

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Herzfrequenzvariabilität und Kinetik der Sauerstoffaufnahme während körperlicher
Belastung bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und Diabetes
mellitus Typ 1**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Felix Megerle

aus Aschaffenburg

Würzburg, April 2019



Referentin: Prof. Dr. Stefanie Hahner

Koreferent: Prof. Dr. Kai Schuh

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2020

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund.....	2
2.1 Das Autonome Nervensystem und dessen Bedeutung bei körperlicher Belastung.....	2
2.2 Herzfrequenzvariabilität als Marker des autonomen Nervensystems.....	4
2.2.1 Grundlagen	4
2.2.2 Stellenwert der Herzfrequenzvariabilität in der Medizin	7
2.3 Sauerstoffaufnahme und ihre Kinetik bei Belastung	8
2.3.1 Maximale Sauerstoffaufnahme.....	9
2.3.2 Slow Component der Sauerstoffaufnahme.....	10
2.3.3 Respiratorischer Kompensationspunkt.....	13
2.4 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz.....	14
2.4.1 Definition und Epidemiologie	14
2.4.2 Klinik	15
2.4.3 Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz	16
2.4.4 Therapie	16
2.4.5 Nebennierenrindeninsuffizienz und körperliche Belastung	18
2.5 Diabetes mellitus Typ 1	20
2.5.1 Definition und Epidemiologie	20
2.5.2 Klinik	20
2.5.3 Diagnostik.....	22
2.5.4 Therapie	23
2.5.5 DM 1 und körperliche Belastung.....	23
2.6. Autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2.....	24
2.6.1 Definition und Epidemiologie	24
2.6.2 Klinik	25
2.6.3 Diagnostik.....	25
2.6.4 Therapie	26
2.6.5 APS 2 und körperliche Belastung.....	27
2.7. Ziele und Fragestellungen der Arbeit	27
3. Material und Methoden	28
3.1 Probanden.....	28
3.1.1 Probandenauswahl und spezielle Einschlusskriterien	28
3.1.2 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.2 Vorbereitung der Probanden und Testvorlauf	30
3.3 Ablauf der Untersuchung.....	30
3.3.1 Ausbelastungstest	32
3.3.2 Dauertest	34
3.4 Labor und Geräte	37
3.4.1 Räumlichkeit.....	37
3.4.2 Ergometer und EKG	37
3.4.3 Spirometrie	38
3.5 Blutentnahme	39
3.6 Auswertung der Herzfrequenzvariabilität	40
3.6.1 Parameter	40
3.6.2 Export	40
3.6.3 Kubios HRV	40
3.6.4 Analysefenster	40
3.7 Bestimmung spirometrischer Messgrößen	41

3.7.1 Maximale Sauerstoffaufnahme.....	41
3.7.2 Respiratorischer Kompensationspunkt.....	42
3.7.3 Slow Component der Sauerstoffaufnahme.....	42
3.8 Bestimmung der Leistungsstufen für den Dauertest.....	43
3.9 Datenauswertung und statistische Analyse.....	43
3.10 Datenschutz.....	45
4. Ergebnisse.....	45
4.1 Anthropometrische Daten der Studienprobanden.....	45
4.2 Ergebnisse des Ausbelastungstests.....	46
4.2.1 Ergometrie.....	46
4.2.2 Ausbelastungskriterien.....	48
4.2.3 Ventilatorische Parameter.....	49
4.3 Ergebnisse des Dauertests.....	51
4.3.1 Leistung und Beanspruchung.....	51
4.3.2 Herzfrequenzvariabilität.....	52
4.3.3 Sauerstoffaufnahme und Slow Component der VO ₂	58
4.3.4 Zusammenhang zwischen Langzeitblutzuckerwert (HbA1c) und Slow Component der Sauerstoffaufnahme.....	61
5. Diskussion.....	63
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	67
7. Literaturverzeichnis.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AÄ	Atemäquivalent
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Morbus Addison
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AITP	Autoimmunthrombozytopenie
ALD	Adrenoleukodystrophie
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
APS 2	Autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2
BE	Broteinheit
BZ	Blutzucker
CAH	Congenital Adrenal Hyperplasia
CAN	Cardiale Autonome Neuropathie
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
CLAH	Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia
CMV	Cytomegalievirus
DAN	Diabetische Autonome Neuropathie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DM	Diabetes mellitus
DM 1	Diabetes mellitus Typ 1
DM 1A	Diabetes mellitus Typ 1A
DM 1B	Diabetes mellitus Typ 1B
EKG	Elektrokardiogramm
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
HbA1c	N-terminales Ende der β -Untereinheit des glykierten Hämoglobins HbA1
HCl	Chlorwasserstoff/Chlorwasserstoffsäure
Hf	Herzfrequenz
Hfmax	Maximale Herzfrequenz

Hfmaxrel	Relative maximale Herzfrequenz
hGH	Human Growth Hormone
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRV	Herzfrequenzvariabilität
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LADA	Late onset autoimmune diabetes in the adult
LH	Luteinisierendes Hormon
ln_RMSSD	Logarithmus des RMSSD
MANOVA	Mehrfaktorielle Varianzanalyse
Max	Maximum
MeanRR	Mittlerer R-R-Abstand
Min	Minimum
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
MW	Mittelwert
NN	R-R-Intervalle (Synonym zu RR)
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
O ₂	Sauerstoff
oGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POMC	Proopiomelanocortin
RCP	Respiratorischer Kompensationspunkt
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
RPE	Rating of Perceived Exertion
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	R-R-Intervall
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung der R-R-Intervalle

TBC	Tuberkulose
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VAT	Ventilatorische anaerobe Schwelle
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VE	Atemminutenvolumen
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relativer Anteil von sympathischer und parasympathischer Stimulation am Hf-Anstieg während körperlicher Belastung	3
Abbildung 2: Einflussfaktoren auf die HRV	5
Abbildung 3: Beispiel einer HRV-Frequenzanalyse	6
Abbildung 4: Beispiel einer HRV-Analyse mit Hilfe nicht-linearer Dynamik	7
Abbildung 5: Sauerstoffaufnahme bei steigender Belastung	9
Abbildung 6: O ₂ -Aufnahme bei Belastung unter-/oberhalb der Laktatschwelle.....	11
Abbildung 7: Mögliche Mediatoren der SCVO ₂	12
Abbildung 8: Kurvenverlauf in Panel 6 eines VO ₂ max-Testes.....	13
Abbildung 9: Prozentuale Veränderung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, Kortisol und Glukose bei körperlicher Belastung	19
Abbildung 10: Liegeradergometer der Firma Ergoline	38
Abbildung 11: Mobile Spirometrieinheit Cortex MetaMax 3B.....	39
Abbildung 12: RR-Verlauf im Dauertest und Analysefenster der HRV-Auswertung ...	41
Abbildung 13: Exemplarischer Ablauf des VO ₂ max-Testes.....	47
Abbildung 14: Mittlere Herzfrequenz (Hf _{mean}) im Dauertest für Einzelgruppen	52
Abbildung 15: Mittlere Herzfrequenz (Hf _{mean}) im Dauertest für zusammengelegte Gruppen	53
Abbildung 16: Standardabweichung aller RR-Intervalle bei Sinusrhythmus (SDNN) im Dauertest für Einzelgruppen.....	53
Abbildung 17: Standardabweichung aller RR-Intervalle bei Sinusrhythmus (SDNN) im Dauertest für zusammengelegte Gruppen.....	54
Abbildung 18: Natürlicher Logarithmus der Wurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (ln_RMSSD) im Dauertest für Einzelgruppen .	54
Abbildung 19: Natürlicher Logarithmus der Wurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (ln_RMSSD) im Dauertest für zusammengelegte Gruppen	55
Abbildung 20: Exemplarische O ₂ -Aufnahme und CO ₂ -Abgabe während des Dauertests an Untersuchungstag 2.....	58
Abbildung 21: Verlauf der VO ₂ für AD und CON im Dauertest zwischen Minute 3 und 15 der Belastung am RCP.....	59
Abbildung 22: Verlauf der VO ₂ für APS 2 und DM 1 im Dauertest zwischen Minute 3 und 15 der Belastung am RCP.....	59
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen HbA1c und SCVO ₂ im Dauertest	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kombinierte Effekte von Noradrenalin und Adrenalin auf den Organismus..	3
Tabelle 2: Marker der Herzfrequenzvariabilität	5
Tabelle 3: Ursachen einer primären NNRI.....	14
Tabelle 4: Ausgewählte Wirkungen von Kortisol bei körperlicher Beanspruchung.....	18
Tabelle 5: Symptome des manifesten DM und der akuten Hyperglykämie.....	21
Tabelle 6: Chronische Folgen und Komplikationen des DM.....	21
Tabelle 7: Kohortenanalyse zu Häufigkeiten zugehöriger Erkrankungen bei APS 2	24
Tabelle 8: Mögliches Screening im Rahmen polyglandulärer Syndrome.....	26
Tabelle 9: Allgemeine Einschlusskriterien der Studie	29
Tabelle 10: Allgemeine Ausschlusskriterien der Studie.....	29
Tabelle 11: Ablauf Untersuchungstag 1	30
Tabelle 12: Ablauf Untersuchungstag 2	31
Tabelle 13: Ausbelastungstest am Untersuchungstag 1	33
Tabelle 14: Dauertest am Untersuchungstag 2	35
Tabelle 15: Testsamples der HRV-Analyse in Bezug zum Belastungsprofil.....	41
Tabelle 16: Zusammensetzungen von Probandengruppen und gebildeten abhängigen Gruppen	44
Tabelle 17: Anthropometrische Daten aller Studiengruppen	46
Tabelle 18: Maximale (Pmax) und relative (Pmax rel.) Leistung im Ausbelastungstest	47
Tabelle 19: Ergebnisse der Ausbelastungsparameter im VO ₂ max-Test.....	48
Tabelle 20: VO ₂ max und RCP im Ausbelastungstest	49
Tabelle 21: Relative Leistung sowie relative Sauerstoffaufnahme während des Dauertests und Laktatwert nach dem Dauertest	51
Tabelle 22: Ergebnisse der HRV-Messung im Dauertest.....	55
Tabelle 23: SCVO ₂ im Dauertest.....	60

1. Einleitung

Die primäre Nebenniereninsuffizienz stellt ein seltenes Krankheitsbild dar, welches mit einem Mangel an Kortisol in Folge eines defekten bzw. fehlenden Nebennierenrindengewebes einhergeht. Im Rahmen eines autoimmun polyglandulären Syndroms Typ 2 (APS 2) können, neben anderen Kombinationsmöglichkeiten, eine primäre Nebenniereninsuffizienz (NNRI) zusammen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 vorliegen. Bei NNRI und APS 2 stellt sich die Anpassung des Spiegels von Kortisol als wichtiges Stresshormon deutlich beeinträchtigt dar. Daneben ist im Rahmen eines Mangels an Kortisol auch die Ausschüttung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin beeinflusst (1-3). In der zu Kortisolmangelzuständen unterschiedlicher Genese publizierten Literatur und in erfolgten Studien steht meist die Steuerung der Substitution und Aufrechterhaltung einer alltagstauglichen Belastbarkeit und Lebensqualität im Fokus (4-8). Bisher wenig bis gar nicht beleuchtet ist der Einfluss dieser Erkrankungen auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit aus sportmedizinischer Sicht. Mit Kortisol als ein komplexer Modulator verschiedenster Stoffwechselprozesse und Anpassungen des Körpers an physische wie psychische Belastung ist ein entsprechender Einfluss auf kardiopulmonale Belastungsgrößen zu vermuten. Eine bereits erfolgte standardisierte Evaluation kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bei den genannten Krankheitsbildern konnte auch in einer ausgiebigen Literaturrecherche nicht ausgemacht werden. Es stellt sich darüber hinaus die Frage, inwiefern die durch einen Kortisolmangel bedingte Einschränkung der Adrenalin-/Noradrenalin-synthese unter körperlicher Belastung ggf. durch andere Mechanismen kompensiert werden können. Hier ist in erster Linie an Einflüsse aus dem autonomen Nervensystem durch z.B. überproportionale Aktivierung des Sympathikus zu denken, welche mittels der Messgröße Herzfrequenzvariabilität valide dargestellt werden kann (9). In der hier vorgestellten Arbeit wurde ein Testprotokoll zur standardisierten und vergleichbaren körperlichen Belastung auf einem Fahrradergometer erstellt und Patienten mit primärer NNRI, APS 2, Diabetes Typ 1 sowie gesunde Kontrollprobanden mittels dieses Protokolls körperlich belastet. Dabei wurden unter kontinuierlicher spirometrischer und elektrokardiographischer Überwachung die Parameter Herzfrequenzvariabilität und die Slow Component der Sauerstoffaufnahme beleuchtet und zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Das Autonome Nervensystem und dessen Bedeutung bei körperlicher Belastung

Das autonome Nervensystem (ANS) steuert eine Vielzahl von unwillkürlichen Organfunktionen des Körpers (10, 11). Hierbei kommt dem ANS eine besondere Bedeutung für schnelle Anpassungen an aktuelle Bedürfnisse des Organismus, wie z.B. der Kreislaufregulation bei körperlicher Arbeit, zu (11). Sympathikus und Parasympathikus modulieren dabei die Herzaktionen durch ihre chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkung, allerdings in antagonistischer Weise (10, 12). Über Nervenimpulse des Parasympathikus und die anschließende Freisetzung seines Neurotransmitters Acetylcholin kann die Herzfrequenz und Erregungsüberleitung verlangsamt und die Kontraktilität reduziert werden. Eine Stimulation durch den Sympathikus bewirkt eine Steigerung dieser Parameter. Neben den direkten Wirkungen des Sympathikus am Herzen durch seinen Neurotransmitter Noradrenalin kommt es bei zentraler Aktivierung auch zu einer Stimulation des Nebennierenmarkes (NNM). Dieses ist ein spezialisiertes neuroendokrines Gewebe und gehört zum sympathischen Nervensystem (13). Eine Stimulation hat die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin in einem Verhältnis von etwa 80% Adrenalin zu 20% Noradrenalin in den Blutkreislauf zur Folge, wobei die Werte starken Schwankungen unterliegen (14). Durch die Ausschüttung ins Blut ist ein systemweiter und im Vergleich zur rein lokalen Stimulation länger andauernder Effekt auf den Organismus möglich. Die Höhe der Freisetzung ist eng mit der Höhe der Belastungsintensität verknüpft (15), wobei eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Noradrenalin etwa ab 50% der VO_2max und eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Adrenalin ab 60-70% der VO_2max zu beobachten ist (14). Die folgende Tabelle beinhaltet die wichtigsten Effekte von Noradrenalin und Adrenalin auf den Organismus in der Belastungssituation.

Tabelle 1: Kombinierte Effekte von Noradrenalin und Adrenalin auf den Organismus (14)

Erhöhung von Herzfrequenz und Kontraktilität
Stimulation von Stoffwechselprozessen
Erhöhte Glykogenolyse in Leber und Muskel zur Energiebereitstellung
Erhöhte Freisetzung von Glukose und freien Fettsäuren in den Blutkreislauf
Erhöhung der Muskeldurchblutung
Erhöhung des Blutdruckes
Steigerung von Atemfrequenz und -tiefe

Bildlich gesprochen wird die Wirkung des Sympathikus oft mit dem Begriff „fight or flight“ und die des Parasympathikus mit „rest an digest“ beschrieben. In Ruhe dominiert die parasympathische Aktivität und sorgt für einen sogenannten „vagalen Tonus“ (16, 17). Da sich die parasympathischen Nervenfasern im Bereich des Kopfes und Rumpfes hauptsächlich aus dem N. Vagus ableiten, werden die Begriffe Parasympathikus und Vagus oft synonym verwendet. Bei körperlicher Belastung wird zuerst der vagale Einfluss reduziert, bevor über eine sympathische Innervation eine weitere Aktivierung erreicht wird (10, 16). Einen Überblick hierzu gibt Abbildung 1.

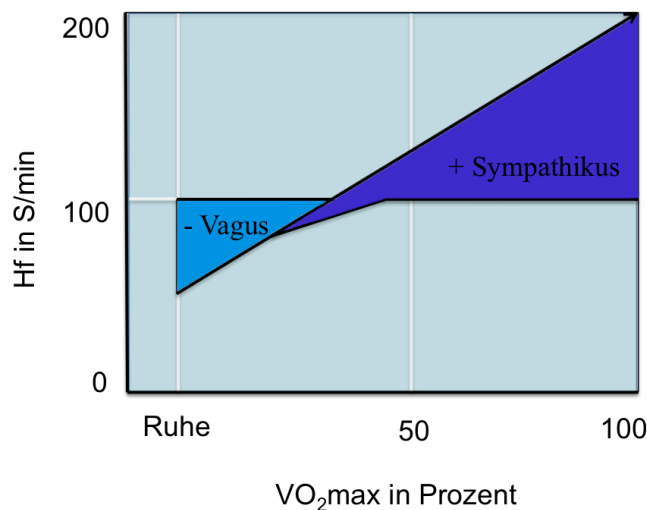


Abbildung 1: Relativer Anteil von sympathischer und parasympathischer Stimulation am Hf-Anstieg während körperl. Belastung; modifiziert nach Kenney 2012 (16), S.146, Erlaubnis zur Verwendung vorliegend, © Human Kinetics

Das ANS bedient sich zur Kreislaufregulation einer Vielzahl von Afferenzen, um auf den jeweiligen momentanen Bedarf adäquat zu reagieren. Hierbei spielen für den Sympathikus aktivierende Mechano-, Nozi- und Chemorezeptoren sowie hemmende Pressorezeptoren eine Rolle, während für den Parasympathikus aktivierende Presso- und Chemorezeptoren von Bedeutung sind. Beide Anteile des ANS sind z.T. atemsynchron moduliert. In Expiration findet sich eine Steigerung des vagalen Einflusses auf das Herz-Kreislauf-System, welche zu einer Reduktion der Herzfrequenz in der Ausatmung führt. Dieses Phänomen wird als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnet (11, 18).

2.2 Herzfrequenzvariabilität als Marker des autonomen Nervensystems

2.2.1 Grundlagen

Als Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV) bezeichnet man die Schlag-zu-Schlag-Variation der Herzperiodendauer, welche anhand der Abstände der R-Zacken aufeinander folgender QRS-Komplexe messbar ist (19, 20). Sie gilt als Marker des ANS und dessen Regulation kardiovaskulärer Regelkreise (9, 18, 19, 21). Schwankungen der HRV werden durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren verursacht, wobei Veränderungen des Sympathiko- und/oder Parasympathikotonus eine besonders wichtige Rolle spielen. Weitere wichtige Determinanten der HRV sind Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, Atmung, Psyche, humorale Faktoren, Thermoregulation, Genussmittel und Pharmaka, autonome Dysfunktionen und Lebensstilfaktoren. Abbildung 2 stellt einige Zusammenhänge und Einflüsse auf die HRV schematisch dar.

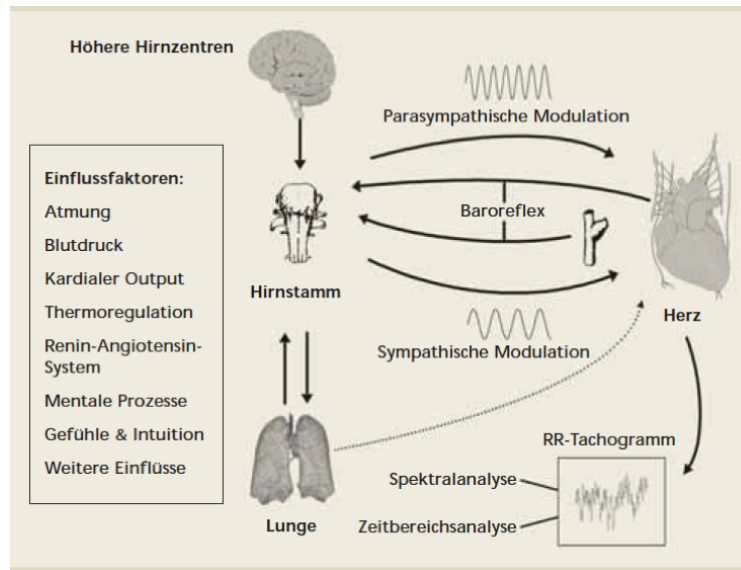


Abbildung 2: Einflussfaktoren auf die HRV; Hoos 2009 (19), S. 278, Erlaubnis zur Verwendung vorliegend, © Hoos O.

Durch verschiedene Mess- und Analyseverfahren lassen sich unterschiedliche Parameter der HRV ermitteln. Hierbei wird zwischen sogenannten zeitbezogenen, frequenzbezogenen und nicht-linearen Parametern unterschieden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die gängigsten HRV-Messgrößen des Zeitbereichs.

Tabelle 2: Marker der Herzfrequenzvariabilität (9, 17, 21-23)

HRV-Parameter	Beschreibung	Bedeutung
meanRR (ms)	Durchschnittlicher Abstand der gemessenen RR-Intervalle	Ermöglicht Aussage über die mittlere Herzfrequenz
meanHR (S/min)	Mittlere Herzfrequenz, berechnet durch $\frac{60000}{meanRR}$	Allgemeiner Marker der kardialen Funktion
SDNN (ms)	Standardabweichung aller RR-Intervalle bei Sinusrhythmus	Marker der gesamten sympathikovagalen Herzfrequenzmodulation
ln_RMSSD (ms)	Natürlicher Logarithmus des RMSSD (Wurzel des Mittelwerts der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle)	Marker der vagalen Herzfrequenzmodulation

Bei den zeitbezogenen Kenngrößen werden die Variationen der Herzaktionen über einen gewissen Zeitraum aufgezeichnet und Mittelwerte, Standardabweichungen und weitere statistische bzw. geometrische Größen berechnet (17). Wichtige Kenngrößen sind hier die Parameter SDNN (als Maß für die Gesamtvariabilität) und RMSSD (als stark vagal modulierter Wert). Durch die Frequenzanalyse können HRV-Schwankungen unterschiedlichen Frequenzbändern zugeordnet werden, die den Anteil des Einflusses von Sympathikus oder Parasympathikus abbilden. Hierzu werden mit mathematischen Verfahren wie der sog. Fast-Fourier-Transformation zeitbezogene Daten (z.B. Abstände zwischen R-Zacken) in frequenzbezogene Daten umgewandelt (17). Dies wird in Abbildung 3 dargestellt.

