

# **Hochintensives Intervalltraining – akute und longitudinale Auswirkungen und Anwendungen**

---

Von der Philosophischen Fakultät

der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover zur Erlangung des Grades

Doktor der Philosophie (Dr. phil.)

genehmigte Dissertation von

Dipl.-Spowiss. Julian Eigendorf.

Erscheinungsjahr 2020

- 1. Gutachter: PD Dr. Gerd Schmitz
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Arno Schmidt-Trucksäß
- Betreuer: Prof. Dr. Norbert Maassen

Tag der Promotion: 10.07.2020

**Key words:** energy metabolism, endurance capacity, continuous training, high volume high intensity training, muscle fiber, mRNA

**Schlagwörter:** Energiestoffwechsel, Hochintensives Intervalltraining, Ausdauerleistung, mRNA, Muskelfaser, Dauertraining

## Abstract

In dieser kumulativen Dissertation werden in vier eingebrachten Artikeln akute und longitudinale Auswirkungen und Anwendungen von hochintensivem Intervalltraining (HIT) in verschiedenen Ausprägungen evaluiert. Auswirkungen von unterschiedlichen Intervallprotokollen mit gleicher mittlerer Beanspruchung, auch im Vergleich zur klassischen Dauertrainingsmethode, auf die Leistungsentwicklung und die Aktivierung des Fettstoffwechsels stehen hierbei im Vordergrund. Zudem werden mögliche Anwendungen für Patienten mit kardiovaskulären Risikoprofilen aufgezeigt, sowie die Möglichkeit zur Umsetzung eines Dauer- und Intervalltrainings in die Praxis für Patienten mit einem Linksherzunterstützungssystem (cfLVAD) evaluiert.

Für die Untersuchung der Akutwirkungen wurden ein Dauertraining (CT, 50% P<sub>max</sub>), ein hochintensives Intervalltraining (HVHIT, 100% P<sub>max</sub> Intervalle) mit 30s Intervall- und 30s Pausenlänge und ein Sprintintervalltraining (HVSIT, 250% P<sub>max</sub> Intervalle) mit 6s Intervall- und 24s Pausenlänge von sieben Probanden in zufälliger Reihenfolge absolviert.

Für die longitudinale Untersuchung absolvierten 8 Probanden 18 Sessions High Volume Sprint Interval Training (HVSIT, 250% P<sub>max</sub> Intervalle) mit 6s Intervall- und 24s Pausenlänge.

In beiden Studien wurde der Einfluss auf die Energiebereitstellung untersucht. In der Längsschnittstudie wurden zusätzlich Muskelbiopsien zur Bestimmung von mRNA Expressionen durchgeführt.

Für die Pilotstudie zur Trainierbarkeit von cfLVAD-Patienten inkludierten wir drei Patienten und einen Kontrollpatienten. Während der zwei Stufentests auf einem Fahrradergometer, und einem Laufbandergometer wurden beat-to-beat Fingerpulsdrücke mit der Photoplethysmographiemethode gemessen.

In der Akutwirkung zeigten der respiratorische Quotient (RQ) keine signifikanten Unterschiede, nahm aber im Verlauf des Trainings signifikant ab. Die freien Fettsäuren [FFA] zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trainings (CT, 0.50 mmol·l<sup>-1</sup> (±0.13); SIT, 0.27 mmol·l<sup>-1</sup> (±0.05); HIT, 0.29 mmol·l<sup>-1</sup> (±0.07).

Die Probanden verbesserten Ausdauerfähigkeit (Dauertest 65% P<sub>max</sub>, 64%; Dauertest P<sub>max</sub> 80%, 86%) und ihre Leistung im Stufentest signifikant, ohne eine Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2peak</sub>) im Stufentest.

Alle Patienten mit cf LVAD absolvierten das komplette 8-wöchige Trainingsprogramm. Die maximale Stufentestleistung war tendenziell höher nach der Trainingsintervention (pre: 1,18±0,30, post: 1,36±0,35 W/kg; P=0,07), jedoch wurde die maximale Sauerstoffaufnahme nicht signifikant verändert (pre: 14,8±4,5, post: 15,1±3,3 mL/min/kg; P=0,80).

