den CD 45RO(Gedächtniszellen) und dem Noradrenalin($r=-0,55;p=0,002$), sowie eine geringe negative Korrelation von CD4/45(T-Helfer-Gedächtniszellen) und Noradrenalin. Alle anderen Zellen zeigten keine relevante Korrelation mit den Neurohormonen. Die Zahl der Lymphozyten und Monozyten-Subpopulationen stiegen unter Belastung an, wobei der geringste Anstieg bei den T-Helferzellen zu verzeichnen war. Diesen Verlauf beschreibt auch MAISEL et al. in einer Studie mit gesunden Individuen. Im Gegensatz dazu zeigt die Gruppe der herzinsuffizienten Patienten zwar einen Anstieg von Noradrenalin unter Belastung, aber die Lymphozytose ist dazu nicht signifikant (45). Nach 10-minütiger Erholung sahen wir bei fast allen Parametern einen Abfall der Zellzahlen annähernd auf das Ausgangsniveau oder darunter. Eine mögliche Erklärung für diesen zügigen Abfall der Immunzellen nach Belastungsende liefert möglicherweise die kurze Halbwertszeit der Katecholamine.

Drei wesentliche Faktoren machen es schwer eine präzise Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen unterschiedlicher Arbeitsgruppen zu realisieren:

Erstens die Unterschiedlichkeit der zugrundeliegenden leistungsphysiologischen Grundlagen, zweitens die nur unzureichende Vergleichbarkeit immunologischer Labormethoden und drittens die oftmals fehlende Berücksichtigung biologischer, insbesondere tageszeitlicher Rhythmen (27).

Unsere Studie ist jedoch aufgrund der beabsichtigten Erstellung eines Referenzkollektivs für herzinsuffiziente Patienten in enger Anlehnung an das bestehende Studienprotokoll unserer Klinik durchgeführt worden.

Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigten sich bei den zur Herztransplantation gelisteten schwer herzinsuffizienten Patienten erniedrigte Werte bezüglich aller Immunkompetenz-Marker. Die Patientengruppe der gelisteten Patienten wurde

differenziert in medikamentös Substituierte (Digitalis/Furosemid/ACE-Hemmer) und diejenigen, welche aufgrund ihrer hämodynamischen Instabilität auf eine vorübergehende Implantation eines LVAS(Left Ventricular Assist Device) angewiesen waren. In dieser letzteren Gruppe zeigte sich eine weiter reduzierte zelluläre Immunkompetenz mit Zeichen einer aktivierten Inflammation in Form von u.a. erhöhten Interleukin-6 Werten in den ersten 2 Monaten nach Implantation des unterstützenden Systems, die nach 4,5 Monaten eindeutig rückläufig war. Diese stärker betonte Immunsuppression in der Gruppe der Patienten mit LVAS gegenüber der medikamentös unterstützten Gruppe könnte weniger durch sympathische Aktivierung als potentiell durch das System selbst verursacht sein (16). In der Arbeit von LEVIN et al. konnte gezeigt werden, dass die Unterstützung durch ein LVAS zur Normalisierung der sympathischen Aktivierung führt (42). Davon ausgehend ist auch eine Normalisierung der Immunkompetenz-Marker nach Erholung zu erwarten. Abweichend von diesem pathologischen Verlauf der sympathischen Aktivierung und der konsekutiven Immunsuppression bei schwer herzinsuffizienten Patienten zeigte unsere Studie einen Anstieg des zellulären Immunstatus unter Belastung, welcher der oben beschriebenen physiologischen sympathischen Rezeptorendichte adäquat war und auch dem physiologischen Abfall nach Erholung entsprach.

Diese Untersuchung der herzgesunden Probanden bestätigt die Hypothese einer belastungsinduzierten und durch das sympathische Nervensystem getriggerten physiologischen Immunmodulation, in Form von einem Anstieg der Natürlichen Killerzellen, den T-Suppressorzellen sowie den cytotoxischen T-Zellen, welche jedoch nach einer kurzen Erholungsphase rückläufig ist.

5.3 Wertung der spiroergometrischen Daten

Zur Überprüfung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit haben sich als nicht-invasive Methode die computergesteuerten Ergometriesysteme etabliert. Das auch von uns gewählte unsteady-state-Belastungsprogramm hat sich aufgrund der kurzen Zeitdauer und dennoch relativ sicheren Bestimmbarkeit der anaeroben Schwelle gegenüber

steady-state Programmen weitgehend durchgesetzt. Für diese unsteady-state Belastungsprogramme fehlen große international anerkannte Normkollektiv-Untersuchungen, um Referenzwerte für das jeweils angewandte Belastungsprotokoll zu erstellen. Die in der Literatur veröffentlichten Studien unterscheiden sich erheblich im Untersuchungsablauf, der Kollektive und der Messmethodik, sodass die Ergebnisse nur schwer miteinander vergleichbar sind (8).

Die Bestimmung der anaeroben Schwelle(VO_{2AT}) in der Gasanalyse ist willentlich nicht durch den Patienten beeinflussbar und dient damit der objektiven Einschätzung der kardio-pulmonalen Leistungsfähigkeit.

Die maximale Sauerstoffaufnahme(VO_{2max}) ist definiert als das VO_2 -Plateau, das trotz weiter zunehmender Leistung nicht mehr zu steigern ist. Sie wird auch durch die Art der Leistungssteigerung beeinflusst (9). Zu niedrige und zu langsame Leistungssteigerung kann zu einer vorzeitigen Erschöpfung führen, sodass die maximale Leistungsfähigkeit nicht erreicht wird.

Bei den VO_2 -max-Werten in der von uns durchgeführten Fahrradergometrie handelt es sich um maximal erreichbare Peak- O_2 -Werte bei subjektiver Erschöpfung. Die maximale Sauerstoff-Aufnahme unseres Kollektivs lag mit 96,2 ($\pm 20,3$)% oberhalb des unteren Konfidenzintervalls des von WASSERMANN et al. angegebenen Normbereichs. Eingeschränkte Belastungskapazität gilt nach zuvor genanntem Autor bei Werten unterhalb von 84% des Verhältnisses von gemessener zu berechneter VO_2 max, unter Berücksichtigung von Alter, Größe und Gewicht (68).