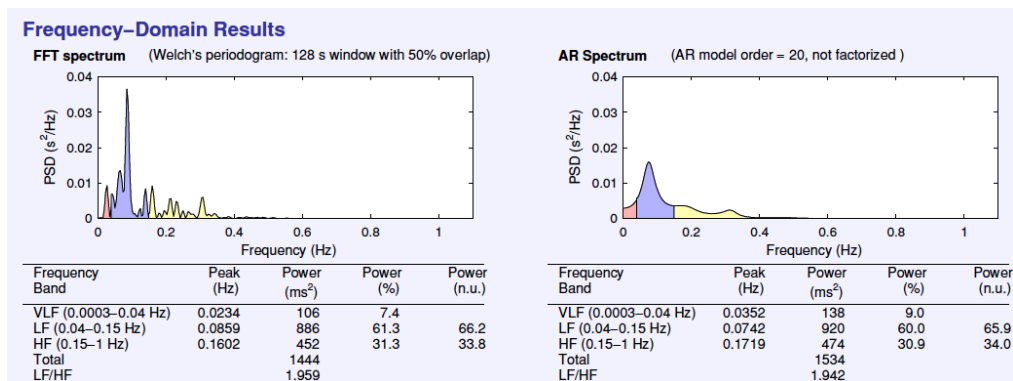


Abbildung 3: Beispiel einer HRV-Frequenzanalyse; Abbildung aus Kubios HRV (24); Studiendaten des Autors

Eine weitere Möglichkeit ist die Darstellung der Variabilität mittels Parametern der sogenannten nicht-linearen Dynamik, welche die RR-Zeitreihe und ihr Verhalten durch Fraktalitäts- und Komplexitätsgrößen erfassen (19, 25). Ein Beispiel hierzu gibt die folgende Abbildung 4.

Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	25.1
SD2	(ms)	50.1
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	8.37
Max line length (Lmax)	(beats)	64
Recurrence rate (REC)	(%)	20.49
Determinism (DET)	(%)	96.04
Shannon Entropy (ShanEn)		2.828
Other		
Approximate entropy (ApEn)		0.869
Sample entropy (SampEn)		1.935
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.163
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.447
Correlation dimension (D2)		3.408

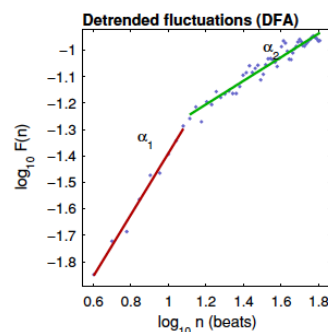
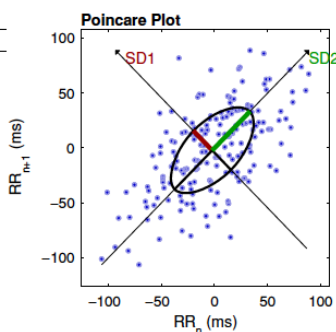


Abbildung 4: Beispiel einer HRV-Analyse mit Hilfe nicht-linearer Dynamik; Abbildung aus Kubios HRV (24); Studiendaten des Autors

Da in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie und HRV-Analyse nur Parameter des Zeitbereichs Verwendung fanden, werden im weiteren Verlauf nur diese Messgrößen näher beleuchtet. Bezüglich der Frequenzanalyse und nicht-linearen Dynamik wird auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen (9, 17, 23, 25-28).

2.2.2 Stellenwert der Herzfrequenzvariabilität in der Medizin

Ab den Sechziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden die HRV und ihre Messgrößen zunehmend als Parameter mit klinischer Relevanz akzeptiert. Einen ersten Anstoß hierzu gaben u.a. festgestellte Zusammenhänge zwischen fetalem Stress und Veränderungen im R-R-Intervall noch bevor sich diese auf die Herzfrequenz niederschlugen (9, 18). Im weiteren Verlauf zeigten sich Potentiale der HRV im Bereich der autonomen Neuropathie bei Diabetikern (29), zur Stratifizierung des Risikos nach Myokardinfarkt (30-33) und bei Herzinsuffizienz (34, 35) sowie zur Beurteilung von psychischen Erkrankungen wie Depression und Angststörungen (36-38). Eine geringere Ausprägung der Gesamtvariabilität und verschiedener HRV-Parameter konnte bei vielen dieser Krankheitsbilder mit einer schlechteren Prognose bzw. einem höheren Risiko für weitere Verschlechterung und Zunahme der Mortalität in Verbindung gebracht werden. Des Weiteren halten HRV-Parameter zunehmend Einzug in die Stressdiagnostik und werden in Biofeedbackverfahren unterstützend in der Therapie von körperlichem und psychischem Stress eingesetzt (19, 39, 40). In den letzten Jahrzehnten spielt die HRV-Messung auch eine immer wichtigere Rolle innerhalb der Sportmedizin. Hier liegen die Forschungsfelder in den Bereichen Leistungsdiagnostik, Quantifizierung und Steuerung von Beanspruchung und Bedeutung des ANS für körperliche Belastung

(22, 23, 41). Wichtige Anwendungsfelder in der Praxis sind einerseits die Trainingssteuerung durch HRV-Messung, wobei zunehmend klassische Methoden wie Laktatschwellen- und ventilatorische Schwellendiagnostik durch Parameter der HRV ergänzt aber z.T. auch ersetzt werden (42, 43). Andererseits birgt der Präventions- und Rehabilitationssport großes Potential für die Verbesserung der HRV durch ausdauerorientierte Belastung und somit eine Prognoseverbesserung bei kardiovaskulären Erkrankungen (19, 44).

2.3 Sauerstoffaufnahme und ihre Kinetik bei Belastung

Bei körperlicher Belastung steigt der Bedarf an Sauerstoff und die O₂-Aufnahme kann von etwa 0,3 l/min in Ruhe auf 6 l/min und mehr ansteigen (45). Um diesen Anforderungen nachzukommen ist neben der Anpassung der Kreislauffunktion durch Steigerung von Herzzeitvolumen, Blutdruck und venösem Rückstrom auch eine Anpassung der Atmung erforderlich. Die Sauerstoffaufnahme, ihre Kinetik bei Belastung und ihr Maximum lassen Einschätzungen über die Intensität der Belastung und die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit zu. Je nach Belastungsdauer und -intensität unterscheidet sich die Kinetik der Sauerstoffaufnahme. Bei Dauerbelastungen mit konstanter Intensität kann vereinfacht zwischen mittlerer, schwerer und sehr schwerer Belastung unterschieden werden. Bei mittlerer Belastung unterhalb der anaeroben Schwelle steigt die O₂-Aufnahme zu Beginn deutlich an und bleibt anschließend nach etwa 3 Minuten konstant. Ein sogenannter Steady-State ist erreicht, bei dem O₂-Aufnahme und -Verbrauch im Gleichgewicht sind (46, 47). Während schwerer und sehr schwerer Belastung oberhalb der anaeroben Schwelle ist es dem Organismus nicht möglich ein Sauerstoff-Steady-State zu erreichen und die O₂-Aufnahme steigt weiter an. Dieses Phänomen wird als Slow Component der VO₂ bezeichnet (siehe hierzu Punkt 2.3.2). Die folgenden Abschnitte greifen die drei für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie wichtigsten Parameter der Sauerstoffaufnahme heraus und erläutern diese näher. Für weitere detaillierte Hintergründe zu Anpassungsvorgängen unter körperlicher Belastung wird auf die leistungsphysiologische Grundlagenliteratur verwiesen (12, 45, 48).

2.3.1 Maximale Sauerstoffaufnahme

Bei submaximaler Beanspruchung unterhalb der anaeroben Schwelle erfolgt eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs linear zum Anstieg der Belastungsintensität um etwa 10ml O₂ pro Watt (46, 48, 49). Oberhalb der anaeroben Schwelle bei Erreichen der maximalen Belastbarkeit kann die O₂-Aufnahme nicht weiter gesteigert werden, es kommt zu einem Plateau der O₂-Aufnahme, dem sogenannten „levelling-off“. Dieser Bereich stellt die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) dar (49, 50).

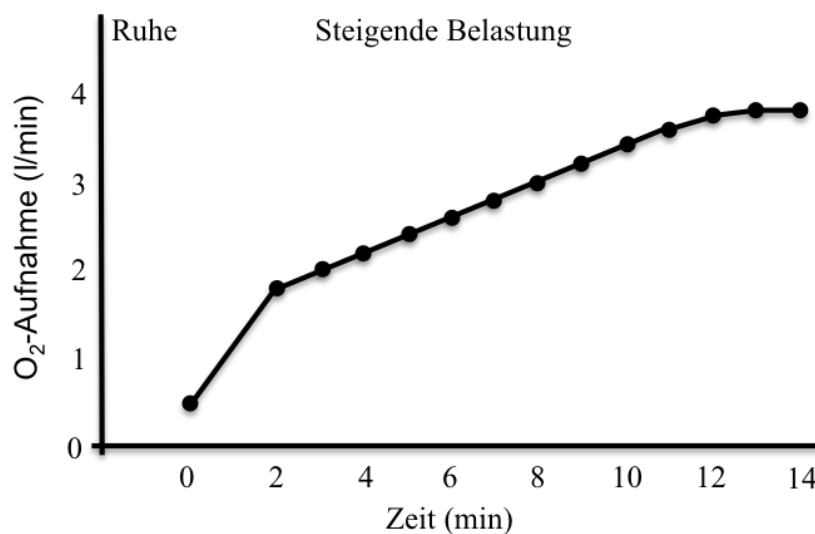


Abbildung 5: Sauerstoffaufnahme bei steigender Belastung, Levelling-Off ab Minute 12; modifiziert nach Meyer 1999 (50), S. 286, Erlaubnis zur Verwendung vorliegend, © DZSM

Sie gilt als Kriterium zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit bzw. als Marker zur Einschätzung des Schweregrads bei kardiopulmonalen Erkrankungen. Sie ermöglicht außerdem den Vergleich mit Normwerten wie auch im Verlauf im Längsschnitt (50). Beeinflusst wird die VO₂max unter anderem von einer Reihe physiologischer Größen wie Ventilation und Gasaustausch in der Lunge, Transportleistung des Kreislaufs und O₂-Transport im Blut sowie der Blutversorgung in der Muskulatur und dem dortigen Gasaustausch (45, 50). Die maximale O₂-Aufnahme kann als Absolutwert in l/min oder als relative VO₂max in ml/min*kg KG angegeben werden. Je nach Art der Belastung (z.B. Laufen, Schwimmen, Radfahren) kann sich bei der gleichen Person der Wert für die VO₂max unterscheiden. Ursächlich hierfür ist der Anteil der eingesetzten Muskulatur. Da z.B. bei Belastungen im Sitzen auf dem Radergometer das eigene Körpergewicht nicht getragen werden muss liegt der Wert für

die maximale VO_2 niedriger als beim Laufen. Die höchsten Werte im Verlauf des Lebens werden im dritten Lebensjahrzehnt erreicht (45). Danach nimmt die VO_2max um etwa 1% pro Jahr ab. Auch das Geschlecht hat einen Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme, weshalb Frauen in der Regel etwa 10-15% niedrigere Werte erreichen als Männer (50). Für eine korrekte Bestimmung der maximalen VO_2 ist eine hohe Ausbelastung notwendig, wofür es eine Reihe von Indikatoren gibt. Diese Ausbelastungskriterien sind in der Beschreibung des Untersuchungsablaufs unter Punkt 3.3.1 aufgelistet.

2.3.2 Slow Component der Sauerstoffaufnahme

Der Begriff Slow Component der VO_2 (SCVO_2) beschreibt ein Phänomen, welches bei Dauerbelastungen oberhalb der anaeroben Schwelle auftritt. Bei solchen Beanspruchungen wird nach dem initialen schnellen Anstieg der VO_2 kein Steady-State ausgebildet, sondern die Sauerstoffaufnahme nimmt weiter zu. Je nach Belastungsintensität stabilisiert sich die SCVO_2 innerhalb von 20min oder treibt die VO_2 bis zur VO_2max . Dies ist nicht mit dem sogenannten VO_2 -Drift zu verwechseln, welcher auch bei moderaten aber langen Beanspruchungen über einer Stunde Dauer auftritt, jedoch deutlich geringer ausgeprägt ist. Definiert wird die Slow Component der VO_2 als kontinuierlicher Anstieg der O_2 -Aufnahme nach der dritten Belastungsminute (51). Eine Veranschaulichung liefert die folgende Abbildung 6.

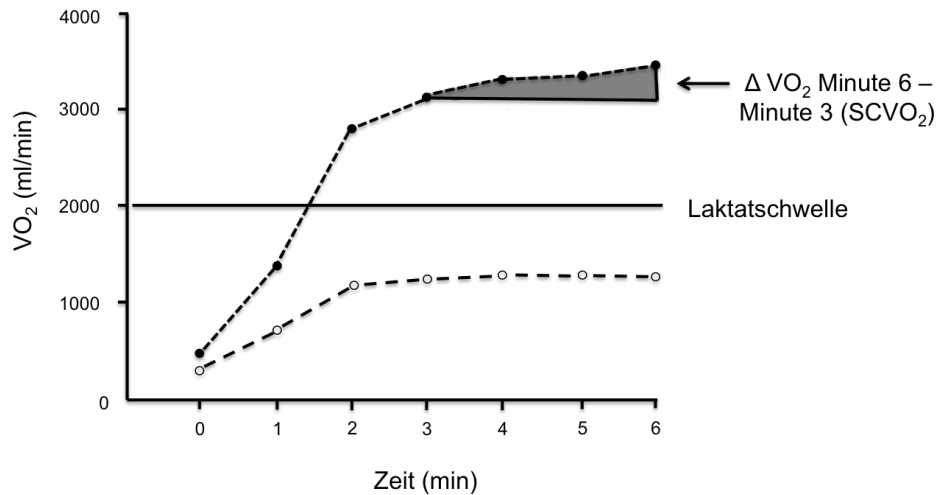


Abbildung 6: O₂-Aufnahme bei Belastung unter- und oberhalb der Laktatschwelle (= moderat und schwer); der graue Bereich kennzeichnet die SCVO₂; modifiziert nach Zoladz 2001 (52), S. 168, Erlaubnis zur Verwendung vorliegend, © Polish Physiological Society

Das Auftreten der SCVO₂ kann als Reduktion der Muskeffizienz bei intensiver Dauerbelastung interpretiert werden, da es hier zu einer Erhöhung der Sauerstoffaufnahme pro Watt, verglichen mit der linearen Steigerung von etwa 10ml O₂ pro Watt bei mittlerer Beanspruchung, kommt (51, 52). In Anlehnung an Zoladz et al. (52) sollen im Folgenden die wichtigsten möglichen Ursachen aufgeführt werden. Eine einfache Erklärung für den erhöhten O₂-Verbrauch ist die zusätzliche Aktivierung weiterer Muskelgruppen. Denkbar sind hier z.B. der im Verlauf der intensiven Belastung notwendige Einsatz von zusätzlicher Stabilisationsmuskulatur, der vermehrte Einsatz der Atemmuskulatur bei beanspruchungsbedingter Hyperventilation und der zunehmende Sauerstoffverbrauch der Herzmuskulatur. Dagegen sprechen jedoch Ergebnisse, welche für einen erhöhten O₂-Verbrauch vor allem in der vorwiegenden Arbeitsmuskulatur (z.B. den Beinen auf dem Radergometer) sprechen (53). Die Rekrutierung von weiteren Muskelfasern (vornehmlich Typ-II) wird als wichtige Ursache für die SCVO₂ angesehen (47, 52, 54-56). Hohe Belastungsintensitäten oberhalb der anaeroben Schwelle gehen z.T. mit einer zunehmenden Rekrutierung von Typ-IIA/B-Muskelfasern einher (57). Des Weiteren zeigten sich bei hohen Trittfrequenzen auf dem Radergometer, wobei hier auch von einer großen Beteiligung von Typ-II-Fasern ausgegangen werden kann, ein erhöhter Sauerstoffverbrauch im Vergleich zu niedrigeren Trittfrequenzen (58). Außerdem hatte die im Rahmen einer

Studie durchgeführte selektive Blockierung von Typ-I-Fasern einen erhöhten O_2 -Verbrauch zur Folge (59), was für eine Beteiligung von Typ-II-Fasern an der $SCVO_2$ spricht. Neben der Rekrutierung weiterer Muskelfasern spielen jedoch auch Prozesse innerhalb der bereits aktivierten Zellen eine Rolle für den Anstieg der VO_2 . Eine unökonomische Energiebereitstellung durch z.B. eine Abnahme des zytosolischen Phosphorylierungspotentials, Beeinflussung der Ionen-Transporter oder die Anhäufung von Stoffwechselprodukten kann in der Summe einen nicht unerheblichen Beitrag zum Effizienzverlust in der Muskulatur beitragen (52, 60). Eine muskuläre Ermüdung wird meist auch mit Effizienzverlusten bei den intrazellulären Stoffwechselprozessen in Verbindung gebracht (60) und kann somit auch einen zunehmenden O_2 -Verbrauch bedingen. Passend hierzu wurde als Einflussgröße auf die $SCVO_2$ die zunehmende Laktatakkumulation bei intensiver Belastung vermutet, welche eine Reduzierung der Muskeffizienz und somit eine Steigerung des O_2 -Verbrauch verursachen (52) könnte. Jedoch gibt es auch hier Untersuchungen, welche einen Effizienzverlust der Arbeitsmuskulatur durch eine zunehmende Übersäuerung nicht per se nachweisen konnten (52, 60). Dies gilt auch für den Einfluss von Katecholaminen und der Temperatur in der Arbeitsmuskulatur. Zu einem gewissen Betrag werden diese Parameter u.U. als Mediatoren zur $SCVO_2$ beitragen, diese aber nicht signifikant verändern (60-62). Einen groben Überblick über die Einflussgrößen und deren vermuteten Beitrag zur Slow Component der VO_2 gibt Abbildung 7.

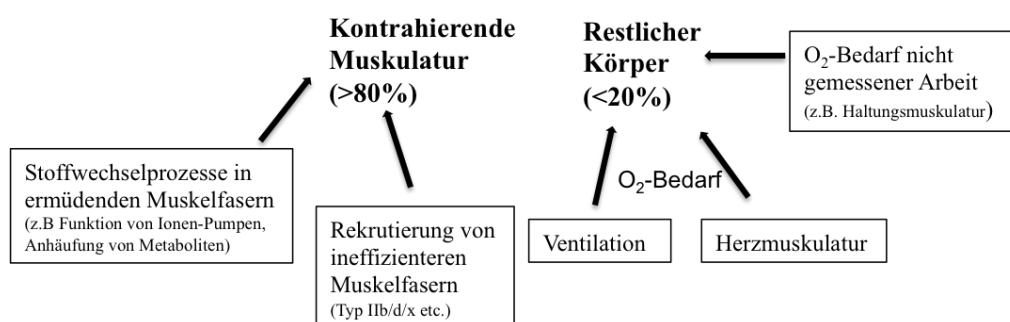


Abbildung 7: Mögliche Mediatoren der Slow Component der Sauerstoffaufnahme, eigene Darstellung

2.3.3 Respiratorischer Kompensationspunkt

Betrachtet man die Veränderungen der spiroergometrischen Größen während eines klassischen Ausbelastungsprotokolls in Stufen- bzw. Rampenform, so lassen sich in der Regel zwei Schwellenpunkte im Kurvenverlauf bestimmen. Zum einen ist dies die sogenannte ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT) und zum anderen ist es der respiratorische Kompensationspunkt (RCP). Die VAT stellt jene Belastungsintensität dar, ab welcher die Energiebereitstellung zunehmend über anaerobe Stoffwechselfvorgänge von Statten geht und entspricht zumeist dem ersten Laktatanstieg (63, 64). Der RCP beschreibt jenen Punkt der Belastungsintensität, ab welchem der Organismus über eine Zunahme der Ventilation und die damit einhergehende Abatmung von CO_2 eine Azidose durch anfallende Stoffwechselprodukte wie Laktat zu verhindern versucht (63, 65). Er entspricht etwa dem Ende des aerob-anaeroben Übergangs (64) und wird definiert als überproportionaler Anstieg der VE gegenüber der VCO_2 (66). Diese vermehrte CO_2 -Abgabe kann mittels der Spiroergometrie gemessen und entweder automatisch über eine Software oder manuell unter Zuhilfenahme der 9-Felder-Grafik nach Wasserman ausgewertet werden. Je nach Panel der 9-Felder-Grafik lässt sich der RCP durch einen überproportionalen Anstieg von VE im Vergleich zu VCO_2 , einen Anstieg des Atemäquivalentes für CO_2 , einen zweiten überproportionalen Anstieg von VE oder durch einen Abfall des endexpiratorischen Partialdruckes für CO_2 bestimmen (63, 64). Ein Beispiel des Kurvenverlaufs in Panel 6 zeigt folgende Abbildung 8.

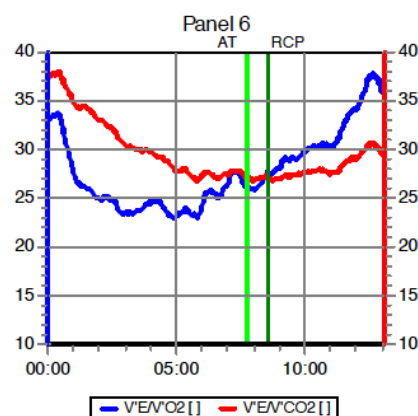


Abbildung 8: Kurvenverlauf in Panel 6 eines VO_2max -Testes mit Markierung der ventilatorischen anaeroben Schwelle (AT) und des respiratorischen Kompensationspunktes (RCP); Studiendaten des Autors

2.4 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

2.4.1 Definition und Epidemiologie

Der Begriff Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) beschreibt einen Funktionsverlust der Nebennierenrinde, bei welchem es zu einer reduzierten oder fehlenden Synthese adrenaler Hormone kommt. Hierbei tritt vorwiegend ein Verlust der Glukokortikoid- und Mineralkortikoidsekretion auf (67). Bei einer primären NNRI liegt die Störung im Bereich der Nebenniere selbst und wird in den Industrienationen in meisten Fällen durch eine autoimmune Adrenatitis, welche entweder isoliert oder im Rahmen eines autoimmunen polyglandulären Syndroms (siehe Punkt 2.6) auftreten kann, ausgelöst (68). Weitere mögliche Ursachen der primären NNRI sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Ursachen einer primären NNRI, siehe hierzu auch (67-70)

Autoimmunadrenatitis	Isoliert oder im Rahmen von Autoimmunsyndromen (APS 1/2)
NN-Infektionen	z.B. TBC, HIV, CMV, Kryptokokkose
NN-Infiltrationen	z.B. Karzinome, Metastasen, Lymphome, Sarkoidose, Amyloidose
Kongenitale Erkrankungen	z.B. AGS, CLAH, ALD, kongenitale adrenale Hypoplasie
NN-Blutung	z.B. Meningokokkensepsis oder primärem Antiphospholipidsyndrom
Arzneimittelinduziert	z.B. Mitotane, Etomidate
Bilaterale Adrenaektomie	z.B. bei Cushing-Syndrom, ergänzend bei bilateraler Tumor-Nephrektomie

Der Begriff Morbus Addison geht auf die Erstbeschreibung der Symptome und die Identifizierung der Nebenniere als Ursache durch Thomas Addison im Jahr 1855 zurück und wird lediglich für die primäre NNRI als Synonym verwendet. Die primäre NNRI ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1-2 auf 10.000 und einer Inzidenz von etwa 0,05-0,06 auf 10.000 (67, 68). Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt ca. 35 Jahre, Frauen sind häufiger betroffen als Männer (70). Trotz abnehmender Infektionen mit Tuberkulose als eine der möglichen Ursachen einer primären NNRI ist in den

westlichen Industriestaaten in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten, was eine Zunahme der autoimmun verursachten Fälle von NNRI vermuten lässt (68). Neben der primären unterscheidet man des Weiteren noch in eine sekundäre und tertiäre NNRI, auf welche im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht im Detail eingegangen werden soll.