Die mittlere Intensität und die Dauer der körperlichen Arbeit die entscheidenden Faktoren für die Aktivierung des Fettstoffwechsels. Unterschiedliche Intervall-Pausen-Verhältnisse führen nicht zu signifikanten Unterschieden in der relativen Verteilung der CHO-/Lipid-Anteile an der Energiegewinnung.

Eine Veränderung der aeroben Energiebereitstellung nach dem HVHIT konnte nicht festgestellt werden.

Eine Anwendung von intervallartigem Training bei Patienten mit cfLVAD erscheint möglich.

## **Inhalt**

Einleitung.....	2
Studienkonzept.....	7
Arbeitshypothesen .....	8
Methoden.....	9
Akutwirkungen von HIT, SIT und CT .....	11
Longitudinale Trainingsintervention mit HVHIT.....	11
Longitudinale Trainingsintervention cfLVAD-Patienten.....	12
Diskussion.....	12
Akutwirkung von HIT, SIT und CT .....	12
Longitudinale Trainingsintervention mit HIHVT.....	14
Longitudinale Trainingsintervention cfLVAD-Patienten.....	15
Zusammenfassung.....	15
Literatur .....	17

## Abkürzungsverzeichnis

HIT = High Intensity Training
AMP = Adenosinmonophosphat
ANP = Atriales Natriuretisches Peptid
BSL = Baseline
CD = Cool-Down
cfLVAD = continuous flow Left Ventricular Assist Device (Linksherzunterstützungssystem)
CHO = Carbohydrates (Kohlenhydrate)
CT = Continuous Training
DT = Dauertraining
END = Endpoint
END = Endpoint
ET65 = Endurance Test 65% Pmax
ET80 = Endurance Test 80% Pmax
FFA/FFS = Free Fatty Acids/ freie Fettsäuren
fGly = freies Glycerin
GAPDH = Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GXT = Graded Exercise Test
HADH = Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase
HF/ HR = Herzfrequenz/ Heartrate
HIT = High Intensity Training
HVHIT = High Volume High Intensity Training
HVSIT = High Volume Sprint Interval Training
INT = Intermediate
Lak = Laktat
MHC = Myosin Heavy Chain
mRNA = messenger ribonucleic acid
NH <sub>3</sub> = Ammoniak
PGC-1 $\alpha$ = Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator
pH = potentia Hydrogenii / pH-Wert
Pmax = Maximum Power
PP = Pulse Pressure
PPAR $\gamma$ = Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma
RM ANOVA = Repeated Measurement Analysis of Variance
RQ/ RER = Respiratorischer Quotient/ Respiratory Ratio
SIT = Sprint Interval Training
SOD2 = Superoxiddismutase 2
tGly = Totales Glycerin
Tri = Triglyzeride
UE = Unerwünschtes Ereignis
VCO <sub>2</sub> = Volumen an Kohlendioxidabgabe
W = Watt
WT = Wingate-Test