Die anaerobe Schwelle kann als Absolutwert (ml/kg) oder als Relativwert zur (VO_{2AT}/VO_{2max}) angegeben werden. Wir wählten die prozentuale Angabe, nach der nach HANSEN et al. die VO_{2AT} mindestens 40% betragen sollte (32). Die Daten unseres Kollektivs lagen für die Männer bei 60,3 ($\pm 9,7$)% und für die Frauen bei 63,2($\pm 5,9$)%.

Zu Normwerten für die Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle gibt es nur wenige Angaben in der Literatur.

In der Studie von TREESE et al. ergaben sich für die Herzfrequenz der Männer und Frauen zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle Werte von 109 ± 19 Schläge/min für die Männer, bzw. 120 ± 21 Schläge/min für die Frauen. Das Alter der 23 Männer lag bei 53 ± 8 Jahren, das der Frauen bei 54 ± 4 Jahren, so dass bis auf den Unterschied zur

Belastungssteigerung von 20 Watt/min ein Vergleich mit unserem Kollektiv eingeschränkt möglich ist (65). Die Herzfrequenz-Daten unseres Kollektivs an der anaeroben Schwelle liegen für die Männer bei 103 ± 12 Schlägen/min, für die Frauen bei 109 ± 8 Schläge/min.

Das Atemzeitvolumen zeigt unter Belastung eine enge Beziehung zur CO₂-Abgabe, nicht jedoch zur O₂-Aufnahme. Es stellt sich relativ unabhängig von Alter, Größe und Geschlecht des Probanden/Patienten dar.

Das Herzminutenvolumen nimmt in der Erholungsphase nach Belastungsabbruch sehr schnell ab, durch die bestehende Laktatazidose wird die Ventilation hingegen weiter stimuliert. Dies führt zu einer erheblichen alveolären Hyperventilation mit pCO₂-Abfall. Bei unseren Probanden zeigte sich eine geschlechtsspezifische Erhöhung des Atemminutenvolumens unter maximaler Belastung für die Männer in allen Altersdekaden. Die Steigerung des Atemminutenvolumens erfolgte im unteren und mittleren Bereich der Belastung über eine Erhöhung des Atemzugvolumens, im Bereich hoher Belastung jedoch nur noch über den Anstieg der Atemfrequenz. Hier zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Die maximale Atemfrequenz betrug für die Männer wie auch für die Frauen 20 Atemzüge/min.

Diese Beobachtung findet sich auch in der Studie von POTTHOFF et al. (54).

5.4 Einschränkungen

Zur Stützung unserer Ergebnisse wäre es sinnvoll eine Studie mit dem gleichen Protokoll und einem größeren Probandenkollektiv durchzuführen.

5.5 Zusammenfassung

Wir untersuchten bei 30 herzgesunden 40- bis 70-jährigen Frauen und Männern die Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen und deren Aktivierung durch Adrenalin, Noradrenalin und das atriale natriuretische Peptid unter spiroergometrischer Belastung.

Hauptergebnis unserer Studie ist, dass die Zahl der Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen unter Belastung ansteigt. Nach zehnminütiger Ruhephase wird ein Abfall der Zellzahlen annähernd auf das Ausgangsniveau erreicht.

Der belastungsinduzierte Anstieg der Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen korreliert mit der β -Rezeptordichte der Immunzellen. Die kurze Halbwertszeit der Katecholamine erklärt den zügigen Abfall der Zellzahlen nach zehnminütiger Ruhephase bis auf das Niveau vor Belastung.

Wir konnten mit dieser Untersuchung der herzgesunden Probanden die Hypothese einer belastungsinduzierten und durch das sympathische Nervensystem getriggerten physiologischen Immunmodulation, die jedoch nach einer kurzen Ruhephase rückläufig ist, bestätigen.

6 Literatur

1. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.: Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *AM J Cardiol* 79 (1997):1426-1430.
2. Balligand J.L., Ungureanu D., Kelly R.A.; Kobzik L.; Pimental D.; Michel T.; Smith T.W.: Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *J. Clin Invest* 1993; 91: 2314-2319
3. Behrens, S., Brüggemann, T., Andresen, D., Ehlers, C., Schröder, R.: Reproduzierbarkeit der symptomlimitierten Sauerstoffaufnahme und der anaeroben Schwelle im Rahmen spiroergometrischer Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie*, 83, (1994): 44-49.
4. Bollerslev, J., Svanegard, J., Blaabjerg, O., Pindborg, T.: Atrial natriuretic peptide in relation to physical exercise. *Scand J Clin Lab Invest*, 47, (1987): 681-683.
5. Borg, G., Noble, B. J.: Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev*, 2, (1974): 131-153.
6. Brodde, O.-E.: β_1 - and β_2 -adrenoreceptors in the human heart properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev*, 43, (1991): 203-242.
7. Brodde, O.-E.; Engel G.; Hoyer D.; Bock K.D.; Weber, F.: The β -adrenergic receptor in human lymphocytes : Subclassification by the use of a new radio-ligand, 125 iodocynopindolol. *Life Science* 1981; 29: 2189-2198
8. Brügelmann, I.: Metaanalyse zu nichtinvasiven Referenzwerten in der Ergometrie. Dissertation. Universität Mainz (1993).
9. Buchfuhrer, M. J., Hansen, J.E., Robinson, T.E., Sue, D.Y., Wasserman, K., Whipp, B.J.: Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol*, 55, (1983): 439-445.
10. Buddecke, E.: *Grundriss der Biochemie*, 9. Auflage, Berlin, New York, Walter de Gruyter Verlag, 1995: 327-331.
11. Bühl, A., Zöfel, P.: *SPSS für Windows. Version 6.1. Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse*, 2. Auflage, Bonn (e), Addison,Wesley GmbH., 1995: 268-270, 281-283, 295-98, 308-318.