2.4.2 Klinik

Eine chronische NNRI zeigt eher unspezifische Symptome wie reduzierte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Konzentrationsstörungen usw., weswegen oftmals zu Beginn die Erkrankung nicht erkannt oder eine Fehldiagnose gestellt wird (67, 69, 70). Etwas spezifischer ist ein Hunger auf salzige Lebensmittel (71). Wichtige Merkmale der primären NNRI sind eine Hyperpigmentierung, welche v.a. an Stellen mit erhöhter mechanischer Belastung auftritt (67, 71), sowie eine orthostatische Hypotension und der Verlust von Achsel- und Schambehaarung (72). Da die Hypophyse auf den Hormonmangel der NN mit einer Steigerung der ACTH-Ausschüttung reagiert und ACTH und MSH aus dem gemeinsamen Vorläuferpeptid POMC entstehen, fällt auch mehr MSH an, was zu o.g. Hyperpigmentierung durch Stimulation der Melanozyten führt. Der Mangel an Mineralokortikoiden bedingt eine Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und den bereits genannten Salzhunger. Die fehlenden Glukokortikoide machen sich laborchemisch durch eine leichte Anämie, Eosinophilie und Lymphozytose bemerkbar. Der Androgen-Mangel äußert sich bei Frauen durch Verlust der Libido, Rückgang der Achsel- und Intimbehaarung und trockene Haut (70). Auch der TSH-Spiegel kann durch die fehlende Kortisolproduktion und somit auch fehlende Hemmung der TSH-Produktion erhöht sein (67). Eine akute NNRI (Synonym Addison-Krise) kommt ebenso als Erstmanifestation einer primären NNRI in Frage und stellt eine potentiell lebensgefährliche Situation dar. Kennzeichen sind eine ausgeprägte Hypotension bis zum hypovolämischen Schock, Übelkeit mit Bauchkrämpfen sowie Erbrechen und Fieber ähnlich dem akuten Abdomen und neurologische Symptome von Somnolenz bis zum Koma (67, 70). Trigger solcher Krisen können andere Erkrankungen, Operationen aber auch seelische Belastungen und Stress sein. Bei Patienten mit bereits bestehender Substitution von Glukokortikoiden ist in den meisten Fällen eine mangelnde

Dosisanpassung bei Stress oder Krankheit oder die selbstständige Dosisreduktion ursächlich für die NN-Krise (69).

2.4.3 Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Klinisches Bild und Routinelabor können interindividuell sehr differieren und auch eine Bestimmung von basalem Kortisol allein ist aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Kortisolfreisetzung nur bedingt aussagekräftig. Als Standard zur Diagnosesicherung ist daher der ACTH-Kurztest das Mittel der Wahl. Hierbei wird vor und 30 bzw. 60min nach der Gabe von 250µg ACTH der Serumkortisolwert bestimmt, welcher nach Gabe auf mindestens 18-20 mg/dl bzw. 500-550 nmol/L ansteigen sollte (67-70). Bei insuffizienter Kortisolantwort hilft ein basaler ACTH-Wert, um zwischen primärer (ACTH erhöht) und sekundärer/tertiärer (ACTH erniedrigt bzw. niedrig normal) NNRI zu unterscheiden (70). Ergänzend kommen noch Bestimmungen von DHEA, Serumaldosteron und Plasmareninaktivität hinzu, sowie ein Screening nach Autoantikörpern wie z.B. Antikörpern gegen 21-Hydroxylase, welche beim primärer NNRI in ca. 80% der Fälle zu finden sind (73). Bei positivem Antikörper-Screening sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die Beteiligung weiterer Organe, z.B. im Rahmen von autoimmunen polyglandulären Syndromen, zu überprüfen (70). Bildgebende Verfahren werden nicht routinemäßig zur Diagnose eingesetzt, es sei denn es besteht der Verdacht auf eine Blutung, Raumforderung, infektiöse Genese o.ä. (68). Im Falle des V.a. eine NN-Krise steht die Therapie dieser und die Verhinderung von schwerwiegenden Verläufen jedoch im Vordergrund und sollte nicht für diagnostische Schritte verzögert werden (70).

2.4.4 Therapie

Die einzige therapeutische Option besteht in der Substitution der fehlenden Hormone, welche zumindest bezüglich des Glukokortikoid-Ersatzes lebenswichtig ist, da ohne diese die Erkrankung tödlich verläuft (68, 74). Für den Kortisolersatz wird in der Regel Hydrokortison verwendet, wobei jedoch auch andere Wirkstoffe wie z.B. Prednisolon eingesetzt werden können (70). Da die physiologische Kortisolsekretion einen zirkadianen Verlauf hat wird die Einnahme i.d.R. auf zwei bis drei Dosen aufgeteilt und etwa die Hälfte bis zwei Drittel der Gesamtdosis am Morgen eingenommen (7). Eine

exakte Nachbildung der Kortisolausschüttung von Gesunden lässt sich leider mit den heutigen Substitutionsschemata nicht vollständig nachbilden, was nach wie vor zu einer eingeschränkten Lebensqualität bei Patienten mit NNRI führt (75). Eine Verbesserung ist diesbezüglich u.U. von neueren Glukokortikoidpräparaten zu erwarten (70, 76). Eine Substitution von Mineralkortikoiden ist bei primärer NNRI erforderlich, da hier das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinträchtigt ist. Eine einmalige Gabe von Fludrokortison ist ausreichend, wobei die Dosis anhand von Blutdruck, Serumkalium, Serumnatrium und der Plasma-Renin-Aktivität überwacht werden kann. Zu bedenken ist, dass auch Hydrokortison zu einem gewissen Anteil mineralkortikoid wirkt und somit die nötige Fludrokortisondosis vermindert (70). Auch eine Therapie des Androgenmangels kommt für weibliche Patienten in Frage. Diese profitieren z.T. bezüglich Lebensqualität, Stimmung und Libido von einer Gabe von Dehydroepiandrosteron (70, 77). Eine Therapie mit DHEA ist bisher nur off-label möglich und auch interindividuell abzuwägen, da sie nur für Patientinnen mit weiterhin eingeschränkter Lebensqualität trotz optimal eingestellter Glukokortikoid-Substitution in Frage kommt (78). Ein wichtiger Bestandteil der NNRI-Therapie ist die Prävention von lebensbedrohlichen NN-Krisen. Während einer physischen oder psychischen Belastungssituation kann der Bedarf an Kortisol auf das bis zu Sechsfache ansteigen (7, 70). Es ist für Patienten daher essentiell, ihre Glukokortikoid-Dosis selbstständig an die individuellen Anforderungen anpassen zu können und in kritischen Situationen ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Besonders gefährlich sind Infekte mit Durchfall und/oder Erbrechen, welche die intestinale Aufnahme der Hydrokortison-Präparate drastisch vermindern oder gar unmöglich machen. Aber auch sonstige Belastungen wie fieberhafte Infekte, Unfälle oder Operationen stellen kritische Situationen dar. Hierzu sind Patienten mit NNRI intensiv zu schulen und es sollte ihnen für Notfälle ein Notfallausweis und ein Notfall-Set (mit z.B. 100mg Hydrokortison zur selbstständigen i.m.-Gabe) an die Hand gegeben werden (69, 70, 78).

2.4.5 Nebennierenrindeninsuffizienz und körperliche Belastung

Kortisol ist essentiell für eine Anpassung an Belastungssituationen unterschiedlicher Art (14). Hierbei hat das Hormon verschiedene Effekte auf den Organismus bei physischer Belastung, von denen einige in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt sind.

Wie aus dieser hervorgeht beeinflusst Kortisol die Energiebereitstellung bei Belastung in zweierlei Hinsicht. Zum einen erhöht es selbst direkt das Angebot an Substraten und zum anderen erhöht es die Produktion von Katecholaminen und die Sensitivität für diese an den entsprechenden Rezeptoren, wodurch wiederum das Substratangebot erhöht wird (siehe hierzu auch Tabelle 1, Punkt 2.1).

Tabelle 4: Ausgewählte Wirkungen von Kortisol bei körperlicher Beanspruchung (14, 79)

Stoffwechselwirkungen

- Förderung der Glukoneogenese
- Hemmung der Lipogenese
- Steigerung der Mobilisation freier Fettsäuren zur Energiebereitstellung
- Katabole Wirkung zur Freigabe von Aminosäuren für Reparatur, Enzymsynthese und Energieproduktion

Permissiver Effekt und Enzyminduktion

- Erhöhung der Empfindlichkeit von Adrenozeptoren ggü. Katecholaminen
- Stimulation der Katecholamin-Synthese durch Enzyminduktion im NNM

Wirkungen im ZNS

- Erhöhung der Wahrnehmung akustischer, taktiler, olfaktorischer und gustatorischer Reize

Mineralkortikoide Wirkungen von Kortisol (Blutdruckregulation)

Wie die folgende Abbildung 9 veranschaulicht, sind an der Anpassung an physische Belastungen eine Vielzahl von hormonellen Mediatoren beteiligt, von welchen Kortisol sowie Adrenalin und Noradrenalin eine besonders wichtige Rolle spielen.

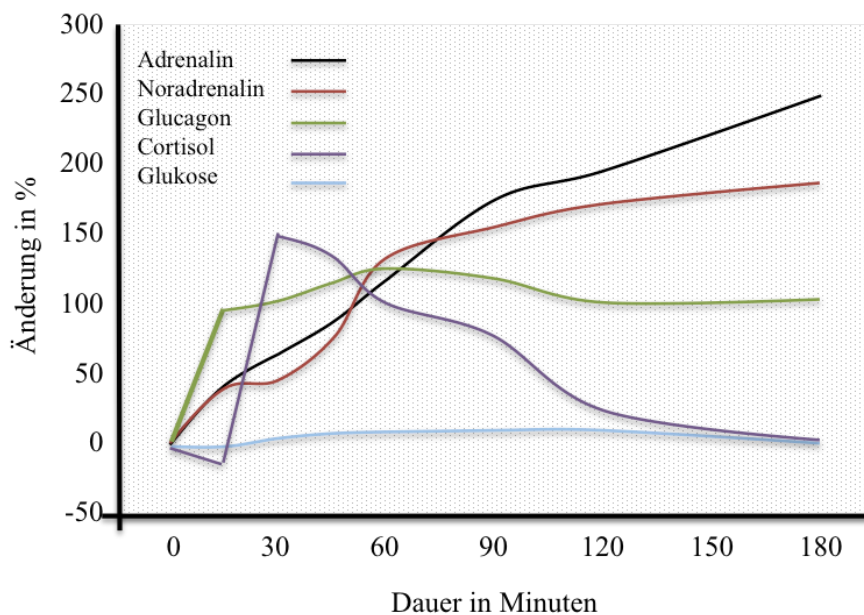


Abbildung 9: Prozentuale Veränderung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, Kortisol und Glukose bei körperlicher Belastung, modifiziert nach Kenney 2012 (14), S.103, Erlaubnis zur Verwendung vorliegend, © Human Kinetics

Vor diesem Hintergrund überrascht es nicht, dass viele Patienten mit NNRI über mangelnde Leistungsfähigkeit klagen und sich körperlichen Beanspruchungen in Alltag und Freizeit nicht gewachsen fühlen. Einige Autoren vermuten auch bei Patienten mit anderen Ursachen für reduzierte Leistungsfähigkeit (z.B. CFS, Übertraining) einen Zusammenhang mit einer verminderten Kortisolausschüttung (80, 81). Bezüglich der Quantifizierung der Leistungsfähigkeit und Reaktion auf körperliche Belastung bei primärer NNRI ist die Datenlage bisher jedoch leider noch ungenügend. In Untersuchungen von Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS), welche auch unter einem Mangel an Kortisol leiden, zeigte sich jedoch eine insuffiziente Katecholaminantwort und sinkende Blutglukosespiegel bei kurzer intensiver und langer moderater Belastung (2, 82). Konsistente Ergebnisse hierzu zeigten sich in einer kleinen Studie zu körperlicher Belastung bei 10 Patientinnen mit M. Addison (83).

2.5 Diabetes mellitus Typ 1

2.5.1 Definition und Epidemiologie

Zum Krankheitskomplex Diabetes mellitus gehören eine Gruppe von Erkrankungen deren gemeinsame Merkmale eine chronische Hyperglykämie und eine Störung der Insulinausschüttung bzw. eine gestörte Insulinsensitivität sind. In der Folge treten bei diesen Erkrankungen eine Reihe von Symptomen und charakteristischen Folgeerkrankungen auf (84). Der Diabetes Typ 1 (DM 1) ist die Folge einer Zerstörung von β -Zellen im Pankreas und wird nochmals unterteilt in einen DM Typ 1A und DM Typ 1B. In 70-90% der Fälle ist die Erkrankung Folge einer chronischen organspezifischen Autoimmunerkrankung mit autoreaktiven T-Lymphozyten und spezifischen Autoantikörpern und wird dann als DM 1A bezeichnet (84-86). Die restlichen 10-30% stellen den DM 1B dar, bei welchem der Nachweis der spezifischen Autoimmunerkrankungen z.B. durch Antikörper-Screening nicht positiv ist. Die genauen Ursachen sind hier noch unklar, wobei jedoch Viren und andere Noxen vermutet werden (84, 86). Für die klinische Praxis hat diese Aufteilung jedoch keine Relevanz, weshalb im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht weiter zwischen beiden Subtypen unterschieden wird. Ein DM 1 ist eine multifaktorielle Erkrankung, die sowohl stark von genetischen Einflüssen, wie auch von Umweltfaktoren beeinflusst wird (84, 86-88). Der Typ-1-Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters mit einer Inzidenz von 12-14 auf 100.000 im Alter zwischen 0 und 14 Jahren und einer Prävalenz von ca. 0,3% (84). Eine stetige Zunahme der Erkrankungszahlen über die letzten Jahrzehnte stützt die Vermutung des zunehmenden Einflusses von Umwelttriggern bzw. dem Wegfall protektiver Einflüsse (87).

2.5.2 Klinik

Die Erstmanifestation eines DM 1 geht im Kindes- und Jugendalter oft mit einer rasch progredienten Stoffwechseldekompensation einher (84). Die auftretenden Symptome sind vielfältig und können der folgenden Tabelle 5 entnommen werden.

Bei einer späteren Manifestation der Erkrankung im Erwachsenenalter sind die Beschwerden dagegen z.T. unspezifischer und schwächer ausgeprägt. So kann es sein,

dass dem Patienten z.B. nur eine Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen oder eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auffallen (84).

Tabelle 5: Symptome des manifesten DM und der akuten Hyperglykämie (84, 89)

Polydipsie, Polyurie, Nykturie, Exsikkose
Ungewollter Gewichtsverlust
Hypotension, Tachykardie
Übelkeit, Erbrechen
Abdominalschmerzen
Dyspnoe
Konzentrationschwäche
Leistungsminderung, Müdigkeit
Depressive Verstimmung
Sehstörungen
Infektanfälligkeit
Bewusstseinsstörungen

Im Verlauf der Erkrankung können eine Reihe von Folgeerkrankungen auftreten, welche in Tabelle 6 dargestellt sind.

Tabelle 6: Chronische Folgen und Komplikationen des DM (89)

Mikrovaskulär
<ul style="list-style-type: none">• Diabetische Retinopathie und Makulaödem• Diabetische Polyneuropathie (sensorisch, motorisch, autonom)• Diabetische Nephropathie
Makrovaskulär
<ul style="list-style-type: none">• KHK• PAVK• Zerebrovaskuläre Komplikationen
Andere
<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal (Gastroparese, Diarrhoe)• Urogenital (Sexuelle Dysfunktion, Infektionen)

-
- Dermatologisch (Pigmentierungs- und Wundheilungsstörungen, Pilzinfektionen)
 - Immunologisch (Infektanfälligkeit)
-

Fortsetzung Tabelle 6, Chronische Folgen und Komplikationen des DM

2.5.3 Diagnostik

Die Diagnose eines DM kann mit Hilfe der Messung von Nüchtern-Blutglukose oder Gelegenheitsblutzucker, durch einen erhöhten HbA1c-Wert, sowie durch einen oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) gestellt werden. Der Verdacht auf einen vorliegenden Diabetes mellitus bei Auftreten von klassischen Symptomen in Verbindung mit einem erhöhten Gelegenheitsblutzucker sollte jedoch durch eine der drei anderen o.g. Parameter überprüft werden (84, 90). Eine Nüchternblutglukose zwischen 100 und 125mg/dl wird als „Impaired fasting glucose“ (IFG) bezeichnet, ein BZ-Spiegel von 140-199 nach oGTT als „Impaired glucose tolerance“ (IGT). Beide gelten als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines DM, sind jedoch eher zur Diagnostik eines DM 2 relevant (84, 89). Ein weiterer Parameter in der Diagnostik des DM 1 sind Ketonkörper, welche mit Messtreifen im Urin gemessen werden können. Eine 2-fach bis 3-fach erhöhte Ketonurie ist ein Hinweis für eine beginnenden oder manifesten Mangel an Insulin. Zu Beachten ist jedoch, dass im katabolen Zustand auch bei Gesunden eine 1-fach positive Ketonurie gemessen werden kann (84). Eine Antikörperdiagnostik gehört nicht zum Standardprozedere der Diabetesdiagnostik, kann jedoch in unklaren Fällen oder zur Differenzierung zwischen DM 1A und DM 1B sinnvoll sein. Auch auf die Messung der endogenen Insulinsekretion mittels C-Peptid-Bestimmung im Glukagon-Test wird im klinischen Alltag meist verzichtet. Sie kann jedoch bei Verdacht auf seltenere Formen eines DM (z.B. MODY- und LADA-Diabetes) oder im Rahmen von Studien hilfreich sein (84). Da einige andere Autoimmunerkrankungen (z.B. APS 1/2) mit Typ-1-Diabetes vergesellschaftet sind, sollten bei Patienten mit DM 1 besonders auf etwaige Hinweise auf weitere Erkrankungen geachtet werden (85).

2.5.4 Therapie

Die Therapie des DM 1 besteht aus mehreren Komponenten, welche in Kombination zum Ziel haben eine möglichst hohe Lebensqualität mit der Verhinderung von akuten Stoffwechsellentgleisungen und chronischen Folgeerkrankungen in Einklang zu bringen. Ein wichtiger Stützpfeiler der Therapie des Typ-1-Diabetes ist die Einleitung und kontinuierliche Fortführung einer Insulintherapie. Da für den Behandlungserfolg die Mitarbeit und der Einsatz des Patienten von entscheidender Bedeutung sind, stellt eine multidisziplinäre Betreuung und eine ausgiebige Patientenschulung das Fundament der Behandlung dar (89).

Da eine detaillierte Erläuterung aller Komponenten der Diabetestherapie den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, soll hier im Folgenden nicht weiter darauf eingegangen werden. Der Autor verweist hierzu auf die Fachliteratur und Leitlinien (84, 85, 87, 89, 91).

2.5.5 DM 1 und körperliche Belastung

Regelmäßige physische Beanspruchung ist ein elementarer Baustein der Therapie des Diabetes mellitus mit einer Vielzahl an positiven Auswirkungen auf die Erkrankung und besonders auf die möglichen Folgeerkrankungen (84, 89). Daher wird den Patienten meist ein regelmäßiges Ausdauer- und Krafttraining empfohlen. Patienten mit DM 1 sollten jedoch mit Vorsicht an neue Belastungssituationen herangehen, da aufgrund der beeinträchtigten Glukoseregulation die Gefahr von Hyper- oder Hypoglykämien droht. Hierbei spielen der Blutzucker- und Insulinspiegel vor Belastung, die Belastungsintensität und der Einfluss anderer regulierender Hormone wie Katecholamine und Glukagon eine wichtige Rolle (89). Prinzipiell stellen auch intensive körperliche Belastungen für Typ-1-Diabetiker mit gut eingestellter Therapie kein Hindernis dar, weshalb es auch im Leistungs- und Spitzensport Athleten mit DM 1 gibt. Jedoch gibt es auch Hinweise auf eine Beeinträchtigung physiologischer Anpassungsvorgänge bei Personen mit DM 1. Einige Untersuchungen zeigten eine reduzierte Lungenfunktion (92, 93), andere ein reduziertes Herzzeit- und Schlagvolumen (94, 95). Des Weiteren scheint ein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung kardiopulmonaler Parameter und der Güte der Diabeteseinstellung möglich. So haben Typ-1-Diabetiker mit schlecht eingestellter Therapie und höherem

HbA1c-Wert eine signifikante Beeinträchtigung kardiopulmonaler Parameter, verglichen mit Patienten mit DM 1 und niedrigerem HbA1c-Wert (94, 96). Bezüglich der VO₂max bei DM 1 sind die Studienergebnisse inkonsistent (94). Auch eine Beeinträchtigung des ANS im Sinne einer diabetischen autonomen Neuropathie kann Einfluss auf die körperliche Belastbarkeit haben. Hierbei sind die kardiovaskuläre und Thermoregulation von besonderer Bedeutung. Verschiedene Studien zeigen eine Verminderung dieser autonomen Regulationsprozesse bei Typ-1-Diabetikern (97-99). Zu beachten ist hierbei auch, dass eine Beteiligung des ANS bei DM 1 auch bei Patienten nachweisbar sein kann, welche ansonsten keine weiteren klinischen Zeichen der diabetischen Neuropathie oder anderer mikrovaskulär bedingter Folgeerkrankungen haben (98).