## Einleitung

Der positive Einfluss von Sport und körperlicher Aktivität auf Gesundheit, Leistungsvermögen und Wohlbefinden ist seit langem unstrittig. Seit einiger Zeit ist neben dem klassischen, gleichmäßigen Ausdauertraining vor allem Intervalltraining etabliert. Vor allem hochintensives Intervall (HIT)- oder intermittierendes Training wird in der Literatur mit sehr differierenden Protokollen in Bezug auf Belastungs- und Pausenlänge, Beanspruchungshöhe, Wiederholungszahlen, Anwendungsbereiche und Gesamtdauer beschrieben. Das intensive Intervalltraining und seine Variationen wurden ursprünglich mit dem Ziel entwickelt, Sportler und Leistungssportler durch neue entsprechende Trainingsreize zu noch höheren Leistungsspitzen zu bringen und während des Trainings ihre aeroben und anaeroben Kapazitäten zu trainieren und zu steigern.<sup>1,2</sup> Die Trainingsdauer vieler HIT-Protokolle ist mit einer Trainingszeit von 15 – 20 min im Vergleich zur klassischen Methode des Dauertrainings als kurz anzusehen. Frische & Maassen stellten schon 2005, im Rahmen eines vom Bundesinstitut für Sportwissenschaft (BiSP) geförderten Projektes, zu dem auch Teile dieser Arbeit gehören, ein hochintensives Training mit einer längeren Trainingsdauer vor.<sup>3,4</sup> Die Ergebnisse von Frische & Maassen zeigten, dass das durchgeführte intervallartige Training signifikante Verbesserungen der maximalen Leistungen in einem Stufentest, der Ausdauerkapazität und der Erholungsfähigkeit nach Sprintbelastungen im Vergleich mit einem Dauertraining lieferte. Weitere Studien<sup>5-7</sup> berichten von schnelleren bzw. deutlicheren Verbesserungen in Bezug auf Ausdauerleistung, Energiebereitstellung und maximaler Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) im Vergleich zur klassischen Dauerperiode. Um die Wirkungen von Intervalltraining auch im Vergleich zu anderen Trainingsformen zu verstehen und anschließend eine optimale Anwendung in der Praxis für Sportler und Patienten zu gewährleisten, ist es erforderlich, langfristige Anpassungen und akute Auswirkungen zu evaluieren. Mögliche Einflussfaktoren für die akuten Auswirkungen sind relative und absolute Belastungsintensität, Unterschiede zwischen diversen Intervall-Pausen-Protokollen und Dauer des Trainings.<sup>8-10</sup> Diese Parameter beeinflussen die Energiebereitstellung, die Entstehung von Metaboliten und damit die individuelle Beanspruchung während des Trainings. Von besonderem Interesse sind die Entwicklungen der Energiebereitstellung in Bezug auf die verschiedenen Intervall-Pausen-Verhältnisse einerseits, sowie der Vergleich zwischen der Intervallmethode und der klassischen Dauerperiode andererseits. Hierzu gibt es in der Literatur teilweise differierende Ergebnisse und Aussagen. Éssen et al.<sup>8</sup> waren die Ersten, die Energiebereitstellung zwischen Dauerperiode und hochintensivem Intervalltraining evaluierten. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Anteile von Lipiden und Kohlenhydraten an der Energiebereitstellung bei gleichen relativen Leistungen bei unterschiedlichen Trainingsformen keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von Gosselin et al.<sup>10</sup> und Wood et al.<sup>11</sup> Aus ihren Ergebnissen folgern die Autoren, dass unterschiedliche Intervall- und Pausenlängen zu verschiedenen Verhältnissen zwischen Lipid- und Kohlenhydratnutzung in der Energiebereitstellung führen. Da die Modalitäten des Intervall- oder Dauertrainings, vor allem absolute und relative Belastung sowie Pausenlänge zwischen den verschiedenen Studien nicht einheitlich sind, könnten die Unterschiede auch auf die verschiedenen Trainingsmodi zurückzuführen sein. Einen weiteren Einfluss auf die Energiebereitstellung hat die Zusammensetzung der beanspruchten Muskelfasern. Die diversen Muskelfasern (I, IIa und IIb/x) besitzen verschiedene energetische Profile<sup>12</sup>, womit eine unterschiedlich akzentuierte Nutzung der Fasern zu differierender Nutzung von energetischen Ressourcen führt. Sind die relativen, mittleren Belastungen zwischen zwei Trainingsformen unterschiedlich hoch und damit eine unterschiedliche Nutzung von langsamen und schnellen Muskelfasern gegeben, führt dies auch zu Unterschieden in der Energiebereitstellung.