12. Deng, MC.: Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. In Park(ed). Chronische Herzinsuffizienz; Pabst Verlag 1992
13. Deng, M. C., Brisse, B., Erren, M., Khurana, C., Breithardt, G., Scheld, H. H.: Ischemic versus idiopathic cardiomyopathy: differing neurohumoral profiles despite comparable peak oxygen uptake. *Int J Cardiol*, 61, (1997): 261-268.
14. Deng, M. C., Dasch, B., Erren, M., Möllhoff, T., Scheld, H. H.: Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 62, (1996):184-190.
15. Deng, M. C., Erren, M., Kämmerling, L., Günther, F., Kerber, S., Fahrenkamp, A., Assmann, G., Breithardt, G., Scheld, H. H.: The relation of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , IL-2, and IL-2 receptor levels to cellular rejection, allograft dysfunction, and clinical events early after cardiac transplantation. *Transplantation*, 60, (1995): 1118-1124.
16. Deng, M. C., Tamminga, N., Erren, M., Weyand, M., Hammel, D., Scheld, H. H.: Novacor-Langzeit-Linksherzunterstützung: Anhaltende Interleukin-6- und Entzündungsaktivierung sowie temporäre Immunsuppression. *Z Kardiologie*, 85, Suppl. 5, (1996): 76, Nr.219.
17. Deng M. C., Wiedner M., Erren M., Möllhoff T., Assmann G., Scheld H. H.: Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG. *Eur J Cardiothorac Surg*, 95 (1), (1995): 22-29.
18. Dzau, V. J.: Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol*, 70, (1992): 4C-11C.
19. Eckstein R.; Mempel W., Bolte H.-D.: Reduced suppressor cell activity in congestive cardiomyopathy and in myocarditis. *Circulation* 1982; 65: 1224 -1229
20. Finkel M. S., Hoffman R. A., Shen L., Oddis C. V., Simmons R. L., Hattler B. G.: Interleukin-6 as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol* 1993; 71:1231-1232.
21. Francis, G. S.: Hemodynamic and neurohumoral responses to dynamic exercise: normal subjects versus patients with heart disease. *Circulation*, 76, Suppl. VI, (1987): 11-17.
22. Francis, G. S., Benedict, C., Johnstone, D. E., Kirlin, P. C., Nicklas, J., Liang, C., Kubo, S., Rudin-Toretsky, E., Yusuf, S.: Comparison of neuroendocrine activation

- in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation*, 82, (1990): 1724-1729.
23. Francis, G. S., Goldsmith, R., Ziesche, S. M., Cohn, J. N.: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 49,(1982):1152-1159.
 24. Gabriel, H., Kindermann, W.: *Immunsystem und körperliche Belastung: Was ist gesichert?* Institut für Sport- und Präventivmedizin; Universität des Saarlandes (2002)
 25. Gabriel, H., Urhausen, A., Schwarz, L., Brechtel, L., Müller, H.J.: Immunoregulatory hormones, circulating leucocytes and lymphocyte subpopulation before and after endurance exercise of different intensities. *Int. J. Sports Med.* 13,(1992):359-366.
 26. Gabriel, H., Kindermann, W.: The acute immune response to exercise: What does it mean? *Int. J. Sports Med.* 18,(1997): 28-45,
 27. Gabriel, H., Kindermann, W.: Flowcytometry Principles and applications in exerciseimmunology. *Sports Medicine* 20(1995):302-320.
 28. Gottlieb, S. S., Kukin, M. L., Ahern, D., Packer, M.: Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*: 13: (1989): 1534-1539.
 29. Gulick T., Chung M. K., Pieper S. J., Lange L. G., Schreiner G. F.: Interleukin-1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:6753-6757.
 30. Gulick T., Pieper S. J., Murphy M. A., Lange L. G., Schreiner G. F.: A new method for assessment of cultured cardiac myocyte contractility detects immune factor-mediated inhibition of beta-adrenergic responses. *Circulation* 1991; 84:313-321.
 31. Hagberg, J. M., Hickson, R. C., McLane, A., Ehsani, A. A., Winder, W. W.: Disappearance of norepinephrine from the circulation following strenuous exercise. *J Appl Physiol* 47, (1979): 1311-1314.
 32. Hansen, J. E., Sue, D. Y., Wasserman, K.: Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis, Suppl.* 129, (1984): 49-55.
 33. Holzinger C., Schöllhammer A., Imhof M., Reinwald C., Kramer G., Zuckermann A., Wolner E., Steiner G.: Phenotypic patterns of mononuclear cells in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:2876-2885

34. Itoh, H. K., Taniguchi, A., Koike, M., Doi, M.: Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation, Suppl. II* (1990): II-31-II-37.
35. Kaufmann S.H.E.. 1994, Immunologie S.131-226; in: Medizinische Mikrobiologie, Hahn, Falke, Klein. 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
36. Keller, H.: Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Analyse, Befund, Interpretation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991:432-433.
37. Kinigawa K., Takashi T., Kohmoto O., Yao A., Aoyagi T., Momomura S., Hirata Y., Serizawa T.: Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on [Ca] and cell contact in cultured chick ventricular myocytes. *Circulation Research* 1994; 75:285-295.
38. Knapp W., Rieber P., Dörken B., Schmidt R.E., Stein H., Borne A.E.G.: Towards a better definition of human leucocyte surface molecules. *Immunology today* 1989; 10:253-258.
39. Kristensen B.O., Solling K.: Serum-concentration of immunoglobulines and free light chains before and after vascular events in essential hypertension. *Acta Med Scand.* 1983; 213:15-20.
40. Landmann, R. M. A., Muller, F. B., Perini, C., Wesp, M., Erne, P., Buhler, F. R.: Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: Relationship to plasma catecholamines. *Clin Exp Immunol*, 58, (1984):127-135.
41. Levine, T. B., Francis, G. S., Goldsmith, S. R., Cohn, J. N.: The neurohormonal and hemodynamic response to orthostatic tilt in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 67, (1983): 1070-1075.
42. Levin, H. R., Chen, J.M., Oz, M.C.: Potential of left ventricular assist devices as outpatient therapy while waiting transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1515-1520
43. Löllgen, H., Winter, U. J., Erdmann, E. (Hrsg.): Ergometrie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, 1995: 111-167, 200.
44. Maisel, A. S., Fowler, P., Rearden, A., Motulsky, H. J., Michel, M. C.: A new method for isolation of human lymphocyte subsets reveals differential regulation of beta-adrenergic receptors by terbutaline treatment. *Clin Pharmacol Ther*, 46, (1989): 429-439.