2.6. Autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2

2.6.1 Definition und Epidemiologie

Das autoimmun polyglanduläre Syndrom Typ 2 (APS 2) ist charakterisiert durch das Vorliegen einer NNRI und mindestens einer weiteren Autoimmunerkrankung. Dies kann eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (M. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis), ein DM 1 oder beides sein (100). Daneben können auch noch weitere endokrine (Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus) und nicht-endokrine (Gastritis, Vitiligo, Myasthenia gravis u.a.) Erkrankungen auftreten (101, 102). Ursächlich ist eine von T-Lymphozyten und/oder Makrophagen bzw. dendritischen Zellen ausgehende Autoimmunreaktion gegen organspezifische Antigene, bei welcher meist auch Antikörper nachweisbar sind (103). Daten einer Kohortenanalyse zur Häufigkeit der zugehörigen Erkrankungen im Rahmen eines APS 2 sind in der folgenden Tabelle 7 aufgezählt (n=146).

Tabelle 7: Kohortenanalyse zu Häufigkeiten zugehöriger Erkrankungen bei APS 2 (104)

NNRI	100%
Autoimmunthyreopathie (AITP)	88%
DM 1	23%
Vitiligo	12%

Hypergonadotroper Hypogonadismus	10%
Alopezie	4%
Chronische Autoimmunhepatitis	3%
Perniziöse Anämie	2%
Seronegative Arthritis	2%

Fortsetzung Tabelle 7, Häufigkeiten zugehöriger Erkrankungen bei APS 2

Eine familiäre Häufung ist zu beobachten, allerdings folgt der autosomal-dominante Erbgang mit inkompletter Penetranz keinem typischen Mendel-Erbgang (102). Die Erstmanifestation liegt zumeist im Erwachsenenalter, wobei Frauen drei mal häufiger betroffen sind als Männer. Das APS 2 ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1 auf 20.000 (105).

2.6.2 Klinik

Klinisch führend ist die NNRI (103) mit den unter Punkt 2.4 beschriebenen Symptomen. Dazu kommen die für die darüber hinaus vorliegenden Erkrankungen typischen Beschwerden (für DM 1 siehe Punkt 2.5), auf die hier jedoch im Einzelnen nicht weiter eingegangen werden soll. Erwähnenswert ist jedoch, dass eine Hypothyreose eine NNRI durch eine Verlängerung der Halbwertszeit von Kortisol maskieren kann (102). Hierdurch kann eine Substitution von L-Thyroxin u.U. eine NN-Krise auslösen. Eine Kombination aus NNRI und DM 1 hat bei vielen Patienten eine ausgeprägte Neigung zur Hypoglykämie sowie deutliche Leistungsminderung und Müdigkeit zur Folge. Die Ursache hiervon liegt in der erniedrigten Glukoneogenese und erhöhten Insulinsensitivität bei diesen Patienten (106). Aus diesem Grund ist bei einem Typ-1-Diabetiker mit rezidivierenden Hypoglykämien und einem reduzierten Insulinbedarf ein mögliches APS in Betracht zu ziehen (101).

2.6.3 Diagnostik

Zur Diagnostik der NNRI und des DM 1 werden die unter Punkt 2.4 und 2.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Einen Überblick über die weiteren möglichen diagnostischen Untersuchungen gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Mögliches Screening im Rahmen polyglandulärer Syndrome (100)

Funktionell

- TSH, FSH, LH, fT4, Testosteron, Östradiol, Glukose, morgendliches Kortisol
- ACTH-Test
- Serum-Natrium/Kalium/Calcium, Blutbild

Autoantikörper

- ICA, GADA, IA2A
- TPO, TSH-Rezeptor
- 21-Hydroxylase-AK
- H⁺/K⁺-ATPase-AK, Intrinsic Factor-AK
- Transglutaminase-AK

Genetik

- HLA-Klassen und Subklassen
-

Prinzipiell sollte aufgrund der möglichen Vererbung bei Patienten mit vergesellschafteten Erkrankungen (DM 1, Hyper-/Hypothyreose) zumindest ein Screening auf eine NNRI durch einen ACTH-Test erfolgen. Dies gilt auch für Familienmitglieder von Patienten mit einem APS (100, 102). Außerdem ist aufgrund des z.T. sehr langen Intervalls zwischen der Manifestation der ersten und möglichen weiteren autoimmunen Endokrinopathien bei allen Patienten mit einer solchen Erkrankung eine langfristige ärztliche Betreuung mit regelmäßigem Screening zu empfehlen (100).

2.6.4 Therapie

Die hormonellen Mangelzustände werden bei Patienten mit APS 2 durch eine Substitutionstherapie ausgeglichen. Für die NNRI und den DM 1 verweist der Autor hierzu auf die entsprechenden Unterpunkte der Kapitel 2.4 und 2.5. Eine Hypothyreose wird durch eine Zufuhr von L-Thyroxin, ein Hypoparathyreoidismus durch Kalzium, Vitamin D und Parathormon-Peptide behandelt (103). Das gleiche Prinzip gilt auch für den Ausgleich eventuell weiterer vorliegender Hormonmängel. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Therapie einer NNRI und einer Hypothyreose geboten, da L-Thyroxin den Abbau von Kortisol in der Leber erhöhen und somit unter Umständen einen

Kortisolmangel verstärken kann (101). Wichtig sind eine engmaschige Betreuung des Patienten zur Kontrolle der Therapie sowie eine intensive Schulung von Patient und sozialem Umfeld. Zusätzlich sollten die Patienten einen Notfallausweis und evtl. auch ein Hydrokortison-Notfallset (siehe auch Kapitel 2.4) bekommen (103).

2.6.5 APS 2 und körperliche Belastung

Die Datenlage zur körperlichen Belastbarkeit bei APS 2 ist bisher unzureichend. Das seltene Krankheitsbild scheint aus leistungsphysiologischer Sicht bisher nicht oder nur kaum untersucht zu sein. Bis zur Abgabe dieser Arbeit lagen dem Autor keine wissenschaftlich veröffentlichten Informationen hierzu vor. Es ist davon auszugehen, dass ähnlich den klinischen Symptomen die NNRI auch bei der physischen Belastbarkeit der limitierende Faktor sein wird (siehe hierzu Punkt 2.4.5). Die begleitende Diabeteserkrankung könnte die Leistungsfähigkeit weiter reduzieren, weshalb im Vergleich zu den Einzelerkrankungen eine nochmals weiter reduzierte Belastbarkeit denkbar ist.

2.7. Ziele und Fragestellungen der Arbeit

- 1) Sind die Patienten mit NNRI grundsätzlich in der Lage die vorgegebene körperliche Belastung über den vorgegebenen Zeitraum zu tolerieren?
- 2) Differenzieren die HRV-Parameter zwischen den einzelnen Krankheitsbildern bei körperlicher Belastung oder in der Nachbelastungsphase?
- 3) Differiert die Kinetik der Sauerstoffaufnahme (parametrisiert anhand $SCVO_2$ und VO_2max) zwischen den einzelnen Krankheitsbildern und gesunden Kontrollen bei physischer Anstrengung?
- 4) Hat die Höhe des HbA1c als Indikator für die Güte der Diabetestherapie Einfluss auf die autonome oder kardiopulmonale Reaktion auf körperliche Belastung?

Ziel der Untersuchung war die Anpassung des Organismus auf eine möglichst standardisierte körperliche Belastungssituation zu beleuchten. Hierbei lag der Fokus vor allem auf kardiopulmonalen Markern sowie Parametern des ANS. Darüber hinaus war die Frage, ob Patienten mit NNRI in der Lage sind die geforderte Leistung über den vorgegebenen Zeitraum aufrechtzuerhalten.

3. Material und Methoden

3.1 Probanden

In die Untersuchung eingeschlossen wurden insgesamt 40 Personen, welche zu gleichen Teilen den vier Probandengruppen (Morbus Addison, APS 2, Diabetes mellitus Typ 1, gesunde Kontrollgruppe) angehörten. Die Diagnosesicherung erfolgte anhand der vorliegenden Vorbefunde und der typischen Klinik. Bei Patienten mit fehlenden Vorbefunden wurden diese vor Beginn der Studie bei der Einschlussuntersuchung erhoben. Soweit möglich entsprachen die Probanden der einzelnen Gruppen einander bezüglich Alter, Geschlecht und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit.

3.1.1 Probandenauswahl und spezielle Einschlusskriterien

Morbus Addison: Voraussetzung war das gesicherte Vorliegen eines Morbus Addison mit pathologischen ACTH-Test und dem Nachweis von Nebennieren-Antikörpern (siehe oben). Zum Ausschluss eines Diabetes mellitus wurden bei der Einschlussuntersuchung Nüchtern-Blutzucker und HbA1c bestimmt.

Autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2: Voraussetzung für den Studieneinschluss waren das sichere Vorliegen eines Morbus Addison und eines Diabetes mellitus Typ 1. Hierbei waren ein ACTH-Test mit insuffizienter Kortisolantwort (Kortisol-Spiegel < 20µg/dl, 60min nach Gabe von 250µg Synacthen) und der Nachweis von Glutamat-Decarboxylase- und Nebennieren-Antikörpern gefordert.

Diabetes mellitus Typ 1: Zum Nachweis dienten die Bestimmung der Glutamat-Decarboxylase-Antikörper und eines erniedrigten C-Peptids. Eine zusätzlich vorliegende NNRI wurde mittels eines ACTH-Stimulations-Tests (siehe oben) ausgeschlossen.

Gesunde Kontrollen: Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde mittels Bestimmung von Nüchternblutglukose und HbA1c ausgeschlossen. Zusätzlich wurden zur Abschätzung der adrenokortikalen Funktion basales Kortisol, DHEA und ACTH morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr bestimmt.

3.1.2 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Zusätzlich zu den oben Genannten wurden vor Studienbeginn eine Reihe weiterer Kriterien festgelegt, welche für alle Probanden Voraussetzung zur Studienteilnahme waren. Diese sind in den folgenden Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Tabelle 9: Allgemeine Einschlusskriterien der Studie

Volljährigkeit
Einwilligungsfähigkeit
Belastbarkeit mittels Ergometrie (durch ärztliches Attest bestätigt)

Tabelle 10: Allgemeine Ausschlusskriterien der Studie

Vorliegen von Kontraindikationen nach Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz- und Kreislaufforschung
<ul style="list-style-type: none">• Akuter Myokardinfarkt• Instabile Angina pectoris• Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und/oder eingeschränkter Hämodynamik• Symptomatische schwere Aortenstenose• Akute Lungenembolie• Akute Myokarditis• Akute Perikarditis• Akute Aortendissektion• Hauptstammstenose• Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades• Bekannte Elektrolytstörungen• Arterielle Hypertonie (>200mmHg systolisch, >110mmHg diastolisch)• Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie• Hypertrophe Kardiomyopathie und andere obstruktive Störungen der Ausflussbahn• Höhergradige AV-Blockierungen

Fieberhafter Infekt

Diabetes mellitus Typ 2

Erkrankungen oder Medikation mit Einfluss auf den Plasmakatecholaminspiegel

Glukokortikoid-Pharmakotherapie

Fortsetzung Tabelle 10, Allgemeine Ausschlusskriterien

3.2 Vorbereitung der Probanden und Testvorlauf

Vor Beginn des ersten Testtages wurden alle Probanden kontaktiert und die etwaigen bereits vorhandenen Krankenunterlagen gesichtet. Ein ärztliches Attest zur Bestätigung der Belastbarkeit auf dem Ergometer sollten alle Probanden vorab von einem niedergelassenen Kollegen ausgestellt bekommen.

3.3 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchungen wurden auf zwei Tage aufgeteilt, wobei mindestens 48h zwischen den Ergometerbelastungen liegen sollten.

In den folgenden Tabellen 11 und 12 sind die Abläufe der beiden Testtage aufgelistet.

Tabelle 11: Ablauf Untersuchungstag 1

Anamnese

Diagnosesicherung anhand der Vorbefunde und evtl. nötigen Zusatzuntersuchungen

Körperliche Untersuchung

Psychologische Tests:

- Stroop Test
- Kurzzeitgedächtnistest
- Symptom Rating Skala
- MFI-20 (Multiple Fatigue Inventory, 4h nach Ergometerbelastung)

Ausbelastungstest auf dem Radergometer unter kontinuierlicher EKG-Ableitung und spirometrischer Überwachung und 2-minütiger Blutdruckmessung (siehe Punkt 3.3.1)

Am ersten Untersuchungstag mussten die Patienten nicht nüchtern erscheinen, sollten aber ab zwei Stunden vor Beginn der Untersuchung keine koffein- oder stark zuckerhaltigen Getränke mehr zu sich nehmen und ab einer Stunde vor Beginn der Untersuchungen Nahrungskarenz einhalten. Die bei Patienten mit M. Addison und APS 2 notwendige Glukokortikoid-Substitution sollte nach Plan eingenommen werden. Zur Abschätzung der adrenomedullären Adrenalinproduktion wurde den Probanden ein Behälter mit HCl-Zusatz zum Sammeln eines 24h-Urins mitgegeben. Dies sollte zwischen den beiden Untersuchungstagen durchgeführt werden.

Tabelle 12: Ablauf Untersuchungstag 2

Vorbereitung:

- Untersuchungsbeginn zwischen 12 und 14 Uhr
- Frühstück, Insulin und Glukokortikoid-Gabe nach Plan
- Dokumentation des Blutzuckers am Vortag (mind. 7 Messungen)
- Keine körperlich anstrengende Belastung am Vortag und Morgen
- Keine koffeinhaltigen Getränke, Nüsse, Bananen oder Ananas am Vortag
- Legen einer Venenverweilkanüle und Messen des Blutzuckers bei allen Probanden
- Blutzucker zwischen 100 und 200 mg/dl bei Patienten mit Diabetes vor Untersuchungsbeginn (bei abweichenden Werten Zuführen von einer BE bzw. Gabe von Insulin und Kontrolle nach 2h)
- 20-minütige Ruhephase vor Belastungsbeginn (Probanden bereits auf Ergometer sitzend)

Fahrradergometrie:

Dauerbelastung auf dem Radergometer für 23 Minuten unter kontinuierlicher EKG-Ableitung und spirometrischer Überwachung sowie 2-minütiger Blutdruckmessung (siehe Punkt 3.3.2)

Blutentnahmen:

- 10 Minuten vor (-10min), unmittelbar vor Beginn (0min), nach 5 Minuten (5min), nach 10 Minuten (10min), nach 15 Minuten (15min), unmittelbar nach Ende (20min) der Belastung
 - alle 10 Minuten innerhalb der ersten Stunde nach Belastungsende
-

-
- alle 15 Minuten innerhalb der zweiten Stunde nach Belastungsende
 - bei vorzeitigem Belastungsabbruch wurde zu diesem Zeitpunkt eine zusätzliche Blutentnahme durchgeführt
 - Bestimmte Parameter: Blutglukose, Insulin, Glukagon, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin, Copeptin, hGH, Laktat
 - Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde zusätzlich zu den o.g. Blutentnahmen eine parallele Messung der Blutglukose mittels HemoCue® durchgeführt (Abbruch der Untersuchung bei Blutglukose <50 mg/dl)

Psychologische Tests:

- Beginn 5 Minuten nach Belastungsende, Durchführung auf Ergometer
- Stroop Test
- Kurzzeitgedächtnistest
- Symptom Rating Skala
- MFI-20 (Multiple Fatigue Inventory, 4h nach Ergometerbelastung)

Überwachung:

Im Anschluss an die Belastung Überwachung der Probanden für 120min, die ersten 30min davon noch auf dem Ergometer sitzend mit EKG- und Blutdruckdokumentation.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Messung des Blutzuckers und Ausgleich von Blutglukosewerten <100 mg/dl durch eine BE

Fortsetzung Tabelle 12, Ablauf Untersuchungstag 2

3.3.1 Ausbelastungstest

Am ersten Untersuchungstag fand nach den in Tabelle 11 aufgeführten Voruntersuchungen der Ausbelastungstest statt. Dieser diente der Bestimmung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, sowie der Festlegung der Belastungsstufen für den Dauertest am zweiten Untersuchungstag und wurde auf einem Liegeradergometer (Fa. Ergoline) unter EKG- und Spirometrie-Aufzeichnung durchgeführt. Vor Beginn des Tests wurden bei allen Teilnehmern Ruhewerte der relevanten Parameter (Blutzucker, Hormonspiegel, Laktat, O₂-Aufnahme, CO₂-Abgabe, RQ, Herzfrequenz, HRV, Blutdruck) bestimmt. Anschließend wurde zur Eingewöhnung allen Patienten eine 3-minütige Aufwärmphase bei einer Belastung von 15 Watt gewährt. Die

Testprotokolle waren für weibliche und männliche Patienten bezüglich der Steigerung der Belastung in Watt pro Stufe unterschiedlich aufgebaut und sind in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ausbelastungstest am Untersuchungstag 1

Durchführung	<p>Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-minütiges Aufwärmen bei 15W Belastung • Beginn des Tests bei 15W und Steigerung der Belastung um 15W/min bis zur Ausbelastung • Angestrebte Dauer der Belastung etwa 8-12min <p>Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-minütiges Aufwärmen bei 15W Belastung • Beginn des Tests bei 25W und Steigerung der Belastung um 25W/min bis zur Ausbelastung • Angestrebte Dauer der Belastung etwa 8-12min
Messgrößen	<p>Kontinuierlich bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenz und HRV, Blutdruck, VO_2, VCO_2, RQ, VO_{2max} <p>Nicht-kontinuierlich bestimmt:</p>
Ausbelastungskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Laktat, BZ, Hormondiagnostik • „leveling-off“ des O_2-Anstiegs (<150ml/min), • Erreichen maximaler Werte der Herzfrequenz ($\geq 85\%$ der altersadäquaten Hf_{max}), eines maximalen Blutlaktats ($\geq 8\text{mmol/l}$), eines RQ $\geq 1,10$, eines RPE-Werts ≥ 18 und eines Atemäquivalents ≥ 30 (107-110)
Belastungsabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • individuelle periphere Muskelererschöpfung • EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Senkung bzw. -Hebung) • Angina-pectoris-Beschwerden • Anstieg des Blutdruckes über 220mmHg systolisch bzw. 115mmHg diastolisch

	<ul style="list-style-type: none"> • Blutdruckabfall während Belastung auf >10mmHg unter den Ruhewert • Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen • Inadäquate Dyspnoe • Ataxie, Schwindel, Bewusstseinsstörungen
--	---

Fortsetzung Tabelle 13, Ausbelastungstest am Untersuchungstag 1

Während die kardiopulmonalen Messgrößen kontinuierlich bestimmt und aufgezeichnet wurden, sind die aus dem Blut bestimmten Parameter (BZ durch Labor, BZ durch Hemocue und Laktat) und der RPE-Wert lediglich vor der Belastung und bei bzw. nach Belastungsabbruch gemessen worden. Die Blutentnahmen erfolgten durch Punktion einer Kubitalvene.

3.3.2 Dauertest

Nach den in Tabelle 12 genannten Vorbereitungen und Voruntersuchungen erfolgte in einem Abstand von 48h zum Ausbelastungstest der Dauertest. Der Startzeitpunkt war bei allen Patienten standardisiert auf einen Zeitraum zwischen 12Uhr und 14Uhr festgelegt. Der Durchführungsort und die Gerätschaften entsprachen dem ersten Untersuchungstag (siehe Punkt 3.3.1), mit der Ausnahme einer allen Probanden gelegten peripheren Venenverweilkanüle (Kubitalvene), um die Blutentnahme zu erleichtern und zeitlich standardisiert durchführen zu können. Der Ablauf der Dauertests ist der folgenden Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Dauertest am Untersuchungstag 2

<p>Durchführung</p>	<p>Stufe 1 (3min): Aufwärmen bei 15W Belastung</p> <p>Stufe 2 (5min): Steigerung der Belastung auf einen individuell festgelegten Wert (basierend auf Untersuchungstag 1), welcher einer Belastung bei 50% der VO₂max entspricht</p> <p>Stufe 3 (15min): Steigerung der Belastung auf einen individuell festgelegten Wert (basierend auf Untersuchungstag 1), welcher einer Belastung am respiratorischen Kompensationspunkt entspricht</p>
<p>Messgrößen während der Belastung</p>	<p>Kontinuierlich bestimmt von Beginn bis Ende des Dauertests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenz und HRV, Blutdruck (jede Minute), VO₂, VCO₂, RQ, VO₂max <p>Nicht-kontinuierlich bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktat, BZ, Hormondiagnostik • Messzeitpunkte 10min vor Belastung (-10min), Belastungsbeginn (0min), 5min Belastung (5min), 10min Belastung (10min), 15min Belastung (15min), 20min Belastung (20min), Belastungsabbruch (23min),

<p>Messgrößen nach Belastungsende</p> <p>Belastungsabbruch</p> <p>Belastungsanpassung</p>	<p>Kontinuierlich bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">Herzfrequenz, HRV, Blutdruck (alle 2 Minuten) bis 20 Minuten nach Ende der Belastung <p>Nicht-kontinuierlich bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">Laktat, BZ, Hormondiagnostik zu den Zeitpunkten 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten nach Ende der Belastung <p>Psychologische Tests:</p> <ul style="list-style-type: none">Beginn 5 Minuten nach Belastungsende, Durchführung auf ErgometerStroop TestKurzzeitgedächtnistestSymptom Rating SkalaMFI-20 (Multiple Fatigue Inventory, 4h nach Ergometerbelastung) <p>Siehe Tabelle 13</p> <p>Sollte sich die im Voraus bestimmte Belastungsstufe 3 als zu intensiv oder nicht intensiv genug herausgestellt haben, wurde die Belastung während dem Test dementsprechend angepasst, um eine möglichst exakte Belastung am RCP zu erreichen</p>
---	--

Fortsetzung Tabelle 14, Dauertest am Untersuchungstag 2

Die Festlegung der individuellen Belastungsstufen 2 und 3 basierte auf den gemessenen Parametern des Ausbelastungstests am Untersuchungstag 1. Die genauere Vorgehensweise wird in Punkt 3.8 näher erläutert.

3.4 Labor und Geräte

Im folgenden sind die Geräte und Räumlichkeiten aufgeführt, welche zur Durchführung der Studie genutzt wurden. Für genauere Informationen bezüglich der Hormondiagnostik und Blutzuckerdiagnostik wird auf die Dissertation von Frau Sabine Brill (geb. Schubert) verwiesen.