Bezüglich der chronischen Effekte von Intervalltraining sind die langfristigen Anpassungen des Energiestoffwechsels für die Ausdauer-, Sprint- und Regenerationsfähigkeit von Interesse. Studien konnten bereits zeigen, dass hochintensives Intervalltraining (HIT) oder auch Sprintintervalltraining (SIT), genau wie gleichmäßiges Ausdauertraining mit höherem Trainingsumfang, zu Verbesserungen der Ausdauerleistungsfähigkeit, der Marker des oxidativen Stoffwechsels, des Glykogengehalts der Muskulatur und / oder der Kapazität von Puffersystemen führt.<sup>6,13</sup> In Bezug auf die Muskulatur, können die unterschiedlichen Typen an Muskelfasern anhand der unterschiedlichen ATPase Funktionen der schweren Myosinketten (Myosin Heavy Chains, MHC) im Labor durch immunhistochemische Messungen identifiziert werden. Interessanterweise führten gerade sehr intensive Intervalltrainingskonzepte mit vergleichsweise wenig Trainingsumfang zu höheren Steigerungsraten bei der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) und bei Markern des oxidativen Stoffwechsels.<sup>6,14</sup> In diesen Studien wurden keine Daten zu Veränderung von Muskelfasertypen oder Myosin Heavy Chain (MHC) Expressionen erhoben. Die Effekte nach gleichmäßigem Dauertraining hingegen sind gut belegt. In vielen Studien zum Ausdauertraining konnte gezeigt werden, dass die Isoformen MHCII d/x verringert und gleichzeitig MHCIIa erhöht wurden. Eine Verschiebung in Richtung der MHCI Isoformen konnte durch Studien jedoch nur sehr selten gezeigt werden, was zu der Annahme führte, dass eine fast-to-slow Faserverschiebung nur durch besonders hohe Anforderungen an den Muskel möglich sind.<sup>15</sup> Obwohl Sprinttraining gemeinhin eine Verringerung der MHCI hervorruft, konnten Linossier und Kollegen<sup>16</sup>, nach einem Sprintintervalltraining mit Intervallen von 5s, eine fast-to-slow Verschiebung zeigen, während die Zahl der glykolytischen Enzyme zunahm, die Enzyme des oxidativen Stoffwechsels aber unverändert blieben. Die gegensätzlichen Entwicklungen in der Studie von Linnossier et al. zeigen, dass solche, durch Training hervorgerufenen Veränderungen in Muskelfaserzusammensetzung und Energiestoffwechsel, nicht immer gleichmäßig und linear verlaufen. Trotzdem zeigt die Studie ein mögliches Trainingskonzept zur fast-to-slow Verschiebung auf. Bei einer fast-to-slow Transformation werden die Effekte über den „transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) coactivator 1 $\gamma$  (PGC-1 $\gamma$ )“ ausgelöst. Mehrere Studien zum HIT-Training konnten eine entsprechende Hochregulierung nach Trainingsinterventionen zeigen.<sup>17-19</sup>

Durch die Möglichkeit der zeitlich effektiven Nutzung des intensiven Intervalltrainings und den zu erzielenden Leistungssteigerungen erschließt sich in der praktischen Anwendung noch ein weiteres Feld des intermittierenden oder intervallartigen Trainings, nämlich die Anwendung zur Prävention und Rehabilitation bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In der Rehabilitationsphase nach Herz-Kreislaufferkrankungen ist die Sicherheit der Patienten bei hoher körperlicher Belastung ein wichtiger Aspekt. Hierzu finden sich in den letzten Jahren jedoch einige Studien, die die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) während HIT mit denen während gleichmäßigem Ausdauertraining vergleichen und die Sicherheit von intensivem, intermittierendem Training für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestätigen.<sup>20,21</sup> Durch die regelmäßige Unterbrechung der Belastung und die regenerativen Pausen, bietet intermittierendes Training vor allem einem Patientenkollekt, das eine trainingswirksame, durchgehende Belastung nicht toleriert, die Möglichkeit eines effektiven, leistungsfördernden Trainings. Die Leistungen während intensiverem Herz-Kreislauf-Training müssen jedoch noch stärker als bei gesunden Sportlern individuell gesteuert und auf das Krankheitsbild abgestimmt werden.