45. Maisel, A.S., Harris, T., Rearden, C.A., Michel, M. C. : Beta-adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(6):2003-10
46. Male, D., Cooke, A., Owen, M., Trowsdale, J., Champion, B.: *Advanced Immunology*. Mosby-Verlag, 1996: 6.5, 10.3, 10.5-12, 17.3-4.
47. Molina, C.,R., Fowler, M. B., McCrory, S.: Hemodynamic, renal and endocrine effects of atrial natriuretic peptide infusion in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 12, (1988): 175-186.
48. Murray, D. R., Irwin, M., Rearden, C. A., Ziegeler, M., Motulsky, H., Maisel, A. S.: Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise. Mediation via a β_2 -adrenergic dependent mechanism. *Circulation*, 86, (1992): 203-213.
49. Neri-Serner G.G., Prisco D., Martini F., Gori A. M., Brunelli T., Poggesi L., Rostagno C., Gensini G.F., Abbate R.: Acute T-cell activation in unstable angina. *Circulation* 1997; 95:1806-1812.
50. Ogawa, K., Ito, H., Hashimoto, Y.: Plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Lancet*, 1, (1986): 106-107.
51. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohormonal mechanism in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75(suppl4):80-92
52. Petzl, D. H., Hartter, E., Osterode, W., Böhm, H., Woloszczuk, W.: Atrial natriuretic peptide release due to physical exercise in healthy persons and in cardiac patients. *Klin Wochenschr*, 65,(1987): 194-196.
53. Petzl, D. H., Hartter, E., Podolsky, A.: Regulation des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) bei Untrainierten und Hochtrainierten unter standardisierter Ergometerbelastung. In: Rieckert (Hrsg.). *Sportmedizin-Kursbestimmung*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Toronto, 1987.
54. Pothoff, G., Winter, U. J., Steinbach, M., Jäkel, H., Fritsch, J., Gitt, A. K.: Ergometrische Normalkollektiv-Untersuchungen für ein Unsteady-state-Stufenprogramm. *Z Kardiol*, 83, (1994): 116-123.
55. Rhind S.G., Shek P.N., Shikai S., Shephard R.J.: Effects of moderate and endurance exercise and training on in vitro lymphatic proliferation, interleukin-2 production and IL-2 receptor expression. *Eur J Appl Physiol* 74(1996):348-360.

56. Riegger, A. J. G., Kromer, E. P., Kochsiek, K.: Der natriuretische Vorhoffaktor bei schwerer kongestiver Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wschr*, 42 (1985): 41607-1610
57. Riegger G, 1993, Herzinsuffizienz. in: *Innere Medizin*, S.958-969,
58. Rönnblom L.E., Forsberg H., Evrin P.E.: Increased level of HLA-DR expressing T-lymphocytes in peripheral blood from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 78: (1991) 161-167.
59. Shan,K., Kurrelmeyer,K., Seta,Y., Wang,F., Dibbs,Z., Deswal,A., Lee-Jackson,D., Mann,D.: The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol*, 12,(1997) 218-223.
60. Schoefer J, Mathey D. Herzinsuffizienz – Fortschritte in der Therapie. 1993, Thieme, Stuttgart
61. Shioi T., Matsumori A., Matsui S., Sasayama S.: Inhibition of cytokine production by a new inotropic agent, vesrinone, in human lymphocytes, T-cell line, and monocytic cell line. *Life science* 54:(1994) PL 11-16.
62. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Statistisches Bundesamt der BRD, 2002: 440-441.
63. Thews, G., Vaupel, P.: *Vegetative Physiologie*. 2. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, (1990): 243-246.
64. Toft, E., Ernst, E., Expersen, G. T., Kalund, S.: Plasma atrial natriuretic peptide in elite runners. *Int J Sports Med*, 11, (1990): 215-217.
65. Treese, N., Akbulut, Ö., Coutinho, M., Epperlein, S., Meyer, J.: Halbliegende kardiopulmonale Belastung bei Herzgesunden mittleren Alters. *Z Kardiol*, 83 (1994): 138-145
66. Van den Broek, S. A. J., van Veldhuisen, D. J., de Graeff, P. A., Landsmann, M. L. J., Hillege, H., Lie, K. I.: Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Card*, 70, (1992): 359-363.
67. Vredeloe D.L.: Natural killer cell anergy to cytokine stimulations in a subgroup of patients with heart failure; Relationship to norepinephrine. *Neuroimmunomodulation* 2: (1995) 16-24.

68. Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Whipp, B. J., Casaburi, R.: Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987: 7, 62-71, 75, 77, 261.
69. Wasserman, K., Whipp, B. J., Kayal, S. N., Beaver, W. L.: Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*, 35/2, (1973): 236-243.
70. Weber, M., Wambach, G.: Klinische Bedeutung der Messung des atrialen natriuretischen Peptids. *Klin Lab*, 38, (1992): 234-240.
71. Weber, K. T., Janicki, J. S.: Cardio Pulmonary Exercise Testing. Physiologic principles and clinical applications. W. B. Saunders Co., 1986: 147, 151-167.
72. Winter, U. J. , Hanrath, P., Hilger, H. H. (Hrsg.): Ergospirometrie: Methodik und klinische Anwendung. *Z Kardiol* 83, Suppl 3, (1994): 73-82.
73. Winter, U. J., Fritsch, J., Gitt, A. K., Pothoff, G., Berge, P. G., Hilger, H. .H.: Methodischer und klinischer Vergleich von vier verschiedenen Ergospirometriesystemen. *Z Kardiol* 83, Suppl 3 (1994): 27-36.
74. Wörterbuch der Immunologie 2000
75. Ziegler-Heitbrock H.W.L., Ulevitch R.J.: CD 14: Cell-surface-receptor and differentiation marker. *Immunology today* 14(1993):121-125.
76. Zöfel, P.: Statistik in der Praxis. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, dritte Auflage, 1992: 161-166, 209-244