3.4.1 Räumlichkeit

Alle Belastungsuntersuchungen wurden im Ergometrielabor der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Durch die Lage der Räumlichkeit und die vorhandene Lüftungsanlage konnte die Temperatur während allen Testungen weitestgehend konstant gehalten werden. Die Vorgespräche, körperliche Untersuchung und einige Blutentnahmen (z.B. einige der Blutentnahmen bis 120 Minuten nach Testende von Untersuchungstag 2) wurden in separaten Räumlichkeiten der endokrinologischen Ambulanz durchgeführt.

3.4.2 Ergometer und EKG

Das Ergometer der Firma Ergoline, auf welchem alle Untersuchungen durchgeführt wurden wird im klinischen Alltag für die Belastungsergometrien kardiologischer Patienten genutzt. Das zugehörige 12-Kanal-EKG der Firma GE ist mit dem Ergometer gekoppelt, beides wird über ein zentrales Bedienungselement gesteuert. Dem EKG zugehörig ist auch ein oszillatorisches Blutdruckmessgerät, welches ebenfalls über das gemeinsame Bedienelement des Ergometers und EKGs bedient werden kann.



Abbildung 10: Liegeradergometer der Firma Ergoline, welches für alle Untersuchungen genutzt wurde; Foto des Autors

3.4.3 Spirometrie

Die spirometrischen Messungen wurden mit der mobilen und offenen Messeinheit MetaMax[®] 3B der Firma Cortex Biophysik GmbH durchgeführt. Das Gerät besteht aus der eigentlichen Spirometrieinheit, der Atemmaske aus Silikon, dem Volumensensor (Triple-V) und nötigen Verbindungskabeln und -schläuchen. Die Atemmaske wird durch ein Haarnetz auf dem Gesicht befestigt und deckt den Gesichtsbereich um Mund und Nase so ab, dass kein Gasaustausch mit der Umgebungsluft möglich ist. Durch eine Pumpe wird eine Probe des Expirationsgases der Versuchsperson abgesaugt und in der Spirometrieinheit kontinuierlich bezüglich ihrer Zusammensetzung gemessen. Simultan misst der Volumensensor über ein Flügelrad Atemfrequenz und Atemminutenvolumen. Das Gerät arbeitet nach der sog. Breath-by-breath-Methode, d. h. es zeichnet bei jedem Atemzug die entsprechenden Werte auf (111).

Prinzipiell kann das relativ kleine und leichte Gerät mit einem Geschirr vor der Brust getragen werden. Um die Probanden jedoch so wenig wie möglich zu stören wurde es bei den Untersuchungen am Radergometer fixiert, was somit nur das Tragen der Maske während des Tests notwendig machte.

Die Spirometrie wurde in regelmäßigen Abständen entsprechend den Herstellerangaben bezüglich Gaskonzentration, Umgebungsluftdruck und Volumen kalibriert, um Messfehler weitestgehend auszuschließen.

Die Messung des Atemgasaustausches erstreckte sich über den gesamten Testzeitraum. Die Probanden sollten nach Möglichkeit so wenig wie möglich sprechen, da dies die Ergebnisse hätte verfälschen können. Bei Problemen, Beschwerden und zur kurzen Rückmeldung der RPE-Werte war es den Probanden erlaubt verbal oder mittels Handzeichen mit dem Testleiter zu kommunizieren. Das Spirometriesystem war im Rahmen der Kooperation zwischen der Abteilung Endokrinologie und Diabetologie der medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg und dem Sportzentrum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg eine Leihgabe des Sportzentrums. Die Vorbereitung und Bedienung des Gerätes sowie die Auswertung der erhobenen Parameter wurden vom Autor dieser Arbeit durchgeführt.

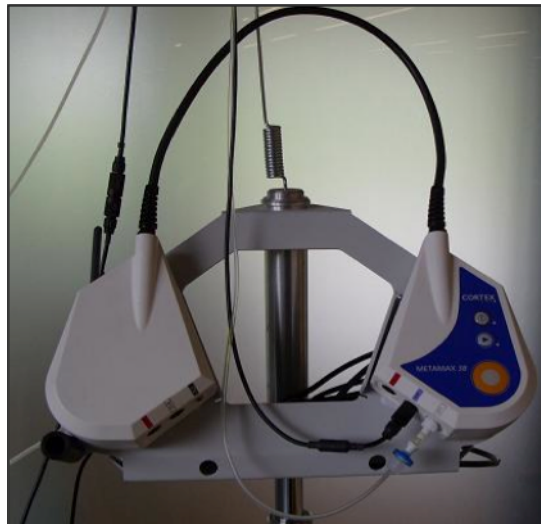


Abbildung 11: Mobile Spirometrieinheit Cortex MetaMax 3B, welche für alle Untersuchungen genutzt wurde; Foto des Autors

3.5 Blutentnahme

Die Blutentnahmen erfolgten durch Punktion einer Kubitalvene bzw. an Untersuchungstag 2 aus einer in eine Kubitalvene gelegten Venenverweilkanüle. Die meisten der entnommenen Blutproben wurden in der Universitätsklinik Würzburg im Zentrallabor bzw. endokrinologischen Labor ausgewertet.

3.6 Auswertung der Herzfrequenzvariabilität

3.6.1 Parameter

Die HRV-Analyse beinhaltet für jeden Probanden eine Bestimmung von meanHR SDNN und ln_RMSSD. Einen Überblick über die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Parameter und deren Bedeutung als Marker des autonomen Nervensystems gibt Tabelle 2 unter Punkt 2.2.1.

3.6.2 Export

Die vom EKG-aufgezeichneten Datensätze wurden als Rohdaten über eine Schnittstelle exportiert, um sie anschließend in der Software Kubios HRV auszuwerten (siehe Punkt 3.6.3).

3.6.3 Kubios HRV

Kubios HRV ist eine frei zugängliche, von Wissenschaftlern der University of Eastern Finland entwickelte Software zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität von EKG-Aufzeichnungen. Unterschiedliche Formate von EKG-Daten können als Rohdaten in die Software eingelesen, grafisch dargestellt, analysiert und zur statistischen Auswertung exportiert werden. Die Software wird international zur wissenschaftlichen Analyse von HRV-Messungen genutzt (24).

3.6.4 Analysefenster

Die Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology empfiehlt für HRV-Ruhemessungen ein Analysefenster von 5 Minuten über welches die HRV abgebildet wird, es sei denn das Studiendesign oder die Daten ermöglichen nur ein kleineres Fenster (9). Unter Belastungsbedingungen hingegen haben sich auch kürzere Analysefenster als geeignet und ausreichend zur Abbildung der HRV gezeigt (112-114). Äquivalent hierzu wurde in der im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Studie ein 3-minütiges Fenster zur Aufzeichnung und Analyse der HRV gewählt. Die folgende Tabelle 15 stellt die Fenster und die zugehörigen Zeitpunkte während der Belastung an.

Tabelle 15: Testsamples der HRV-Analyse in Bezug zum Belastungsprofil

Sample	Zeitpunkt während des Tests	Timeline	Zeitpunkt der Blutentnahme
1	Ruhephase vor Belastung	-3 bis 0min	Minute 0
2	Testbeginn, Aufwärmen	1 bis 3min	/
3	Belastung 50% VO ₂ max	4 bis 6min	Minute 5
4	Dauerbelastung am RCP	9 bis 11min	Minute 10
5	Dauerbelastung am RCP	14 bis 16min	Minute 15
6	Dauerbelastung am RCP	19 bis 21min	Minute 20
7	Erholung nach Testende	+10min	Minute +10

Abbildung 13 zeigt die Positionierung der Analysefenster im Verlauf des Dauertests an Untersuchungstag 2.

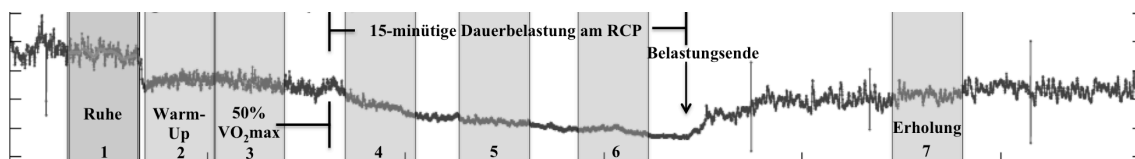


Abbildung 12: RR-Verlauf im Dauertest und Analysefenster der HRV-Auswertung mit Kubios HRV (24); jede flächige Markierung entspricht einem 3-minütigen HRV-Analysefenster

3.7 Bestimmung spirometrischer Messgrößen

Die spirometrischen Parameter wurden während der Untersuchungen kontinuierlich gemessen und sowohl in der Spirometrieinheit gespeichert als auch an einen angeschlossenen Computer gesendet. Anschließend konnte mit der zugehörigen Software der Firma Cortex Medical (MetaSoft, Version 3.9) eine Begutachtung und Auswertung der Daten und ein Export in eine Excel- bzw. SPSS-Tabelle vorgenommen werden. Die einzelnen relevanten Messgrößen und ihre genaue Auswertung werden nun im Folgenden dargestellt.

3.7.1 Maximale Sauerstoffaufnahme

Zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme wurden die gemessenen Werte des Ausbelastungstests am ersten Untersuchungstag herangezogen (siehe hierzu auch Punkt

3.3.1, Tabelle 13). Hierzu wurde der Verlauf der Kurve der Sauerstoffaufnahme zuerst auf Plausibilität geprüft (Fehlmessung, Ausreißer) und anschließend im Bereich des erreichten VO_2 -Plateaus ein Mittelwert über 30 Sekunden gebildet. Da nicht alle Probanden ein sauberes Plateau der O_2 -Aufnahme erreichten, musste bei einigen der 30 Sekunden-Mittelwert um den VO_2 -Peak (49) gebildet, und von Diesem ausgehend, die Belastungssteuerung des Dauertests durchgeführt werden.

3.7.2 Respiratorischer Kompensationspunkt

Die Bestimmung des RCP erfolgte im Analyseprogramm der Spirometrieinheit mittels Zuhilfenahme der 9-Felder-Grafik nach Wasserman. Hierbei wurden vor allem die Panels 5 und 6 genutzt. Die Software ermöglichte neben der rein optischen Analyse durch den Testleiter auch eine automatisierte Bestimmung des RCP durch den überproportionalen Anstieg des AMV im Kurvenverlauf. Die Software wählt dabei den Punkt, an welchem die Tangente zu EQ O_2 von EQ CO_2 abweicht. Sämtliche Vorschläge der Software zur Bestimmung des RCP wurden überprüft und ggf. durch den Testleiter korrigiert. Dies war v.a. bei Fehlmessungen aufgrund von Husten, Sprechen oder ähnlichen die Ventilation beeinflussenden Ereignissen nötig (siehe hierzu auch Punkt 2.3.3).

3.7.3 Slow Component der Sauerstoffaufnahme

Die Bestimmung der Slow Component der VO_2 erfolgte in Anlehnung an Gaesser & Poole durch Berechnung des Delta zwischen der VO_2 nach 3-minütiger Belastung und der VO_2 am Endpunkt der Belastung (51). Um eine möglichst genaue Messung zu erreichen wurde hierzu das Verfahren der numerischen Integration genutzt, wobei die Fläche unterhalb der Kurve des O_2 -Verlaufs durch das Einfügen von Parallelen zur y-Achse in einzelne Flächen unterteilt wird, die berechnet und im Anschluss addiert werden können. Um den Kurvenverlauf der Sauerstoffaufnahme möglichst exakt abzubilden wurde für jeden Probanden ein gemittelter VO_2 -Wert für jede Minute über den o.g. Zeitraum gebildet.

3.8 Bestimmung der Leistungsstufen für den Dauertest

Ziel des VO_2max -Tests an Untersuchungstag 1 war, im darauffolgenden Dauertest jeden Probanden mit der möglichst gleichen Intensität zu belasten. Hierzu wurde für jeden Probanden eine Bestimmung von maximaler Sauerstoffaufnahme, RCP und maximaler Leistung durchgeführt. Zusätzlich wurde noch jene Leistung (in Watt) berechnet, welche am RCP und bei 50% der VO_2max erbracht wurde. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde das Belastungsprotokoll für den Dauertest festgelegt, welches aus einem 3-minütigen Aufwärmen bei minimaler Belastung, einer Steigerung der Leistung auf etwa 50% der maximalen O_2 -Aufnahme für fünf Minuten und schließlich einer 15-minütigen, intensiven Belastung am RCP bestand (zum Ablauf siehe auch Tabelle 14). Die Festlegung der Leistungsstufen für jeden Patienten war in den meisten Fällen gut möglich. Sämtliche Aufzeichnungen und Auswertungsvorschläge der Spirometrie-Software wurden vom Testleiter einzeln kontrolliert. Datensätze mit Ausreißerwerten wurden geglättet, um die Probanden im Dauertest nicht aufgrund von Fehlinterpretationen zu unter- oder überfordern. Bei Probanden mit ungenügender Ausbelastung im VO_2max -Test wurde eine möglichst realistische Festlegung der Schwellenwerte angestrebt, welche allerdings in wenigen Fällen am Untersuchungstag 2 während des Dauertests angepasst werden musste.

3.9 Datenauswertung und statistische Analyse

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte, nach Erstanalyse durch die jeweils notwendige Exportsoftware (siehe Punkt 3.7 und 3.8), mittels Microsoft Excel bzw. IBM SPSS 21. Die hieraus erhaltenen Daten für die Parameter der HRV und Ventilation sind als Mittelwert und Standardabweichung, sowie als Minimum und Maximum angegeben. Zusätzlich wurde für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen SCVO_2 und HbA1c eine Korrelationsanalyse nach Pearson berechnet. Eine grafische Aufarbeitung erfolgte ebenfalls durch Microsoft Excel und SPSS 21. Die statistische Analyse der Daten erfolgte durch IBM SPSS 21. Um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu untersuchen wurde für einmalig gemessene Parameter eine einfaktorische (Faktor Gruppe) Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Dies betrifft alle anthropometrischen und ventilatorischen Parameter. Bei mehreren Messzeitpunkten, welche für die HRV-Messungen vorlagen, wurde hingegen eine zweifaktorische

(Faktoren Gruppe x Zeit) Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung (Zeit) durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine post-hoc Testung mit Hilfe der Tukey-HSD-Korrektur (115). Die Ergebnisse werden als Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben. Das 95%-Konfidenzintervall und die p-Werte wurden berechnet, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen setzte hierbei einen p-Wert kleiner 0,05 voraus. Im Gegensatz zu allen anderen im Rahmen dieser Studie bestimmten Parametern gingen in die Auswertung der HRV-Messungen aufgrund von Fehlmessungen bzw. unzureichenden Datensätzen nur 36 Probanden (jeweils 9 Personen pro Gruppe) ein. Neben den 4 Probandengruppen AD, APS 2, DM 1 und CON wurden für einige Darstellungen und Berechnungen vier weitere abhängige Gruppen gebildet, welche sich aus den Probandengruppen zusammensetzten. Dies ermöglichte auch zwischen einer normalen und beeinträchtigten Nebennierenrindenfunktion sowie einer physiologischen und unphysiologischen Blutzuckerregulation zu unterscheiden. Einen Überblick hierzu gibt die folgende Tabelle 16.

Tabelle 16: Zusammensetzungen von Probandengruppen und gebildeten abhängigen Gruppen

Gruppenbezeichnung	Erläuterung
AD	Primäre NNRI (M. Addison)
APS 2	Autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2
DM 1	Alleiniger Diabetes mellitus Typ 1
CON	Gesunde Kontrollen
AD + APS 2	Alle Probanden mit einer NNRI
DM 1 + CON	Alle Probanden mit normaler NNR- Funktion
APS 2 + DM 1	Alle Probanden mit einem Diabetes Typ 1
AD + CON	Alle Probanden ohne vorliegenden Diabetes

3.10 Datenschutz

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie wurde vor Durchführung der Untersuchungen von der Ethikkommission der Julius-Maximilians Universität Würzburg geprüft und genehmigt (Az 173/10). Sämtliche Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungen schriftlich und mündlich über den Ablauf und die Auswertung und Verwendung der erhobenen Daten informiert. Jeder Proband hatte mehr als 24 Stunden Bedenkzeit und willigte schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Nach Erhebung der Daten wurden die gemessenen Parameter pseudonymisiert digital gespeichert. Hierzu wurde jedem Patienten vor Beginn der Studie eine Patientenidentifikationsnummer zugeteilt.

4. Ergebnisse

4.1 Anthropometrische Daten der Studienprobanden

Insgesamt nahmen 30 Patienten und 10 gesunde Kontrollen an der Studie teil, die zu gleichen Teilen den gebildeten Gruppen (AD, APS 2, DM 1, CON) angehörten. Von diesen 40 Probanden waren 22 weiblich und 18 männlich. Es wurde versucht das Geschlechterverhältnis innerhalb der Gruppen ausgeglichen zu gestalten, was sich jedoch in Anbetracht der z.T. seltenen Krankheitsbilder nicht in allen Gruppen umsetzen ließ. Der Altersmittelwert für alle Probanden betrug $43,6 \pm 10,5$ Jahre. Der jüngste Proband war zum Zeitpunkt der Untersuchungen 20 Jahre, der Älteste 66 Jahre alt. Die Mittelwerte für Gewicht und BMI betrugen $73,7 \pm 13,9$ kg und $24,6 \pm 4,0$ kg/m². Tabelle 17 enthält die wichtigsten anthropometrischen Daten für alle Untersuchungsgruppen.

Tabelle 17: Anthropometrische Daten aller Studiengruppen; jeweils n=10)

Gruppe	Geschlecht ♀/♂	Statistik	Alter	Gewicht	BMI
AD	5/5	MW	45,8	74,2	25,5
		SD	14,2	12,4	2,5
		Min	20	55	21,7
		Max	66	93	29
APS 2	8/2	MW	44,8	66,7	22,9
		SD	8,4	15,9	5,8
		Min	34	53	18,5
		Max	63	102	38,4
DM 1	4/6	MW	42,9	76,5	24,7
		SD	8,8	9,7	2,6
		Min	25	64	20,8
		Max	54	100	30,2
CON	5/5	MW	40,7	77,5	25,2
		SD	10,4	16	4,2
		Min	29	51	20,1
		Max	55	92	31,9

4.2 Ergebnisse des Ausbelastungstests

4.2.1 Ergometrie

Alle Probanden durchliefen das jeweilige Belastungsprotokoll (siehe Punkt 3.3.1) bis zum eigenständigen Abbruch. Ein Abbruch durch den Testleiter aufgrund eines der in Tabelle 13 aufgeführten Kriterien musste nicht erfolgen. Abbildung 14 zeigt den exemplarischen Verlauf des VO₂max-Tests mit den durch das Ergometer aufgezeichneten Parametern Leistung und Herzfrequenz.

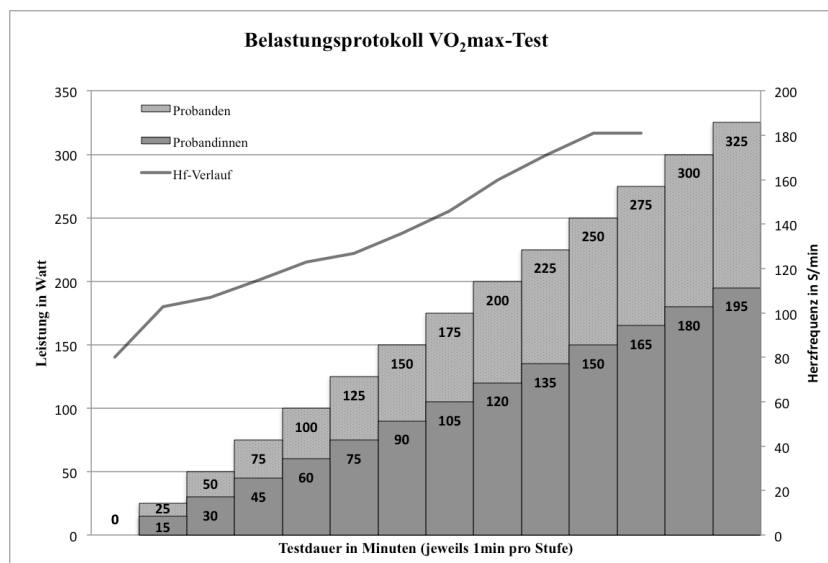


Abbildung 13: Exemplarischer Ablauf des VO₂max-Tests für beide Geschlechter

Die Probanden erreichten im Ausbelastungstest eine durchschnittliche maximale Leistung von 182,4±63,0 Watt bzw. eine maximale relative Leistung von 2,5±0,6 Watt/kg. Die folgende Tabelle 18 listet die erreichte Leistung in Watt für alle Untersuchungsgruppen auf.

Tabelle 18: Maximale (P_{max}) und relative (P_{max} rel.) Leistung im Ausbelastungstest; jeweils n=10

Gruppe	Statistik	P _{max} (Watt)	P _{max} rel. (Watt/kg)
AD	MW	169,0	2,3
	SD	51,2	0,6
	Min	105,0	1,3
	Max	250,0	3,4
APS 2	MW	142,5	2,1
	SD	28,9	0,5
	Min	105,0	1,2
	Max	200,0	2,9
DM 1	MW	197,5	2,6
	SD	66,0	0,7
	Min	90,0	1,4
	Max	275,0	3,6

Gruppe	Statistik	P _{max} (Watt)	P _{max} rel. (Watt/kg)
CON	MW	220,5	2,9
	SD	74,8	0,6
	Min	120,0	1,9
	Max	325,0	3,5

Fortsetzung Tabelle 18, maximale und relative Leistung im Ausbelastungstest

4.2.2 Ausbelastungskriterien

Fast alle Patienten waren in der Lage das Belastungsprotokoll in ausreichender Länge zu durchlaufen, um allen Ausbelastungskriterien (siehe Tabelle 13) gerecht zu werden. Die Probanden erreichten eine durchschnittliche relative maximale Herzfrequenz (Hf_{max}) von 95,5±7,6% bezogen auf die altersadäquate Hf_{max}, welche mittels der Formel [208 - (Patientenalter x 0,7)] berechnet wurde (110). Die Mittelwerte bei Belastungsabbruch lagen für den RPE-Wert bei 18,8±0,7, für den RQ bei 1,2±0,1, für das Atemäquivalent bei 36,4±5,4 und für das „Levelling-off“ bei 145,8±76,8 ml/min. Tabelle 19 ergänzt die genannten Werte um die Ergebnisse für die einzelnen Studiengruppen.