7 Lebenslauf

Persönliche Daten: Name: Bettina Wernze, geb. Büse

 geboren am: 05.03.65 in Essen

 Eltern Friedrich Büse, Lehrer,
 Marlies Büse, Reisekauffrau

 Familienstand: verheiratet mit
 Dipl.-Ing. Frank Wernze,
 2 Kinder

Schulbildung: 08/71-07/75 Grundschule Sundern

 08/75-06/84 Gymnasium Sundern; Abschluss:
 Abitur

Beruf: 09/84-02/85 Pflegepraktika

 06/85 Geburt unserer Tochter Christina

 08/85-07/87 Ausbildung zur Arzthelferin mit
 gutem Abschluss

 12/87 Geburt unseres Sohnes Dominik

 10/90 Studienbeginn im Fach Medizin an
 der
 Westfälischen-Wilhelms-
 Universität Münster

 03/95 Physikum

 03/96 1. Staatsexamen

 03/98 2. Staatsexamen

 10/98 Beginn des Praktischen Jahres in der
 WWU-Klinik Münster,
 Wahlfach: Anästhesie

 11/99 3. Staatsexamen

- 01/00 Ärztin im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor:
Univ. Prof. Dr. med. H. van Aken,
FRCA, FANZCA
- 07/01 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor:
Univ. Prof. Dr. med. H. van Aken,
FRCA, FANZCA

8 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Scheld, Direktor der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, gilt mein besonderer Dank für die Betreuung und Förderung dieser Arbeit wie auch für die mir in jeder Hinsicht gewährte Unterstützung.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Mario C. Deng, Director of Cardiac Transplantation Research, Columbia University College of Physicians, New York, ehemaliger Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, danke ich für seine mir erwiesene Hilfsbereitschaft und die vielen wertvollen Anregungen zur Durchführung und Diskussion der Arbeit, sowie für die Durchführung der Echokardiographien.

Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. med. Betty Brisse, Oberärztin der Medizinischen Klinik und Poliklinik – Innere Medizin C -, für die sorgfältig Durchführung der Neurohormonbestimmungen und die vielen hilfreichen Erläuterungen.

Ich danke den medizinisch technischen Assistentinnen Frau Renate Kwiotek und Frau Angela Niemann sowie Dr. med. Michael Erren, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, für die Durchführung der Durchflusszytometrien und die hilfreichen Erläuterungen.

Mein herzlicher Dank gilt den medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Frau Silvia Averbeck, Frau Brigitte Bittermann, Frau Birgit Geng, Frau Martina Seiler und Frau Elke Wissing für ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Spiroergometrien.

Mein ausdrücklicher Dank gilt nicht zuletzt den Damen und Herren, die sich als Freiwillige für die spiroergometrischen Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben. Ihr Verständnis und Interesse an der medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklung bildeten das Fundament für die vorgelegte Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann und meinen beiden Kindern für Ihre Geduld und ihr Verständnis für meine Arbeit.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CD3-Konzentration des Kollektivs	30
_Toc25903467	
Abb. 3: CD8-Konzentration des Kollektivs	33
_Toc25903469	
Abb.5: CD16/65-Konzentration des Kollektivs	35
_Toc25903471	
Abb. 7: CD4 / CD25 Verhältnis des Kollektivs	38
_Toc25903473	
Abb. 9: CD14-zu HDLA DR Verhältnis des Kollektivs	41
_Toc25903475	
Abb. 11: CD4/ CD8 Verhältnis des Kollektivs	43
_Toc25903477	
Abb. 13 AdrenalinKonzentration des Kollektivs	45
_Toc25903479	

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Grades der Irrtumswahrscheinlichkeit	22
_Toc25903612	
Tabelle 3: Anthropometrische Daten des Kollektivs	25
_Toc25903614	
Tabelle 5: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs CD 4	IV
_Toc25903616	
Tabelle 7: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs CD 16/56	V
_Toc25903618	
Tabelle 9: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs CD45RO	VI
_Toc25903620	
Tabelle 11: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs CD 19	VII
_Toc25903622	
Tabelle 13: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs CD14/71	VIII
_Toc25903624	
Tabelle 15: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs CD4/45 RO	IX
_Toc25903626	
Tabelle 17: Median und 25. / 75. Perzentile des Kollektivs ANP	X
_Toc25903628	
Tabelle 19: Korrelation des Kollektivs	XIII
_Toc25903630	
Tabelle 21: Signifikanz der Immunparameter im MANN-WHITNEY-U- Test für das Kollektiv	XVII
_Toc25903632	
Tabelle 23: Sauerstoffaufnahme des Kollektivs bezogen auf das Körper- gewicht	XIX
Tabelle 24: Kohlendioxidabgabe des Kollektivs bezogen auf das Körper- gewicht	XIX
_Toc25903635	
Tabelle 26: Atemfrequenzen des Kollektivs	XX
_Toc25903637	

Tabelle 28: Herzfrequenzen des Kollektivs	XXI
_Toc25903639	
Tabelle 30: Signifikanzniveaus des Kollektivs Gesamt	XXIII
_Toc25903641	
Tabelle 32: Signifikanzniveaus des Kollektivs Frauen	XXV

9.3 Tabellen

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 3	CD 3	CD 3	CD 3	CD 3
			[μ l]	[μ l]	[μ l]	[μ l]	[μ l]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	1173	1322	1311	1554	1244
			(988/1400)	(1109/1548)	(1115/1615)	(1228/1838)	(938/1415)
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	1085	1277	1214	1442	1166
			913/1390	1010/1532	1051/1396	1187/1805	870/1415
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	1238	1382	1488	1666	1282
			1094/1425	1199/1692	1227/1841	1384/1939	1013/1435

TABELLE 4: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD3

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 4				
			[μ l]				
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	767	828	844	894	748
			637/862	688/988	703/1020	718/1091	656/867
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	747	796	804	841	706
			628/813	677/856	649/867	718/917	600/782
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	813	939	994	1014	832
			743/1028	823/1184	833/1159	869/1151	755/888

TABELLE 5: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD 4

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 8				
			[μ l]				
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	328	449	439	557	416
			225/451	264/586	312/627	344/846	250/564
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	328	449	439	557	416
			246/530	307/633	324/665	367/934	255/627
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	297	399	407	534	363
			190/400	247/496	309/553	333/695	232/541

TABELLE 6: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD8

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 16/56				
			[μ l]				
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	172	284	366	636	236
			129/230	212/368	249/451	511/774	174/397
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	172	315	321	636	300
			154/242	221/350	238/389	455/765	182/457
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	165	239	446	636	204
			109/209	163/373	306/542	561/965	163/323

TABELLE 7: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD 16/56

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	Ratio 4/8				
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	2,28	1,99	1,90	1,47	1,98
			1,69/3,27	1,41/2,93	1,37/2,57	1,16/2,38	1,30/3,02
41-70	Männer n=18	Median (25./75.P)	2,17	1,79	1,75	1,47	1,77
			1,56/3,06	1,25/2,65	1,31/2,39	1,02/2,36	1,18/2,43
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	3,08	2,76	2,50	1,80	2,86
			1,93/3,86	1,69/3,35	1,57/3,06	1,95/2,93	1,42/3,25

TABELLE 8: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS RATIO4/8

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 45RO				
			[µl]	[µl]	[µl]	[µl]	[µl]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	482	534	554	610	468
			426/617	468/688	449/649	492/677	423/593
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	494	533	541	602	472
			453/617	479/651	434/619	516/667	419/589
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	450	477	502	417	439
			402/534	433/710	452/730	443/718	441/605

TABELLE 9: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD45RO

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 3/25				
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	18	19	17	20	21
			14/23	14/24	13/22	15/23	16/26
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	18	21	17	21	22
			15/22	15/24	16/19	17/24	16/26
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	17	15	18	19	20
			11/23	13/22	11/23	13/23	18/25

TABELLE 10: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD 3/25

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 19				
			[/µl]	[/µl]	[/µl]	[/µl]	[/µl]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	207	253	264	278	208
			185/252	198/303	221/287	260/334	169/265
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	212	253	264	279	208
			185/252	198/282	236/287	262/330	173/252
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	197	257	266	275	208
			186/232	218/315	208/305	236/344	163/273

TABELLE 11: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD 19

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD	CD	CD	CD	CD
			14/HLADR [%]	14/HLADR [%]	14/HLADR [%]	14/HLADR [%]	14/HLADR [%]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	92 86/98	94 86/98	94 83/98	94 86/98	93 87/98
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	92 81/97	94 83/98	93 78/97	94 88/97	94 85/98
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	94 89/98	94 92/98	94 85/98	95 86/99	91 87/97

TABELLE 12: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD 14/HLADR

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 14/71				
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	3 1/4	3 1/5	3 2/6	3 2/6	3 2/6
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	3 2/4	3 1/4	6 3/8	4 2/5	5 3/8
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	3 2/4	3 1/4	6 3/8	4 2/5	5 3/8

TABELLE 13: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD14/71

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 4/25				
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	24	28	26	29	29
			20/31	22/33	23/34	23/30	24/33
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	25	29	27	29	30
			23/30	24/33	25/32	28/30	25/33
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	21	21	26	28	27
			16/32	17/31	21/37	21/30	23/32

TABELLE 14: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD4/25

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	CD 4/45RO				
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
			rest	65 W	100 W	max	post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	65	65	62	64	69
			55/76	59/78	56/78	57/77	58/76
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	71	71	66	66	70
			62/83	63/82	59/78	62/81	64/81
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	55	58	59	61	57
			48/70	49/72	54/73	55/70	54/71

TABELLE 15: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS CD4/45 RO

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	Adrenalin [pg/ml] rest	Adrenalin [pg/ml] 65 W	Adrenalin [pg/ml] 100 W	Adrenalin [pg/ml] max	Adrenalin [pg/ml] post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	124 114/159	128 115/165	128 102/153	172 136/209	138 117/160
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	122 113/156	128 115/150	119 103/153	185 149/221	136 112/151
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	145 115/165	121 108/169	137 104/173	152 144/191	160 135/169

TABELLE 16: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS ADRENALIN

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	ANP [pg/ml] rest	ANP [pg/ml] 65 W	ANP [pg/ml] 100 W	ANP [pg/ml] max	ANP [pg/ml] post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	76 56/105	91 61/112	99 75/128	194 146/267	154 98/193
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	76 55/89	72 59/100	90 66/104	186 134/297	120 95/194
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	74 62/134	94 80/150	130 79/195	198 171/250	166 155/193

TABELLE 17: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS ANP

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	Nor- adrenalin [pg/ml] rest	Nor- adrenalin [pg/ml] 65 W	Nor- adrenalin [pg/ml] 100 W	Nor- adrenalin [pg/ml] max	Nor- adrenalin [pg/ml] post
41 - 70	Alle n=30	Median (25./75.P)	529 450/662	564 513/679	658 541/807	1195 891/1586	614 472/769
42 - 65	Männer n=18	Median (25./75.P)	529 436/633	553 513/657	628 529/688	1182 903/1752	614 478/673
41 - 70	Frauen n=12	Median (25./75.P)	707 443/776	682 500/841	861 665/1299	1222 891/1972	738 584/828

TABELLE 18: MEDIAN UND 25. / 75. PERZENTILE DES KOLLEKTIVS NORADRENALIN

	Korrelation (r)	Bedeutung	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
CD3/Adrenalin	-0,1275	sehr geringe Korrelation	0,502
CD3/Noradrenalin	-0,1561	sehr geringe Korrelation	0,410
CD3/ANP	-0,0523	sehr geringe Korrelation	0,784
CD4/Adrenalin	-0,0562	sehr geringe Korrelation	0,768
CD4/Noradrenalin	-0,1683	sehr geringe Korrelation	0,374
CD4/ANP	-0,0283	sehr geringe Korrelation	0,882
CD8/Adrenalin	-0,1222	sehr geringe Korrelation	0,520
CD8/Noradrenalin	-0,1422	sehr geringe Korrelation	0,453
CD8/ANP	-0,2352	sehr geringe Korrelation	0,211
CD19/Adrenalin	0,2898	sehr geringe Korrelation	0,120
CD19/Noradrenalin	0,4773	geringe Korrelation	0,008
CD19/ANP	0,3837	geringe Korrelation	0,036
CD16/56 /Adrenalin	0,1612	sehr geringe Korrelation	0,395
CD16/56 /Noradrenalin	0,3824	geringe Korrelation	0,037
CD16/56 /ANP	0,1086	sehr geringe Korrelation	0,568