Tabelle 19: Ergebnisse der Ausbelastungsparameter im VO₂max-Test; jeweils n=10; Hf_{max}rel=relative Hfmax, RPE=rate of perceived exertion, RQ=respiratorischer Quotient, AÄ=Atemäquivalent, Lvl-Off=Levelling-of der VO₂

Gruppe	Statistik	Hf _{max} rel (%)	RPE	RQ	AÄ	Lvl-Off (ml/min)
AD	MW	92,3	18,8	1,2	35,8	121,2
	SD	7,2	0,6	0,1	4,9	66,7
	Min	83,1	17,0	1,1	29,0	16,0
	Max	103,1	19,0	1,3	46,0	253,0
APS 2	MW	93,6	18,6	1,3	37,9	144,0
	SD	8,5	0,7	0,2	10,1	73,8
	Min	79,3	18,0	1,1	29,0	30,0
	Max	105,1	20,0	1,7	45,0	310,0

Gruppe	Statistik	Hf _{max} rel (%)	RPE	RQ	ÄÄ	Lvl-Off (ml/min)
DM 1	MW	96,3	18,9	1,2	36,2	170,6
	SD	7,2	1,0	0,1	4,7	95,2
	Min	84,6	17,0	1,1	29,0	57,0
	Max	106,8	20,0	1,4	45,0	317,0
CON	MW	99,7	18,7	1,2	38,1	147,4
	SD	6,5	0,5	0,1	7,6	72,4
	Min	86,9	18,0	1,0	26,0	48,0
	Max	109,8	19,0	1,4	50,0	284,0

Fortsetzung Tabelle 19, Ergebnisse der Ausbelastungsparameter im VO₂max-Test

4.2.3 Ventilatorische Parameter

Über die Spirometrieinheit wurden verschiedene ventilatorische Messgrößen kontinuierlich bestimmt und aufgezeichnet, die eine Beurteilung der Belastungsintensität, Energiebereitstellung und Leistungsfähigkeit der Probanden zuließ. Neben der Messung der für das Vorliegen einer Ausbelastung notwendigen Kriterien wurde bei allen Probanden VO₂max und RCP bestimmt. Hierbei zeigten sich im Durchschnitt Werte von 2,2±0,8 l/min bzw. 29,5±7,7 ml/kg*min für die maximale Sauerstoffaufnahme. Die O₂-Aufnahme am RCP lag im Mittel bei 1,8±0,6 l/min bzw. 80,4±6,0 % bezogen auf die VO₂max. Tabelle 20 führt die einzelnen Messgrößen nochmals für jede Untersuchungsgruppe auf.

Tabelle 20: VO₂max und RCP im Ausbelastungstest; jeweils n=10; VO₂maxrel=relative VO₂max, VO₂rel am RCP=relative VO₂ am RCP; * signifikant im Vergleich zu CON (p<0,05)

Gruppe	Statistik	VO ₂ max (l/min)	VO ₂ maxrel (ml/min x kg)	VO ₂ am RCP (l/min)	VO ₂ rel am RCP (%)
AD	MW	2,0	27,1	1,6	79,6
	SD	0,6	6,7	0,6	6,7
	Min	1,3	17,8	0,9	69,2
	Max	2,8	38,9	2,5	89,1

Gruppe	Statistik	VO ₂ max (l/min)	VO ₂ maxrel (ml/min x kg)	VO ₂ am RCP (l/min)	VO ₂ rel am RCP (%)
APS 2	MW	1,6	24,6 *	1,3	83,1
	SD	0,3	3,2	0,2	6,0
	Min	1,3	19,2	1,2	73,7
	Max	2,0	31,2	1,6	94,4
DM 1	MW	2,4	31,7	1,9	79,2
	SD	0,8	9,4	0,7	6,1
	Min	1,4	21,0	1,1	66,3
	Max	4,1	53,3	3,2	88,5
CON	MW	2,7	34,4	2,1	79,8
	SD	0,9	6,9	0,7	5,4
	Min	1,6	23,0	1,2	74,0
	Max	3,9	42,8	3,0	89,7

Fortsetzung Tabelle 20, VO₂max und RCP im Ausbelastungstest

Verglichen mit Referenzwerten (12) für gesunde, untrainierte Personen des gleichen Geschlechts (zusammengefasst in etwa VO₂maxrel 30-45 ml/min*kg) zeigte sich besonders bei den Patienten mit einer NNRI eine reduzierte VO₂max. Patienten mit APS 2 zeigten hierbei eine signifikant niedrigere (p<0,05) maximale Sauerstoffaufnahme verglichen mit den gesunden Kontrollen. Die Patienten mit alleinigem DM 1 bewegten sich bzgl. der VO₂max bis auf 3 Ausnahmen (VO₂maxrel 17,3 bzw. 18,8 bzw. 53,3 ml/min*kg) im unteren Normalbereich oder knapp unterhalb des alters- und geschlechtsentsprechenden Normalbereichs. Die gesunden Kontrollen waren bezüglich der VO₂max bis auf zwei Ausnahmen (VO₂maxrel 26,6 bzw. 23,0 ml/min*kg) innerhalb des erwarteten Bereichs für untrainierte (≤ 1h gezieltes Ausdauertraining pro Woche) Personen. Die Sauerstoffaufnahme am RCP bewegte sich bei fast allen Probanden in einem Bereich zwischen 80 und 85% der VO₂max. Die wenigen hiervon abweichenden Werte erklärten sich gut mit einer mangelnden Ausbelastung und somit einem falschen Bezugswert (VO₂max).

4.3 Ergebnisse des Dauertests

4.3.1 Leistung und Beanspruchung

Alle Probanden bewegten sich im Dauertest in den vorgesehenen Belastungsbereichen. Während der 15-minütigen, intensiven Belastung im Bereich des RCP lag die relative Leistung bei $1,6 \pm 0,5$ Watt/kg, die relative Sauerstoffaufnahme (bezogen auf die $VO_2\max$) bei $81,8 \pm 8,1$ % und der Laktatwert (zum Belastungsende) bei $8,6 \pm 3,4$ mmol/l. Die folgende Tabelle 21 gibt die genannten Parameter für alle Studiengruppen an.

Tabelle 21: Relative Leistung sowie relative Sauerstoffaufnahme während des Dauertests und Laktatwert nach dem Dauertest; jeweils n=10; P_{rel} =relative Leistung, $VO_2\max_{rel}$ =relative VO_2 im Dauertest (bezogen auf $VO_2\max$)

Gruppe	Statistik	P_{rel} (W/kg)	$VO_2\max_{rel}$ (%)	Laktat
AD	MW	1,4	84,3	8,8
	SD	0,4	8,2	3,1
	Min	1,0	67,5	3,7
	Max	2,3	97,5	12,4
APS 2	MW	1,4	82,9	6,6
	SD	0,4	6,0	2,5
	Min	0,8	71,2	3,7
	Max	2,1	90,2	12,1
DM 1	MW	1,7	79,9	10,0
	SD	0,5	10,9	3,8
	Min	1,1	62,0	5,6
	Max	2,5	91,4	17,7
CON	MW	1,9	79,9	8,6
	SD	0,4	6,8	3,4
	Min	1,3	70,0	4,0
	Max	2,3	89,9	13,8

Wie aus Tabelle 21 hervorgeht kam es bei allen Probanden im Dauertest zu einer ähnlichen Gesamtbeanspruchung. Dafür spricht auch ein durchschnittlicher RPE-Wert von $16,48 \pm 1,03$ und eine mittlere relative Herzfrequenz (bezogen auf die altersadäquate

Hfmax) von $84,78 \pm 7,82$ %. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten eine vergleichbare Belastungssituation geschaffen wurde.

4.3.2 Herzfrequenzvariabilität

Die folgenden Abbildungen 14 bis 19 bilden die gemessenen Werte der HRV während des Dauertests an Untersuchungstag 2 grafisch ab. Erwartungsgemäß hatten die gesunden Kontrollprobanden die höchste Ausgangsvariabilität in Ruhe und erreichten auch in der Erholungsphase nach der Testung schneller als die anderen Teilnehmer eine höhere Variabilität zurück. Jedoch stellte sich weder zwischen den einzelnen Probandengruppen eins bis vier noch zwischen den zusätzlich gebildeten Gruppen fünf bis acht ein signifikanter Unterschied in den HRV-Parametern eines der Analysefenster dar.

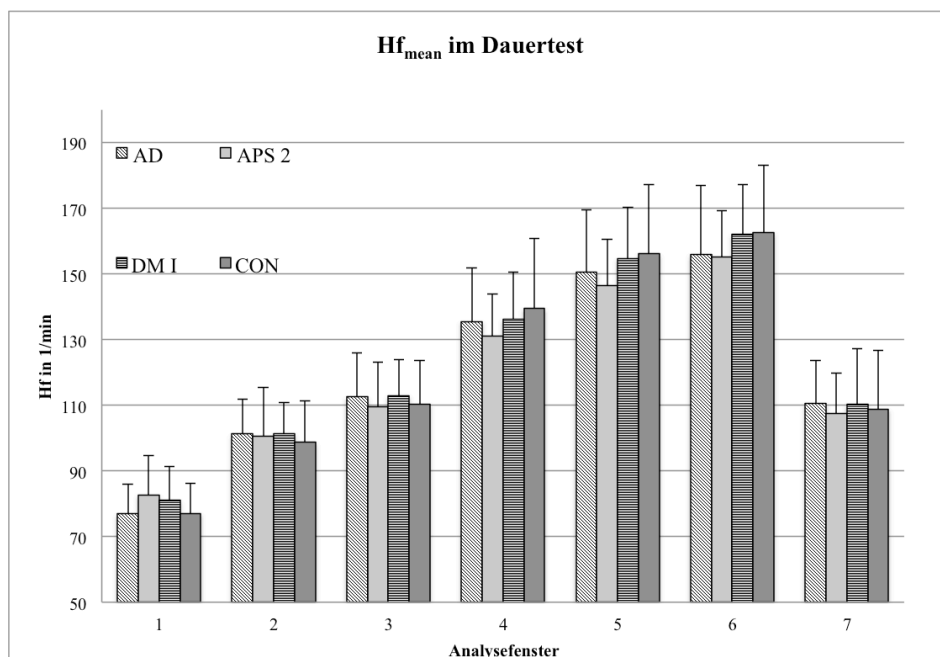


Abbildung 14: Mittlere Herzfrequenz (Hf_{mean}) im Dauertest für die Einzelgruppen AD, APS 2, DM 1 und CON, jeweils $n=9$

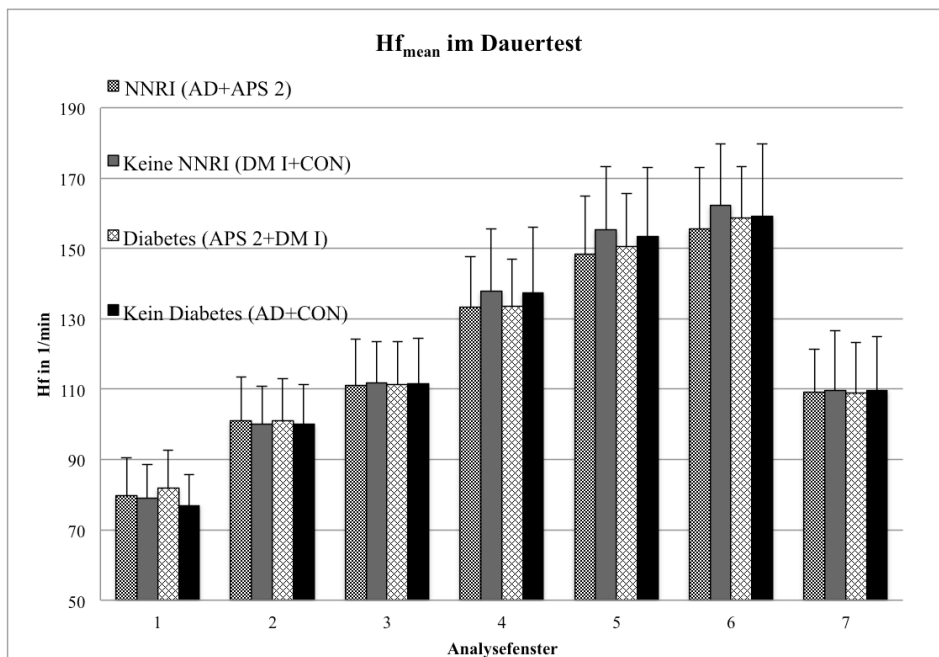


Abbildung 15: Mittlere Herzfrequenz (Hf_{mean}) im Dauertest für die zusammengesetzten Gruppen AD+APS 2, DM I+CON, APS 2+DM I und AD+CON, jeweils $n=18$

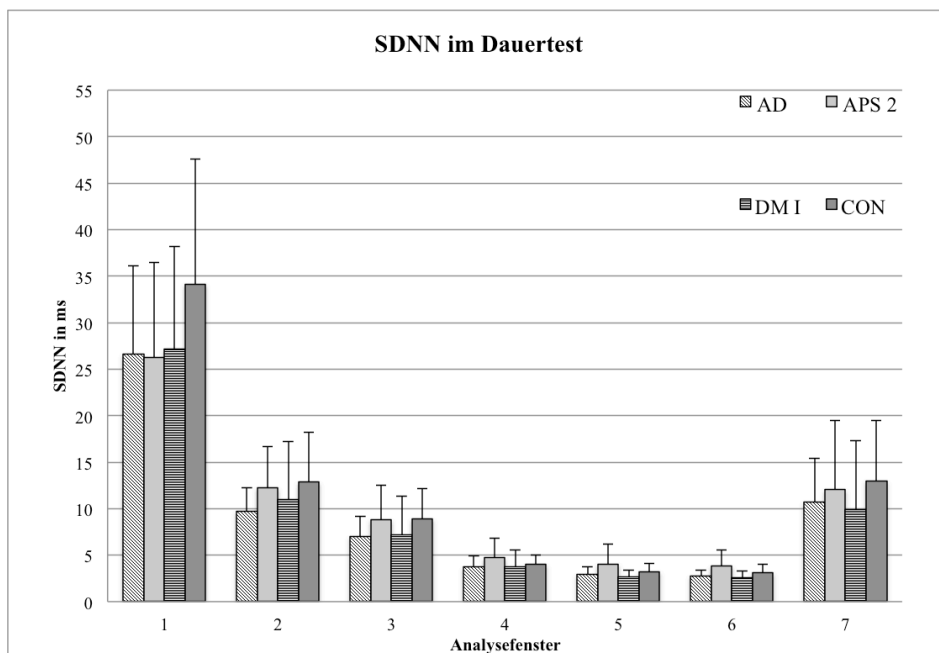


Abbildung 16: Standardabweichung aller RR-Intervalle bei Sinusrhythmus (SDNN) im Dauertest für die Einzelgruppen AD, APS 2, DM I und CON, jeweils $n=9$

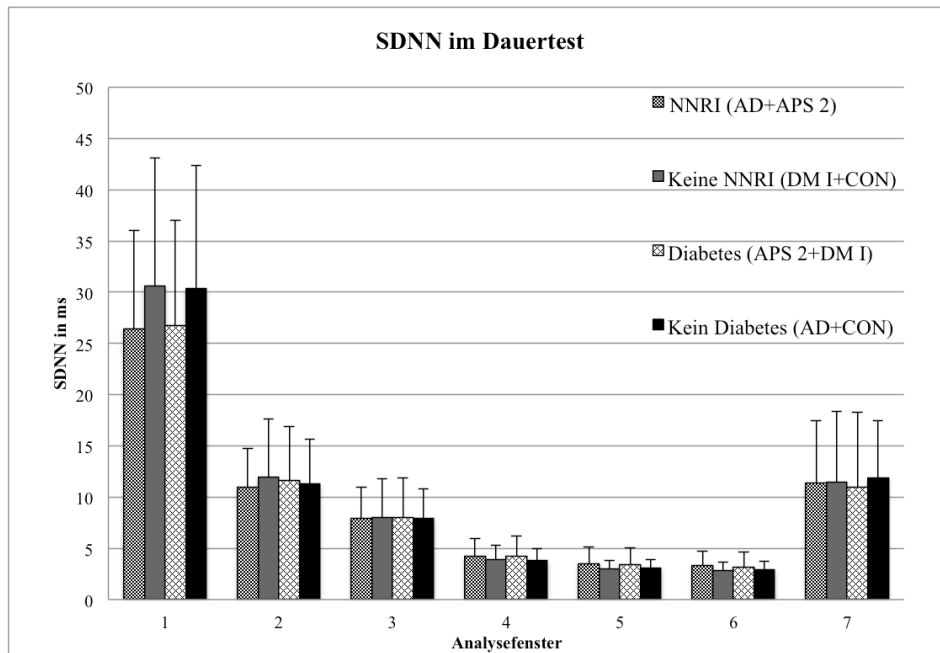


Abbildung 17: Standardabweichung aller RR-Intervalle bei Sinusrhythmus (SDNN) im Dauertest für die zusammgelegten Gruppen AD+APS 2, DM 1+CON, APS 2+DM 1 und AD+CON, jeweils n=18

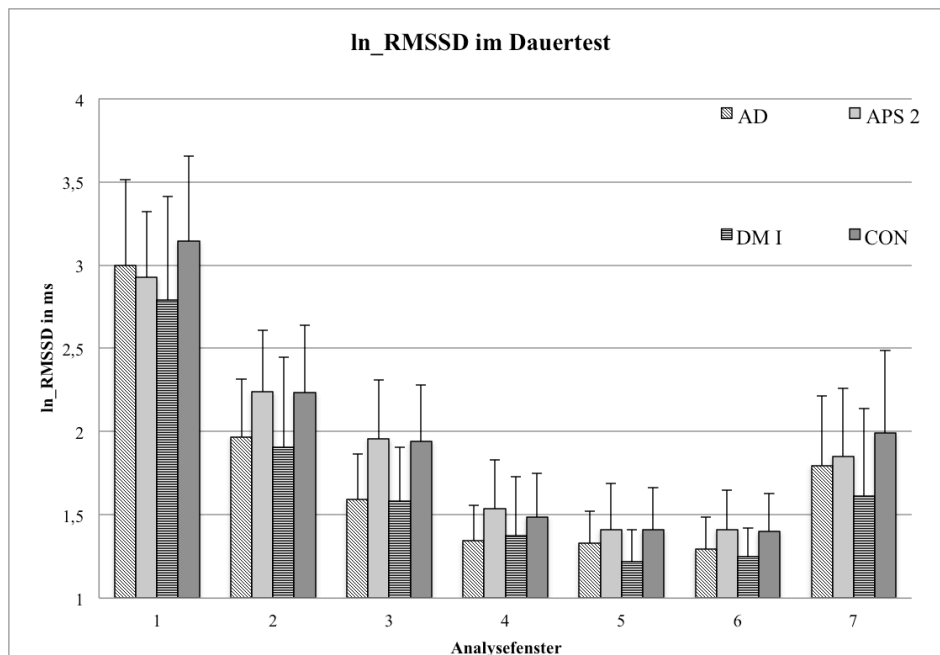


Abbildung 18: Natürlicher Logarithmus der Wurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (ln_RMSSD) im Dauertest für die Einzelgruppen AD, APS 2, DM 1 und CON, jeweils n=9

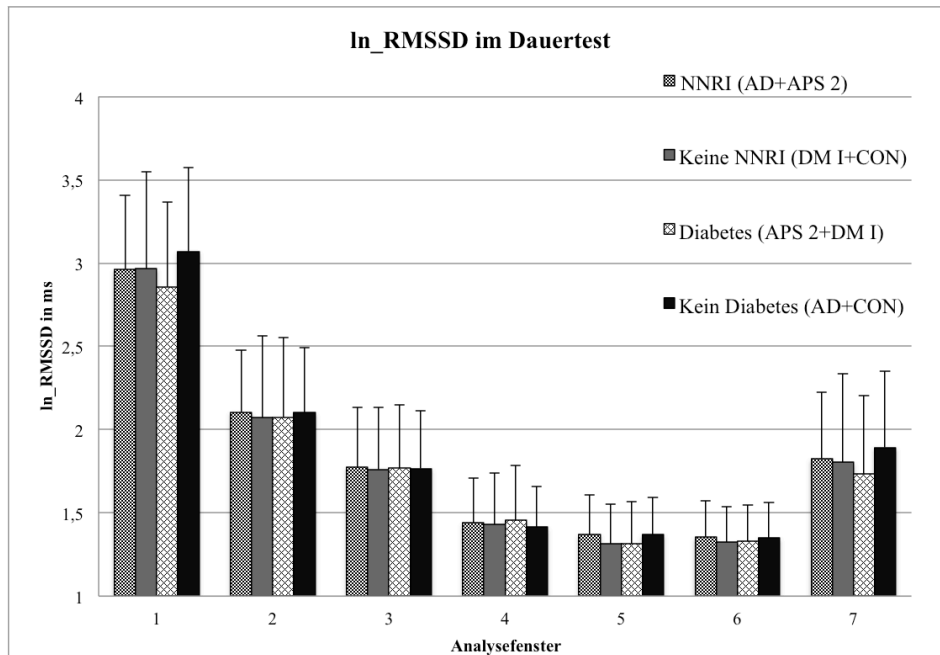


Abbildung 19: Natürlicher Logarithmus der Wurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (\ln_{RMSSD}) im Dauertest für die zusammengesetzten Gruppen AD+APS 2, DM 1+CON, APS 2+DM 1 und AD+CON, jeweils $n=18$

Eine detaillierte Auflistung der in den Abbildung 14 bis 19 gezeigten Ergebnisse liefert die anschließende Tabelle 22.