CD45RO/Adrenalin	-0,0515	sehr geringe Korrelation	0,787
CD45RO/Noradrenalin	-0,5507	Relevante Korrelation	0,002
CD45RO/ANP	-0,3503	geringe Korrelation	0,058
CD3/25 / Adrenalin	0,1539	sehr geringe Korrelation	0,417
CD3/25 / Noradrenalin	-0,3001	geringe Korrelation	0,107
CD3/25 / ANP	-0,1974	sehr geringe Korrelation	0,296
CD4/25 / Adrenalin	0,1212	sehr geringe Korrelation	0,523
CD4/25 / Noradrenalin	-0,2796	geringe Korrelation	0,134
CD4/25 / ANP	-0,1710	Sehr geringe Korrelation	0,366
CD4/45RO / Adrenalin	-0,0416	sehr geringe Korrelation	0,827
CD4/45RO / Noradrenalin	-0,4781	geringe Korrelation	0,008
CD4/45RO / ANP	-0,2952	geringe Korrelation	0,113

TABELLE 19: KORRELATION DES KOLLEKTIVS

Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	FS [%]	LVEDD [mm]	LVESD [mm]	IVS DT [mm]	PWDT [mm]
41 - 70	Alle n=30	MW	33	43	29	10	10
		STAB	5	6	5	1	2
42 - 65	Männer n=18	MW	33	45	30	11	11
		STAB	4	5	4	1	1
41 - 70	Frauen n=12	MW	31	40	27	10	9
		STAB	6	6	5	1	2

TABELLE 20: ECHOKARDIOGRAPHISCHE ERGEBNISSE DES KOLLEKTIVS

Parameter	Gruppe	rest	65 W	100 W	max	post
CD 3 [tsd/ μ l]	Männer (n=18)	14,50	14,44	13,61	14,17	14,72
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	17,00	17,08	18,33	17,50	16,67
CD 4 [tsd/ μ l]	Männer (n=18)	13,50	13,17	12,89	13,67	13,50
	p<0,05	n.s.	n.s.	0,04	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	18,50	19,00	19,42	18,25	18,50
CD 19 [tsd/ μ l]	Männer (n=18)	16,06	15,17	15,72	15,67	15,56
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	14,67	16,00	15,17	15,25	15,42
CD 45RO [tsd/ μ l]	Männer (n=18)	16,78	15,39	14,22	15,56	15,11
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	13,58	15,67	17,42	15,42	16,08

Parameter	Gruppe	rest	65 W	100 W	max	post
CD 16/56 [[tsd/ μ l]	Männer (n=18)	17,28	16,56	13,28	14,78	17,00
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	12,83	13,92	18,83	16,58	13,25
CD 14/HLADR [%]	Männer (n=18)	15,33	15,00	15,19	14,83	16,06
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	15,75	16,25	15,96	16,50	14,67
CD 3/25 [%]	Männer (n=18)	15,78	16,61	15,39	16,06	15,44
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	15,08	13,83	15,67	14,67	15,58
CD 4/8 Ratio [%]	Männer (n=18)	13,72	13,44	13,61	14,33	13,56
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	18,17	18,58	18,33	17,25	18,42

Parameter	Gruppe	rest	65 W	100 W	max	post
CD 14/71 [%]	Männer (n=18)	15,28	16,00	13,56	15,06	13,00
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	15,83	14,75	18,42	16,17	19,25
CD 8 [tsd/μl]	Männer (n=18)	17,00	16,61	16,17	16,50	16,56
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	13,25	13,83	14,50	14,00	13,92

TABELLE 21: SIGNIFIKANZ DER IMMUNPARAMETER IM MANN-WHITNEY-U-TEST FÜR DAS KOLLEKTIV

Parameter	Gruppe	rest	65 W	100 W	max	post
Noradrenalin [pg/ml]	Männer (n=18)	529 (436/633)	553 (513/657)	628 (529/688)	1182 (903/1752)	614 (478/673)
	p<0,05	n.s.	n.s.	0.05	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	707 (443/776)	682 (500/841)	861 (665/1299)	1222 (891/1972)	738 (584/828)
Adrenalin [pg/ml]	Männer (n=18)	122 (113/156)	128 (115/150)	119 (103/153)	185 (149/221)	136 (112/151)
	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	145 (115/165)	121 (108/169)	137 (104/173)	152 (144/191)	160 (135/169)
ANP [pg/ml]	Männer (n=18)	76 (55/89)	72 (59/100)	90 (66/104)	186 (134/297)	120 (95/194)
	p<0,05	n.s.	n.s.	0.0479	n.s.	n.s.
	Frauen (n=12)	74 (62/134)	94 (80/150)	130 (79/195)	198 (171/250)	166 (155/193)

TABELLE 22: SIGNIFIKANZ DER NEUROHORMONE IM MANN-WHITNEY-U-TEST FÜR DAS KOLLEKTIV

			VO ₂ /kg					
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	rest	65 W	100 W	max	post	AT
			[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]
41 - 70	Alle n=30	MW	4	12	16	25	6	15
		STAB	1	2	3	6	1	4
42 - 65	Männer n=18	MW	4	11	15	27	6	16
		STAB	1	2	2	7	1	5
41 - 70	Frauen n=12	MW	3	14	18	22	6	14
		STAB	0	2	3	3	1	2

**TABELLE 23: SAUERSTOFFAUFNAHME DES KOLLEKTIVS BEZOGEN AUF
DAS KÖRPERGEWICHT**

			VCO ₂ /kg					
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	rest	65 W	100 W	max	post	AT
			[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]	[ml/min/kg]
41 - 70	Alle n=30	MW	3	10	15	25	5	13
		STAB	1	2	4	6	1	4
42 - 65	Männer n=18	MW	3	9	13	26	5	14
		STAB	1	1	2	6	1	5
41 - 70	Frauen n=12	MW	3	12	18	23	5	12
		STAB	1	2	4	4	1	2

**TABELLE 24: KOHLENDIOXIDABGABE DES KOLLEKTIVS BEZOGEN AUF DAS
KÖRPERGEWICHT**

			Ventilation		
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	VE rest [ml/min]	VE max [ml/min]	VE-AT [ml/min]
41 - 70	Alle n=30	MW	9933	54067	27367
		STAB	2288	14093	7141
42 - 65	Männer n=18	MW	10381	59167	29778
		STAB	2224	15310	7871
41 - 70	Frauen n=12	MW	8889	46000	24000
		STAB	2205	7762	4031

TABELLE 25: VENTILATION DES KOLLEKTIVS

			Atemfrequenz					
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	rest [AZ/min]	65 W [AZ/min]	100 W [AZ/min]	max [AZ/min]	post [AZ/min]	AT [AZ/min]
41 - 70	Alle n=30	MW	17	19	21	28	21	20
		STAB	4	3	4	5	4	3
42 - 65	Männer n=18	MW	16	19	20	28	22	20
		STAB	4	3	3	6	4	4
41 - 70	Frauen n=12	MW	18	19	24	27	20	19
		STAB	5	2	4	4	3	3

TABELLE 26: ATEMFREQUENZEN DES KOLLEKTIVS

			Leistung		Belastungszeit	Borg
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	AT	max		
			[Watt]	[Watt]	[min]	
41 - 70	Alle n=30	MW	91	159	16	4
		STAB	34	44	5	1
42 - 65	Männer n=18	MW	107	181	19	4
		STAB	35	42	4	1
41 - 70	Frauen n=12	MW	67	123	12	4
		STAB	17	21	2	2

TABELLE 27: LEISTUNG UND BELASTUNGSEMPFINDEN DES KOLLEKTIVS

			Herzfrequenz					
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	rest	65 W	100 W	max	post	AT
			bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
41 - 70	Alle n=30	MW	67	98	115	144	86	106
		STAB	8	15	21	16	10	11
42 - 65	Männer n=18	MW	67	90	102	138	84	103
		STAB	8	8	10	16	9	12
41 - 70	Frauen n=12	MW	68	110	134	152	87	109
		STAB	9	17	23	14	10	8

TABELLE 28: HERZFREQUENZEN DES KOLLEKTIVS

			MAP					
Alter [Jahre]	Kollektiv	Funktion	rest [mm Hg]	65 W [mm Hg]	100 W [mm Hg]	max [mm Hg]	post [mm Hg]	AT [mm Hg]
41 - 70	Alle n=30	MW	97	107	113	128	100	110
		STAB	7	8	10	12	8	10
42 - 65	Männer n=18	MW	98	106	110	131	102	111
		STAB	6	8	7	10	8	8
41 - 70	Frauen n=12	MW	95	111	122	127	99	112
		STAB	7	8	11	14	8	12

TABELLE 29: MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK DES KOLLEKTIVS

30 Fälle	Chi-Square	D.F.	Significance	Irrtumswahrscheinlichkeit
VO2	120.00	4	5.34E-25	höchst signifikant
VO2/kg	120.00	4	5.34E-25	höchst signifikant
VCO2	119.23	4	7.81E-25	höchst signifikant
Herzfrequenz	117.77	4	1.60E-24	höchst signifikant
MAP	95.45	4	9.13E-20	höchst signifikant
ANP	76.23	4	1.09E-15	höchst signifikant
Atemfrequenz	68.02	4	5.94E-14	höchst signifikant
Noradrenalin	60.09	4	2.78E-12	höchst signifikant
Adrenalin	19.42	4	6.50E-04	höchst signifikant
CD3	61.55	4	1.37E-12	höchst signifikant
CD4	48.98	4	5.88E-10	höchst signifikant
CD8	82.58	4	4.93E-17	höchst signifikant
CD19	71.25	4	1.23E-14	höchst signifikant
CD16/56	86.26	4	8.17E-18	höchst signifikant
CD45RO	43.41	4	8.49E-09	höchst signifikant
CD14/HLADR	3.98	4	4.09E-01	nicht signifikant
CD14/71	2.66	4	6.15E-01	nicht signifikant
CD4/8Ratio	58.98	4	4.74E-12	höchst signifikant
CD3/25	20.56	4	3.87E-04	höchst signifikant
Chi-Square 120			erreichbarer Maximalwert	

TABELLE 30: SIGNIFIKANZNIVEAUS DES KOLLEKTIVS GESAMT

18 Männer	Chi-Square	D.F.	Significance	Irrtumswahrscheinlichkeit
VO2	72.00	4	8.58E-15	höchst signifikant
VO2/kg	72.00	4	8.58E-15	höchst signifikant
Herzfrequenz	70.28	4	1.98E-14	höchst signifikant
MAP	54.10	4	5.01E-11	höchst signifikant
VCO2	52.87	4	1.92E-11	höchst signifikant
ANP	43.92	4	6.66E-09	höchst signifikant
Atemfrequenz	39.06	4	6.78E-08	höchst signifikant
Noradrenalin	29.12	4	7.38E-06	höchst signifikant
Adrenalin	20.46	4	4.06E-04	höchst signifikant
Chi-Square 72			erreichbarer Maximalwert	

TABELLE 31: SIGNIFIKANZNIVEAUS DES KOLLEKTIVS MÄNNER

12 Frauen	Chi-Square	D.F.	Significance	Irrtumswahrscheinlichkeit
VO2	48.00	4	9.44E-10	höchst signifikant
VO2/kg	48.00	4	9.44E-10	höchst signifikant
VCO2	48.00	4	9.44E-10	höchst signifikant
Herzfrequenz	47.62	4	1.13E-09	höchst signifikant
MAP	42.42	4	1.37E-08	höchst signifikant
Noradrenalin	37.67	4	1.31E-07	höchst signifikant
ANP	34.97	4	4.72E-07	höchst signifikant
Atemfrequenz	31.93	4	1.97E-06	höchst signifikant
Adrenalin	2.42	4	6.60E-01	nicht signifikant
Erläuterung (121):				
	Chi-Square < 9,488		entspricht	nicht signifikant
	Chi-Square >= 9,488		entspricht	signifikant
	Chi-Square >= 13,277		entspricht	sehr signifikant
	Chi-Square >= 18,467		entspricht	höchst signifikant

TABELLE 32: SIGNIFIKANZNIVEAUS DES KOLLEKTIVS FRAUEN