Tabelle 22: Ergebnisse der HRV-Messung im Dauertest; (AD, APS 2, DM 1, CON; jeweils $n=9$), (AD + APS 2, DM 1 + CON, APS 2 + DM 1, AD + CON; jeweils $n=18$)

Gruppe	Analysefenster	SDNN (ms, MW \pm SD)	\ln_{RMSSD} (ms, MW \pm SD)	Hf _{mean} (1/min, MW \pm SD)
AD	1	26,6 \pm 9,6	3,0 \pm 0,5	76,9 \pm 9,2
	2	9,7 \pm 2,5	2,0 \pm 0,4	101,2 \pm 10,6
	3	7,0 \pm 2,2	1,6 \pm 0,3	112,5 \pm 13,5
	4	3,7 \pm 1,2	1,3 \pm 0,2	135,5 \pm 16,3
	5	3,0 \pm 0,7	1,3 \pm 0,2	150,5 \pm 19,0
	6	2,8 \pm 0,7	1,3 \pm 0,2	155,9 \pm 21,1
	7	10,7 \pm 4,7	1,8 \pm 0,4	110,7 \pm 12,9

Gruppe	Analyse- fenster	SDNN (ms, MW±SD)	ln_RMSSD (ms, MW±SD)	Hf _{mean} (1/min, MW±SD)
APS 2	1	26,3±10,2	2,9±0,4	82,7±11,9
	2	12,3±4,5	2,2±0,4	100,6±14,7
	3	8,8±3,7	2,0±0,4	109,5±13,7
	4	4,7±2,2	1,5±0,3	131,2±12,7
	5	4,1±2,1	1,4±0,3	146,4±14,2
	6	3,9±1,7	1,4±0,2	155,1±14,2
	7	12,1±7,4	1,9±0,4	107,5±12,3
DM 1	1	27,1±11,0	2,8±0,6	81,0±10,2
	2	11,0±6,2	1,9±0,5	101,3±9,5
	3	7,1±4,2	1,6±0,3	113,0±11,0
	4	3,8±1,8	1,4±0,4	136,2±14,3
	5	2,7±0,7	1,2±0,2	154,7±15,6
	6	2,5±0,8	1,3±0,2	162,1±15,1
	7	9,9±7,4	1,6±0,5	110,3±17,0
CON	1	34,1±13,5	3,1±0,5	77,1±9,1
	2	12,8±5,3	2,2±0,4	98,7±12,5
	3	8,9±3,2	1,9±0,3	110,4±13,2
	4	4,0±1,0	1,5±0,3	139,5±21,3
	5	3,2±0,9	1,4±0,3	156,1±21,0
	6	3,1±0,9	1,4±0,2	162,6±20,4
	7	13,0±6,5	2,0±0,5	108,8±17,9
AD +	1	26,4±9,6	2,9±0,5	79,8±10,7
APS 2	2	11,0±3,7	2,1±0,4	100,9±12,5
	3	7,9±3,1	1,8±0,4	111,0±13,3
	4	4,2±1,8	1,4±0,3	133,4±14,3
	5	3,5±1,6	1,4±0,2	148,4±16,4
	6	3,3±1,4	1,4±0,2	155,5±17,4
	7	11,4±6,1	1,8±0,4	109,1±12,4

Fortsetzung Tabelle 22, Ergebnisse der HRV-Messung im Dauertest

Gruppe	Analyse- fenster	SDNN (ms, MW±SD)	ln_RMSSD (ms, MW±SD)	Hf _{mean} (1/min, MW±SD)
DM 1 +	1	30,6±12,5	3,0±0,6	79,0±9,6
CON	2	11,9±5,7	2,1±0,5	100,0±10,9
	3	8,0±3,7	1,8±0,4	111,7±11,8
	4	3,9±1,4	1,4±0,3	137,8±17,7
	5	3,0±0,8	1,3±0,2	155,4±18,0
	6	2,8±0,9	1,3±0,2	162,3±17,4
	7	11,4±6,4	1,8±0,5	109,6±17,0
	APS 2 +	1	26,7±10,3	2,9±0,5
DM 1	2	11,6±5,3	2,1±0,5	101,0±12,0
	3	8,0±3,9	1,8±0,4	111,3±12,2
	4	4,2±2,0	1,5±0,3	133,7±13,3
	5	3,4±1,7	1,3±0,3	150,5±15,1
	6	3,2±1,5	1,3±0,2	158,6±14,7
	7	11,0±7,3	1,7±0,5	108,9±14,4
	AD +	1	30,4±12,0	3,1±0,5
CON	2	11,3±4,4	2,1±0,4	100,0±11,3
	3	8,0±2,9	1,8±0,4	111,5±13,0
	4	3,9±1,1	1,4±0,2	137,5±18,5
	5	3,1±0,8	1,4±0,2	153,3±19,7
	6	2,9±0,8	1,4±0,2	159,3±20,4
	7	11,9±5,6	1,9±0,5	109,7±15,2

Fortsetzung Tabelle 22, Ergebnisse der HRV-Messung im Dauertest

4.3.3 Sauerstoffaufnahme und Slow Component der VO₂

Der Verlauf der Sauerstoffaufnahme im Dauertest spiegelte das Belastungsprotokoll mit den drei unterschiedlichen Leistungsstufen wider. Einen exemplarischen Verlauf hierzu gibt die folgende Abbildung 20.

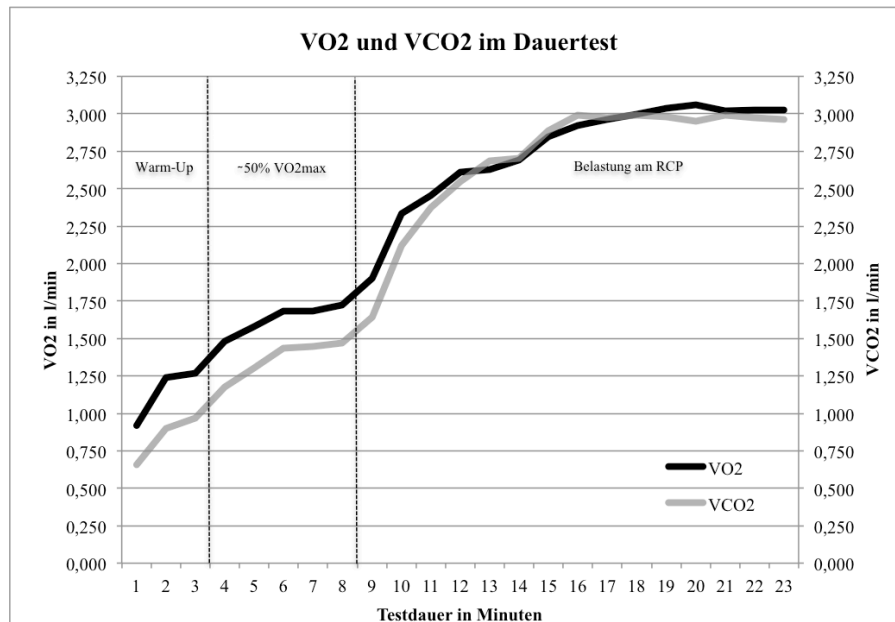


Abbildung 20: Exemplarische O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe (gemittelt pro Minute) während des Dauertests an Untersuchungstag 2; Die gestrichelten Linien trennen die drei Belastungsstufen

Es zeigte sich, dass alle Probanden bei der intensiven Beanspruchung im Bereich des RCP erwartungsgemäß kein O₂-Plateau bilden konnten und somit ein stetiger Anstieg der VO₂ zu beobachten war. Dieser Anstieg entspricht der Slow Component der Sauerstoffaufnahme. Eine grafische Darstellung der SCVO₂ für die einzelnen Studiengruppen liefern die Abbildungen 21 und 22. Hierbei sind aus Übersichtsgründen für jeweils zwei Probandengruppen die Werte für die Sauerstoffaufnahme von Minute 3 bis 15 der Belastung am RCP dargestellt. Der Datenpunkt in Minute 3 stellt den Ausgangswert dar, von welchem ausgehend der weitere Anstieg der VO₂ die Slow Component der Sauerstoffaufnahme darstellt.

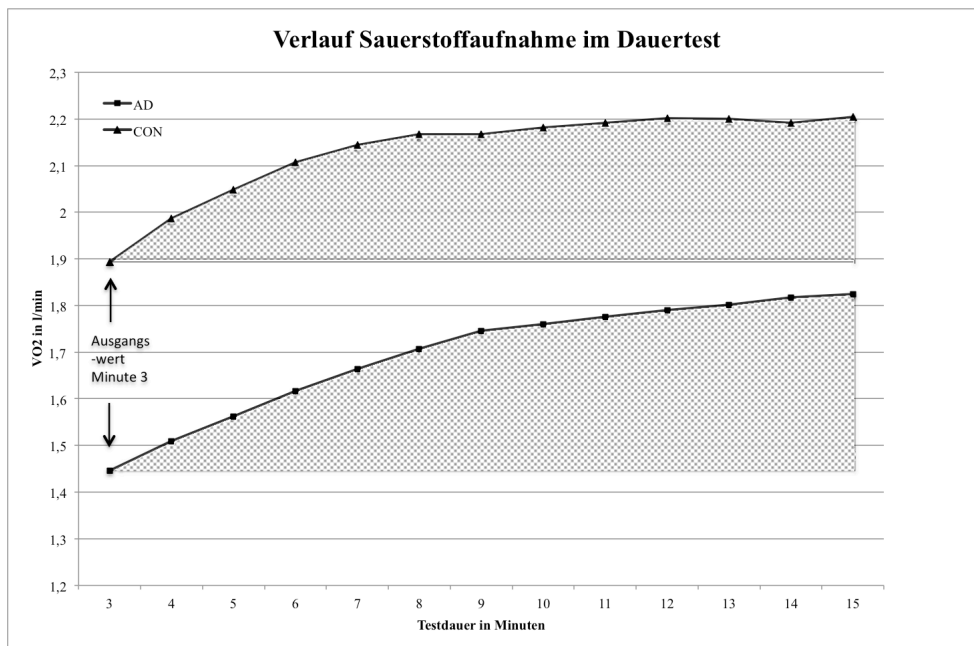


Abbildung 21: Verlauf der VO₂ für AD und CON im Dauertest zwischen Minute 3 und 15 der Belastung am RCP; der markierte Bereich stellt die SCVO₂ dar

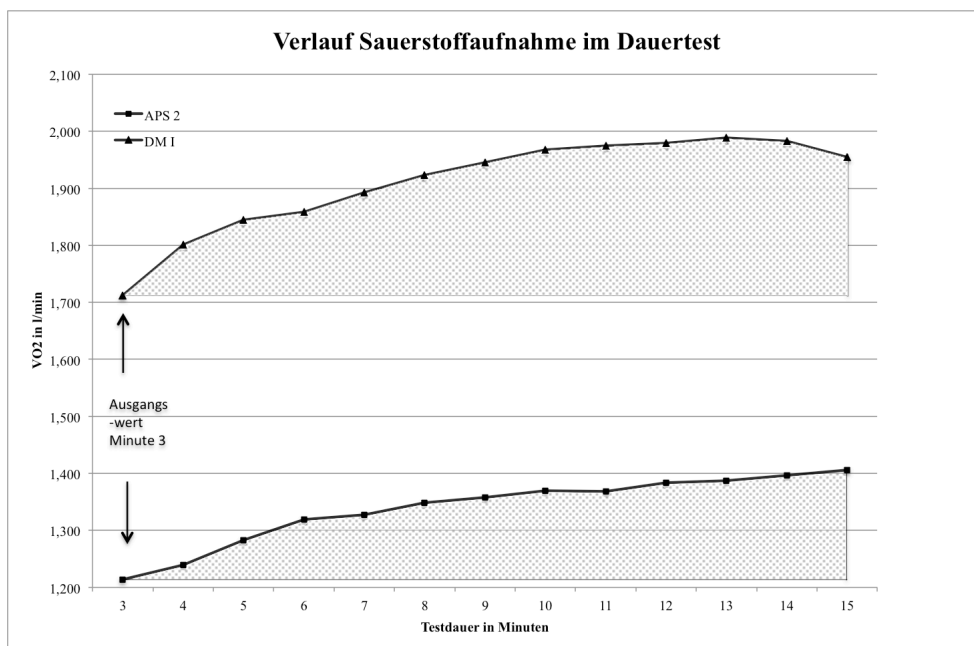


Abbildung 22: Verlauf der VO₂ für APS 2 und DM 1 im Dauertest zwischen Minute 3 und 15 der Belastung am RCP; der markierte Bereich stellt die SCVO₂ dar

Im Mittel betrug die SCVO₂ für alle Probanden 0,21±0,11 l/min. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Probandengruppen. Jedoch fiel auf, dass

Patienten mit einem vorliegenden Typ-1-Diabetes eine niedrigere SCVO₂ aufzuweisen schienen. Analog zum Vorgehen bei den Ergebnissen der HRV wurden auch für die SCVO₂ vier weitere Gruppen (siehe hierzu auch Punkt 3.9, Tabelle 16) gebildet. Die einzelnen Werte für die insgesamt acht Gruppen sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: SCVO₂ im Dauertest; (1=AD, 2=APS 2, 3=DM 1, 4=CON, jeweils n=10), (AD + APS 2, DM 1 + CON, APS 2 + DM 1, AD + CON; jeweils n=20), * signifikant unter AD + CON (p<0,05)

Gruppe	Statistik	SCVO ₂ (l/min)
AD	MW	0,25
	SD	0,13
	Min	0,08
	Max	0,47
APS 2	MW	0,13
	SD	0,07
	Min	0,04
	Max	0,26
DM 1	MW	0,20
	SD	0,10
	Min	0,07
	Max	0,40
CON	MW	0,24
	SD	0,11
	Min	0,06
	Max	0,42
AD + APS 2	MW	0,19
	SD	0,12
	Min	0,04
	Max	0,47
DM 1 + CON	MW	0,22
	SD	0,10
	Min	0,06
	Max	0,42

APS 2 + DM 1	MW	0,17 *
	SD	0,09
	Min	0,04
	Max	0,40
AD + CON	MW	0,25
	SD	0,12
	Min	0,06
	Max	0,47

Fortsetzung Tabelle 23, SCVO₂ im Dauertest

In der durchgeführten Varianzanalyse zeigte sich, dass zwischen Probanden mit DM 1 und Probanden ohne DM 1 ein signifikanter Unterschied in der SCVO₂ besteht. Des Weiteren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Güte der Diabetes-Einstellung - wobei der HbA1c hierbei den Marker darstellte - und der Slow Component der VO₂ (siehe hierzu Punkt 4.3.4).

4.3.4 Zusammenhang zwischen Langzeitblutzuckerwert (HbA1c) und Slow Component der Sauerstoffaufnahme

Basierend auf den Ergebnissen der SCVO₂-Bestimmung und in Anlehnung an eine ähnliche Vorgehensweise bei der Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit bei Typ-I-Diabetikern durch Almeida et al. (116) wurde zusätzlich eine Pearson-Korrelation zwischen der Höhe des HbA1c als langfristigen Marker der Blutzuckereinstellung und der Ausprägung der Slow Component der Sauerstoffaufnahme berechnet. Diese ergab einen signifikanten moderaten negativen Zusammenhang ($r = -0,44$) zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes und der SCVO₂. Abbildung 23 stellt diesen Zusammenhang grafisch dar.

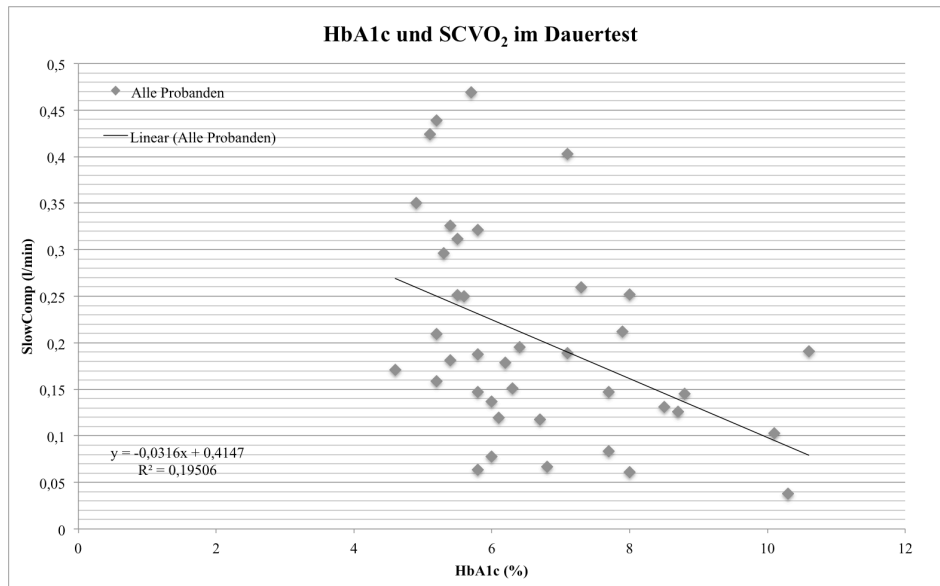


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen HbA1c und SCVO₂ im Dauertest, $r = -0,44$, $n=40$, $p<0,05$

5. Diskussion

Bezüglich standardisierter körperlicher Belastung und Nebennierenrindeninsuffizienz gibt es aktuell kaum veröffentlichte Daten und meist sind aufgrund des seltenen Krankheitsbildes nur Untersuchungen mit kleinen Probandengruppen möglich (83). Neben einer Studie mit Patienten mit bekanntem M. Addison wurden in anderen Untersuchungen Patienten mit z.B. adrenogenitalem Syndrom als Ursache des Kortisolmangelzustandes einer körperlichen Belastung ausgesetzt (2, 82, 83). Diese noch unzureichende Datenlage gilt umso mehr für das autoimmun polyglanduläre Syndrom Typ 2. Hierzu liegen dem Autor bis zur Abgabe dieser Arbeit keine Untersuchungen mit ähnlichen Fragestellungen oder ähnlichem Studiendesign bei solchen Patientenkohorten vor.

Bezugnehmend auf Punkt 1 der Fragestellungen der hier vorgestellten Arbeit, waren im Rahmen der durchgeführten Studie alle Probanden mit NNRI in der Lage, den geforderten Ausbelastungstest und Dauertest in der vorgesehenen Belastungsintensität zu durchlaufen. Dies war Voraussetzung um vergleichbare Daten zwischen den Einzelgruppen zu erheben, jedoch konnte aufgrund der grundsätzlich eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz hiervon vor der Testung nicht zwingend ausgegangen werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) bezüglich der maximalen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, parametrisiert durch die maximale Sauerstoffaufnahme, zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Patienten mit APS 2. Der Grund hierfür ist am ehesten im unausgeglichenes Geschlechterverhältnis zwischen diesen beiden Gruppen anzunehmen. Frauen haben im Vergleich zu Männern in der Regel eine niedrigere $VO_2\text{max}$ (50). Aufgrund des seltenen Krankheitsbildes und dem vermehrten Auftreten der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht war es leider nicht möglich, ein zwischen allen Gruppen ausgeglichenes Geschlechterverhältnis herzustellen. Für die Ergebnisse im Dauertest sollte dieser Unterschied zwischen den Gruppen jedoch weniger relevant sein, da aufgrund des Ausbelastungstestes die Belastungssteuerung im Dauertest für alle Probanden weitestgehend gleich erfolgen konnte (siehe hierzu auch Punkt 4.3.1, Tabelle 21). Jedoch muss erwähnt werden, dass bei einigen wenigen Probanden der Belastungsabbruch an Untersuchungstag 1 vor Erreichen einer vollständigen Ausbelastung erfolgte und eher in einer lokalen Muskelermüdung oder motivationalen

Problemen begründet lag. Dies lag u.a. auch daran, dass sich einige Patienten vorher noch nie auf einem Radergometer bzw. in der geforderten Intensität belastet hatten. In diesen Fällen konnte die Bestimmung der Intensität für den Dauertest an Untersuchungstag 2 nicht so exakt im Voraus erfolgen wie angestrebt und musste daher vereinzelt an Untersuchungstag 2 vor Ort während der Belastung nachjustiert werden. Unter anderem auch dadurch war es jedoch möglich, alle Probanden an Untersuchungstag 2 in einer vergleichbaren Intensität zu belasten.

Bezüglich des vegetativen Nervensystems, im Rahmen dieser Arbeit parametrisiert durch die HRV-Parameter Hf_{mean} , SDNN und \ln_RMMSD , stellte sich die Frage, ob diese zwischen den einzelnen untersuchten Krankheitsbildern differenzieren (Fragestellung 2 unter Punkt 2.7). Grundsätzlich ist denkbar, dass eine inadäquate Kortisolausschüttung unter körperlichem Stress bei vorliegender NNRI auch eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems zur Folge haben könnte. Bekanntermaßen wird die Adrenalinsynthese im Nebennierenmark durch die Kortisolproduktion der Nebennierenrinde beeinflusst bzw. gesteuert (117) und ist im Rahmen einer insuffizienten Kortisolproduktion unterschiedlicher Genese (z.B. durch Hypopituitarismus oder CAH) mitbeeinträchtigt (2, 3, 118). Hieraus resultierend ließe sich eine veränderte Sympathikus-Stimulation, ggf. als Versuch einer Kompensation der im Rahmen der NNRI auch verminderten Katecholaminsynthese, vermuten. Eine weitere, in der vorgestellten Untersuchung mögliche Einflussgröße auf das autonome Nervensystem ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus und im Rahmen dessen einer diabetischen autonomen Neuropathie (DAN) oder kardialen autonomen Neuropathie (CAN). Hierzu sind in einer Vielzahl von Arbeiten eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems mit u.a. veränderten Parametern der Herzfrequenzvariabilität beschrieben (97-99, 119). Eine kardiale autonome Neuropathie kann bereits bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus nachweisbar sein (119) und die Prävalenz erhöht sich mit der Dauer des Vorliegens der Grunderkrankung (119-121). Beeinträchtigungen können sich hierbei in einer veränderten Ruhe-HRV mit erhöhtem Sympathikotonus oder auffälligen Funktionstests z.B. bei Orthostase zeigen. Bei den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen HRV-Parametern in Ruhe, bei körperlicher Belastung und in der anschließenden Erholungsphase konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen gesehen werden. Grundsätzlich ist denkbar, dass sich

Patienten mit NNRI in ihrer autonomen Kontrolle nicht von Gesunden unterscheiden. Darüber hinaus ist eine Kompensation des Adrenalindefizites durch erhöhte Noradrenalinspiegel ein möglicher Erklärungsansatz, welche durch Beeinträchtigung der Phenylethanolamin-N-Methyl-Transferase im Rahmen des Glukokortikoiddefizites verursacht werden und z.B. im Tiermodell und bei Patienten nach Adrenalektomie gezeigt werden konnten (3, 118). Bei Diabetikern hingegen ist die Mitbeeinträchtigung des ANS jedoch eine bekannte Folgeerkrankung und wird immer wahrscheinlicher, je länger der Diabetes bereits schon besteht. Dass in der vorgestellten Untersuchung weder bei NNRI-Patienten noch bei Diabetikern signifikante Unterschiede nachweisbar waren, könnte somit u.U. in der geringen Gruppengröße ursächlich sein.

Um eine mögliche Differenzierung zwischen den Krankheitsbildern anhand der Kinetik der Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Beanspruchung zu untersuchen (Fragestellung 3 unter Punkt 2.7), wurde aus den permanent gemessenen Daten der Spirometrie während der Belastungsphase an Untersuchungstag 2 die Slow Component der O₂-Aufnahme bestimmt. Hierbei zeigte sich für die SCVO₂ unter Zusammenfassung der beiden Probandengruppen mit vorliegendem Diabetes mellitus ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Probanden mit Diabetes wiesen dabei signifikant niedrigere Werte der SCVO₂ auf im Vergleich zu Probanden ohne Diabetes. Für alle anderen Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. In einer in Anlehnung an Almeida et al (116) erstellten Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Diabetes-Einstellung, parametrisiert durch den HbA1c, und der SVCO₂ (Fragestellung 4 unter Punkt 2.7) stellte sich eine negative Korrelation zwischen den beiden Parametern dar. Je schlechter die Kontrolle des Diabetes, desto niedriger stellte sich die Slow Component der Sauerstoffaufnahme dar. Worin die Ursachen für die o.g. Unterschiede bzw. Zusammenhänge in der O₂-Kinetik zu suchen sind, lässt sich mit den im Rahmen der Untersuchung erhobenen Messgrößen nicht abschließend klären. Ausgehend von der Interpretation der SCVO₂ als gewissermaßen Effizienzverlust der Muskulatur durch vermehrte Inanspruchnahme von Typ-II-Muskelfasern (siehe hierzu Punkt 2.3.2) stellt sich die Frage, weshalb bei Diabetikern diese Inanspruchnahme beeinträchtigt sein könnte. Aufgrund der Belastungsintensität oberhalb der anaeroben Schwelle ist grundsätzlich von einer Beteiligung von Typ-II-Muskelfasern auszugehen (57). Denkbar wäre daher

beispielsweise eine Veränderung der Ansteuerung genannter Muskelfasern im Rahmen von diabetisch-neuropathischen Veränderungen als Ursache des Unterschiedes in der $SCVO_2$. Darüber hinaus kann bei Diabetes und vorliegender Neuropathie die zentrale Kontrolle der Atmung wie auch die zentrale Chemosensitivität beeinträchtigt sein (119) und auch hierin eine Beeinflussung der Sauerstoffkinetik begründet sein. Bezüglich einer möglichen diabetischen autonomen Neuropathie zeigten sich keine Hinweise hierauf in den HRV-Parametern (Fragestellung 2 unter Punkt 2.7). Da eine diabetische Neuropathie jedoch nicht zwangsläufig als CAN auftreten muss ist diese daher nur anhand der HRV-Messgrößen nicht auszuschließen. Grundsätzlich muss auch unabhängig von einer möglichen DAN als Ursache der veränderten O_2 -Kinetik erwähnt werden, dass die Datenlage zu den Ursachen der $SCVO_2$ jedoch nicht eindeutig ist und die physiologischen Vorgänge nicht vollständig verstanden sowie die Studienergebnisse z.T. inkonsistent sind. Beispielsweise wurde in Untersuchungen eine signifikante Beteiligung von Typ-II-Fasern auch unterhalb der anaeroben Schwelle gefunden wurde (52), wo jedoch in der Regel keine $SCVO_2$ zu erwarten ist. Auch gibt es mehrere Autoren, die aufgrund ihrer eigenen Untersuchungsergebnisse eine vermehrte Rekrutierung von Typ-II-Muskelfasern als Ursache für eine $SCVO_2$ in Frage stellen (122-124).

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz sowie das autoimmun polyglanduläre Syndrom Typ 2 sind seltene Erkrankungen, deren Einfluss auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bisher kaum untersucht ist. Dies wurde zum Anlass genommen die hier vorgestellte Studie durchzuführen. Konkret wurde die körperliche Belastbarkeit von Patienten mit o.g. Erkrankungen geprüft. Das Hauptaugenmerk lag hierbei auf kardiopulmonalen Parametern sowie Markern des autonomen Nervensystems. In der im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Studie wurden erstmals die genannten Krankheitsbilder in einer standardisierten körperlichen Belastungssituation miteinander verglichen. Eine vergleichbare Belastungsintensität konnte durch den Aufbau der Untersuchung mit vorgeschaltetem Ausbelastungstest und anschließender individueller Steuerung der Belastung im nachfolgenden Dauertest gewährleistet werden. Als Vergleichsgruppen wurden zusätzlich Patienten mit alleinigem Diabetes mellitus Typ 1 sowie gesunde Kontrollpersonen herangezogen. Die festgestellten signifikanten Unterschiede in der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit zwischen den Patienten mit autoimmunem polyglandulärem Syndrom Typ 2 und den gesunden Kontrollen sind am ehesten auf das unausgeglichene Geschlechterverhältnis zurückzuführen. Es zeigten sich keine Unterschiede in den gemessenen Parametern der Herzfrequenzvariabilität als Marker des autonomen Nervensystems. Hierbei ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Ursache hierfür in der geringen Gruppengröße zu suchen ist. Bezüglich der Kinetik der Sauerstoffaufnahme stellte sich ein signifikanter Unterschied in der Slow Component der VO_2 zwischen allen Probanden mit Diabetes Typ 1 und allen Probanden ohne Diabetes dar. Darüber hinaus scheint ein Zusammenhang zwischen der Güte der Diabeteseinstellung (HbA1c) und der Höhe der $SCVO_2$ zu bestehen. Aufgrund der möglichen Einflussgrößen auf die $SCVO_2$, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht alle bestimmt und somit auch nicht ausreichend beurteilt werden können, sowie der z.T. inkonsistenten Datenlage zu dieser kardiopulmonalen Messgröße lässt sich die Ursache für diesen signifikanten Unterschied im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend klären. Erschwerend kommt hinzu, dass aufgrund der sehr seltenen Krankheitsbilder nur kleine Gruppengrößen in den verschiedenen Studiengruppen realisierbar waren. Zusammenfassend ergaben sich in der vorgestellten Studie teils signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zur kardiopulmonalen sowie autonomen Reaktion auf

körperliche Belastung bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz und Diabetes Typ 1, welche jedoch zur genaueren Evaluation weitere Untersuchungen mit Erweiterung der gemessenen Parameter und einer größeren Anzahl an Probanden notwendig machen.

7. Literaturverzeichnis

1. Wurtman RJ (1966). Control of epinephrine synthesis in the adrenal medulla by the adrenal cortex: hormonal specificity and dose-response characteristics. *Endocrinology* 79(3): 608-14.
2. Weise M, et al. (2004). Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 89(2): 591-7.
3. Merke DP, et al. (2000). Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 343(19): 1362-8.
4. Arlt W, et al. (2006). Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(4): 384-9.
5. Bancos I, et al. (2015). Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(3): 216-26.
6. Bleicken B, et al. (2010). Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(3): 297-304.
7. Hahner S, Allolio B (2009). Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(2): 167-79.
8. Quinkler M, et al. (2015). Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 172(5): 619-26.
9. Malik M, et al. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 17(3): 354-81.
10. Thews G, Vaupel P (2005). Elektromechanische Kopplung. In: Thews G and Vaupel P. (Hrsg). *Vegetative Physiologie*. Heidelberg, Springer Verlag. 5: 114-23.
11. Persson PB, Bondke Persson A (2014). Neurovegetative Regulation. In: Pape HC, et al. (Hrsg). *Physiologie*. Stuttgart, Thieme Verlag. 7: 865-79.

12. Kenney WL, Wilmore J, Costill D (2012). Cardiorespiratory responses to acute exercise. In: Kenney WL, et al. (Hrsg). *Physiology of Sport and Exercise*. Champaign, Human Kinetics. 5: 181-204.
13. Thews G, Vaupel P (2005). Hormone des Nebennierenmarks. In: Thews G and Vaupel P. (Hrsg). *Vegetative Physiologie*. Heidelberg, Springer Verlag. 5: 547-50.
14. Kenney WL, Wilmore J, Costill D (2012). Hormonal Control During Exercise. In: Kenney WL, et al. (Hrsg). *Physiology of Sport and Exercise*. Champaign, Human Kinetics. 5: 92-110.
15. Kjaer M (1998). Adrenal medulla and exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 77(3): 195-9.
16. Kenney WL, Wilmore J, Costill D (2012). The cardiovascular system and its control. In: Kenney WL, et al. (Hrsg). *Physiology of Sport and Exercise*. Champaign, Human Kinetics. 5: 140-60.
17. Löllgen H (1999). Herzfrequenzvariabilität. *Ärzteblatt* 96(31-32): 2029-32.
18. Berntson GG, et al. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34(6): 623-48.
19. Hoos O (2009). Herzfrequenzvariabilität und Physiotherapie : Grundlagen, Methoden und Anwendungen. *Zeitschrift für Physiotherapeuten* 61(3): 277-82.
20. Heck H, Bartmus U (2003). Grenzen körperlicher Leistungsfähigkeit. In: Heck H and Bartmus U. (Hrsg). *Horst de Marées - Sportphysiologie*. Köln, Sportverlag Strauß. 9: 639-64.
21. Bilchick KC, Berger RD (2006). Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17(6): 691-4.
22. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD (2006). Herzfrequenzvariabilität und Sport : aktueller Stand. *Herz* 31(6): 544-52.
23. Sandercock GR, Brodie DA (2006). The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. *Scand J Med Sci Sports* 16(5): 302-13.
24. Tarvainen MP, et al. (2014). Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 113(1): 210-20.
25. Perkiomaki JS (2011). Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol* 2 (81): 1-8.

26. Esperer HD (2006). Nicht lineare HRV-Analyse. Grundlagen, Anwendungen und Limitationen. In: Hottenrott K. (Hrsg). Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin: Internationales Symposium am 5. November 2005 in Halle (Saale). Hamburg, Czwalina: 64-98.
27. Hoos O (2006). Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität im Sport : Methoden und Anwendungen, Möglichkeiten und Grenzen. In: Hottenrott K. (Hrsg). Herzfrequenzvariabilität : Methoden und Anwendungen in Sport und Medizin ; internationales Symposium am 5. November 2005 in Halle (Saale). Hamburg, Czwalina: 28-63.
28. Kurths J, et al. (1995). Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos* 5(1): 88-94.
29. Ewing DJ, et al. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 8(5): 491-8.
30. Wolf MM, et al. (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 2(2): 52-3.
31. Kleiger RE, et al. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59(4): 256-62.
32. Bigger JT, et al. (1993). Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 21(3): 729-36.
33. Camm AJ, Fei L (1994). Risk stratification after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 17(3 Pt 2): 401-16.
34. Guzzetti S, et al. (2005). Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 26(4): 357-62.
35. Tateishi O, et al. (2002). Apnea-related heart rate variability and its clinical utility in congestive heart failure outpatients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 7(2): 127-32.
36. Vaccarino V, et al. (2008). Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosom Med* 70(6): 628-36.

37. Friedman BH (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol* 74(2): 185-99.
38. Agelink MW, et al. (2002). Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 113(1-2): 139-49.
39. Matthews S, et al. (2012). Heart rate stability and decreased parasympathetic heart rate variability in healthy young adults during perceived stress. *Int J Cardiol* 156(3): 337-8.
40. Kudo N, Shinohara H, Kodama H (2014). Heart rate variability biofeedback intervention for reduction of psychological stress during the early postpartum period. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 39(3-4): 203-11.
41. Kaikkonen P, et al. (2010). Can HRV be used to evaluate training load in constant load exercises? *Eur J Appl Physiol* 108(3): 435-42.
42. Karapetian GK, Engels HJ, Gretebeck RJ (2008). Use of heart rate variability to estimate LT and VT. *Int J Sports Med* 29(8): 652-7.
43. Di Michele R, et al. (2012). Estimation of the anaerobic threshold from heart rate variability in an incremental swimming test. *J Strength Cond Res* 26(11): 3059-66.
44. Rosenwinkel ET, et al. (2001). Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 19(3): 369-87.
45. Heck H, Bartmus U (2003). Sportmedizinische Leistungsdiagnostik. In: Heck H and Bartmus U. (Hrsg). Horst de Marées - Sportphysiologie. Köln, Sportverlag Strauß. 9: 437-86.
46. Whipp BJ (1987). Dynamics of pulmonary gas exchange. *Circulation* 76(6 Pt 2): VI18-28.
47. Saunders MJ, et al. (2000). Muscle activation and the slow component rise in oxygen uptake during cycling. *Med Sci Sports Exerc* 32(12): 2040-5.
48. Mairbäurl H (2014). Leistungsphysiologie. In: Pape HC, et al. (Hrsg). Physiologie. Stuttgart, Thieme Verlag. 7: 672-701.
49. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B (2007). O₂-Aufnahme und Belastungsprotokolle. In: Kroidl RF, et al. (Hrsg). Kursbuch Spiroergometrie. Stuttgart, Thieme Verlag: 51-9.

50. Meyer T, Kindermann W (1999). Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). *Deutsche Zeit Sportmed* 50(9): 285-6.
51. Gaesser GA, Poole DC (1996). The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 24: 35-71.
52. Zoladz JA, Korzeniewski B (2001). Physiological background of the change point in VO₂ and the slow component of oxygen uptake kinetics. *J Physiol Pharmacol* 52(2): 167-84.
53. Poole DC, et al. (1991). Contribution of exercising legs to the slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *J Appl Physiol* 71(4): 1245-60.
54. Osborne MA, Schneider DA (2006). Muscle glycogen reduction in man: relationship between surface EMG activity and oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *Exp Physiol* 91(1): 179-89.
55. Shinohara M, Moritani T (1992). Increase in neuromuscular activity and oxygen uptake during heavy exercise. *Ann Physiol Anthropol* 11(3): 257-62.
56. Hirai DM, et al. (2010). Effects of altering pedal frequency on the slow component of pulmonary VO₂ kinetics and EMG activity. *Int J Sports Med* 31(8): 529-36.
57. Sargeant AJ (1994). Human power output and muscle fatigue. *Int J Sports Med* 15(3): 116-21.
58. Zoladz JA, Duda K, Majerczak J (1998). VO₂/power output relationship and the slow component of oxygen uptake kinetics during cycling at different pedaling rates: relationship to venous lactate accumulation and blood acid-base balance. *Physiol Res* 47(6): 427-38.
59. Galbo H, Kjaer M, Secher NH (1987). Cardiovascular, ventilatory and catecholamine responses to maximal dynamic exercise in partially curarized man. *J Physiol* 389: 557-68.
60. Jones AM, et al. (2011). Slow component of VO₂ kinetics: mechanistic bases and practical applications. *Med Sci Sports Exerc* 43(11): 2046-62.
61. Gaesser GA, et al. (1994). Effects of infused epinephrine on slow phase of O₂ uptake kinetics during heavy exercise in humans. *J Appl Physiol (1985)* 77(5): 2413-9.

62. Koga S, et al. (1997). Effect of increased muscle temperature on oxygen uptake kinetics during exercise. *J Appl Physiol (1985)* 83(4): 1333-8.
63. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B (2007). Anaerobe Schwelle / Anaerobic Threshold. In: Kroidl RF, et al. (Hrsg). Kursbuch Spiroergometrie. Stuttgart, Thieme Verlag: 68-71.
64. Scharhag-Rosenberger F (2010). Spiroergometrie zur Ausdauerleistungsdiagnostik. *Deutsche Zeit Sportmed* 61(6): 146-7.
65. Takano N (2000). Respiratory compensation point during incremental exercise as related to hypoxic ventilatory chemosensitivity and lactate increase in man. *Jpn J Physiol* 50(4): 449-55.
66. Meyer T, et al. (2005). A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *Int J Sports Med* 26 Suppl 1: S38-48.
67. Quinkler M, Elbelt U, Strasburger C (2012). Erkrankungen der Nebennierenrinde. In: Longo DL, et al. (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin*. New York, McGraw-Hill Education. 18, Band 3: 3177-98.
68. Arlt W, Allolio B (2003). Adrenal insufficiency. *Lancet* 361(9372): 1881-93.
69. Hahner S, Arlt W, Allolio B (2003). Die Nebennierenkrise. Diagnostisches und therapeutisches Management der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz. *Internist* 44(10): 1243-52.
70. Hahner S (2010). Nebennierenrindeninsuffizienz. In: Allolio B and Schulte H. (Hrsg). *Praktische Endokrinologie*. München, Urban&Fischer. 2: 238-45.
71. Betterle C, et al. (2002). Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23(3): 327-64.
72. Betterle C, Morlin L (2011). Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 20: 161-72.
73. Betterle C, et al. (1999). Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 84(2): 618-22.

74. Husebye E, Lovas K (2009). Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(2): 147-57.
75. Hahner S, et al. (2007). Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92(10): 3912-22.
76. Johannsson G, et al. (2012). Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2): 473-81.
77. Gurnell EM, et al. (2008). Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93(2): 400-9.
78. Quinkler M, et al. (2013). Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 110(51-52): 882-8.
79. Paschke R (2014). Endokrines System. In: Pape HC, et al. (Hrsg). *Physiologie*. Stuttgart, Thieme Verlag. 7: 586-634.
80. Brooks K, Carter J (2013). Overtraining, Exercise, and Adrenal Insufficiency. *J Nov Physiother* 3(125): 1-5.
81. Baschetti R (2000). Chronic fatigue syndrome: a form of Addison's disease. *J Intern Med* 247(6): 737-9.
82. Green-Golan L, et al. (2007). Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glycemic control during prolonged moderate-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8): 3019-24.
83. Simunkova K, et al. (2016). Effect of a pre-exercise hydrocortisone dose on short-term physical performance in female patients with primary adrenal failure. *Eur J Endocrinol* 174(1): 97-105.
84. Seißler J (2010). Diabetes mellitus. In: Allolio B and Schulte HM. (Hrsg). *Praktische Endokrinologie*. München, Urban&Fischer. 2: 515-47.
85. Atkinson MA, Eisenbarth GS (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358(9277): 221-9.

86. Atkinson MA (2012). The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(11).
87. Eisenbarth GS (2007). Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 92(7): 2403-7.
88. Beyan H, Leslie R (2008). Type 1 Diabetes mellitus. In: Weetman AP. (Hrsg). *Autoimmune Diseases in Endocrinology*. Totowa, Humana Press: 275-303.
89. Spranger J, Mai K (2012). Diabetes mellitus. In: Longo DL, et al. (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin*. New York, McGraw-Hill Education. 18, Band 3: 3206-43.
90. Kerner W, Brückel J (2014). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Praxisleitlinie 2014. *Diabetologie und Stoffwechsel* 9(S02): 96-9.
91. Böhm BO, et al. (2011). Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 6(S 02): 120-130.
92. Bell D, et al. (1988). Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes* 37(6): 829-31.
93. Innocenti F, et al. (1994). Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 25(3): 161-8.
94. Baldi JC, et al. (2010). Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type I diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 42(8): 1454-9.
95. Gusso S, et al. (2008). Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 51(7): 1317-20.
96. Niranjan V, et al. (1997). Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 103(6): 504-13.
97. McGinn R, Kenny GP (2014). Autonomic dysfunction associated with Type 1 diabetes: a role for fitness? *Clin Auton Res* 24(6): 249-51.
98. Weston PJ, et al. (1998). Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 42(3): 141-8.

99. Weston PJ, et al. (1996). Assessment of baroreceptor-cardiac reflex sensitivity using time domain analysis in patients with IDDM and the relation to left ventricular mass index. *Diabetologia* 39(11): 1385-91.
100. Kahaly GJ (2012). Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med* 41(12 P 2): e663-70.
101. Kahaly GJ (2009). Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 161(1): 11-20.
102. Hörmann R (2012). Polyendokrinopathien. In: Longo DL, et al. (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin*. New York, McGraw-Hill Education. 18, Band 3: 3320-8.
103. Badenhoop K (2010). Autoimmun polyglanduläre Syndrome. In: Allolio B and Schulte HM. (Hrsg). *Praktische Endokrinologie*. München, Urban&Fischer. 2: 484-90.
104. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F (2004). Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 137(2): 225-33.
105. Ten S, New M, Maclaren N (2001). Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 86(7): 2909-22.
106. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ (2015). Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes* 6(1): 67-79.
107. Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG (1995). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc* 27(9): 1292-301.
108. Duncan GE, Howley ET, Johnson BN (1997). Applicability of VO₂max criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Med Sci Sports Exerc* 29(2): 273-8.
109. Arena R (2014). Exercise Testing. In: Pescatello LS, et al. (Hrsg). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 9: 39-160.
110. Gellish RL, et al. (2007). Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc* 39(5): 822-9.
111. Cortex-Medical (2004). Einführung MetaMax® 3B – Bedienung, Kalibrierung, Wartung. Leipzig, Cortex Biophysik GmbH.
112. Tulppo MP, et al. (1998). Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 274(2 Pt 2): H424-9.

113. Hautala AJ, et al. (2003). Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels. *Clin Physiol Funct Imaging* 23(4): 215-23.
114. Tulppo MP, et al. (1996). Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol* 271(1 Pt 2): H244-52.
115. Rasch B, et al. (2006). Post-Hoc-Analysen. In: Rasch B, et al. (Hrsg). Quantitative Methoden Band 2. Einführung in die Statistik. Heidelberg, Springer Verlag. 2: 45-8.
116. Almeida S, Riddell MC, Cafarelli E (2008). Slower conduction velocity and motor unit discharge frequency are associated with muscle fatigue during isometric exercise in type 1 diabetes mellitus. *Muscle & nerve* 37(2): 231-40.
117. Wurtman RJ, Axelrod J (1966). Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J Biol Chem* 241(10): 2301-5.
118. Wurtman RJ, Pohorecky LA, Baliga BS (1972). Adrenocortical control of the biosynthesis of epinephrine and proteins in the adrenal medulla. *Pharmacol Rev* 24(2): 411-26.
119. Verrotti A, et al. (2014). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 5(205): 1-7.
120. Ziegler D, et al. (1992). The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 6(1): 49-57.
121. The Diabetes Control and Complications Trial Research G (1998). The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 41(4): 416-23.
122. Cannon DT, Kolkhorst FW, Cipriani DJ (2007). Electromyographic data do not support a progressive recruitment of muscle fibers during exercise exhibiting a VO₂ slow component. *J Physiol Anthropol* 26(5): 541-6.
123. Cleuziou C, et al. (2004). VO₂ and EMG activity kinetics during moderate and severe constant work rate exercise in trained cyclists. *Can J Appl Physiol* 29(6): 758-72.

124. Scheuermann BW, et al. (2001). The slow component of O₂ uptake is not accompanied by changes in muscle EMG during repeated bouts of heavy exercise in humans. *J Physiol* 531(Pt 1): 245-56.