Neben vielen weiteren Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperglykämie, Übergewicht, etc.) für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen die Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Diabetes Typ II zu

den Risikofaktoren, die sich durch körperliche Aktivität und Sport verbessern lassen.<sup>22-25</sup> Ein Stoff, der einen positiven Einfluss auf die Arteriensteifigkeit und auf Diabetes hat, ist das atriale natriuretische Peptid (ANP). Es wird vermehrt bei körperlicher Arbeit ausgeschüttet<sup>26,27</sup>, wirkt vasodilierend auf Blutgefäße und fördert die Lipolyse.<sup>28</sup> Zur Ausschüttung von ANP bei Dauer- und Intervalltraining finden sich aktuell unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. Auf Grund verringerter Pulswellengeschwindigkeit nach Intervall- im Vergleich mit Dauertraining folgern Tordi et al.<sup>29</sup>, dass neben anderen Faktoren eine höhere ANP-Ausschüttung ein Grund für die Wirkung bei HIT sein könnte. Peres et al.<sup>30</sup> fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der ANP-Konzentration nach HIT und DT. Die Ergebnisse weiterer Studien lieferten jedoch signifikante Korrelationen zwischen ANP, Herzfrequenz (HF)<sup>31</sup> und Trainingsintensität<sup>32</sup>.

Ein gesteigertes Risiko zur Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit liegt bei Patienten mit Linksherzunterstützungssystemen mit gleichmäßigem Blutstrom (cfLVAD)<sup>33,34</sup> vor. Durch das cfLVAD verfügen die Patienten über keine oder eine nur sehr geringe Pulsalität, da das Unterstützungssystem einen gleichmäßigen Blutstrom erzeugt, welcher direkt in die Aorta gepumpt wird. Somit werden die Aortenklappen in Ruhe oder bei geringer Belastung nicht geöffnet. Die tolerierte Belastungshöhe und -dauer dieser Patienten ist sehr niedrig. Als Stimuli für die vaskuläre Gesunderhaltung und für das Funktionieren der arteriellen Barorezeptoren ist der Körper auf eine Pulsalität angewiesen.<sup>35</sup> Imamura et al. konnten in einer prospektiven Studie mit cfLVAD-Patienten zeigen, dass bei Patienten, bei denen sich die Aortenklappen während des Trainings öffnen, in der Folge signifikant weniger Aorteninsuffizienzen auftraten.<sup>36</sup> Um Leistungsfähigkeit, Gesundheit und Lebensqualität zu erhöhen, sollte die Intensität während des körperlichen Trainings bei cfLVAD-Patienten also in einem Bereich liegen, in dem sich die Aortenklappen öffnen. Die geringe Belastbarkeit dieser Patienten verhindert jedoch ein gleichmäßiges Training in einem entsprechenden Intensitätsniveau. Daher bietet sich ein intermittierendes Training in einem angepassten Leistungsbereich an. Die fehlende Pulsalität macht eine Steuerung über die Herzfrequenz jedoch unmöglich, da diese von Pulsmessern nicht erfasst werden kann. Daher haben wir eine Machbarkeitsstudie zum Training mit cfLVAD-Patienten initiiert, um die Anwendbarkeit, Steuerung und Initiierung an mit cfLVAD versorgten Patienten zu testen. Hierbei sollen über geeignete Messmethoden die nötigen Intensitäten zur Öffnung der Aortenklappen während eines initialen Stufentests festgestellt werden. Anhand dieser Intensitätsschwelle soll das körperliche Training der cfLVAD Patienten gesteuert werden. Da es zu diesem Vorgehen keine Literatur oder Studien gibt, ist dies eine Pilotstudie und das erste Ziel ist die Feststellung der Machbarkeit und Durchführbarkeit.

## **Studienkonzept**

Zu den geschilderten Problemstellungen wurden jeweils entsprechende Studien- und Messprotokolle definiert und durchgeführt. Zur Evaluation der Akutwirkungen wurden zwei hochintensive Intervallprotokolle mit unterschiedlichen Intervall- und Pausenverhältnissen (6s/24s; 30s/30s) mit einem gleichmäßigen Dauertraining verglichen. Mit Hilfe eines initialen Stufentests wurden die Leistungen während der Belastungen unter Einbezug der Regenerationsphasen so gewählt, dass alle drei Trainingsprotokolle eine mittlere, relative Leistung von 50% der maximalen Leistung ( $P_{max}$ ) über die gesamte Trainingszeit aufweisen. Durch die gleichen, mittleren Leistungen während der diversen Trainingsprotokolle konnte der Einfluss der Unterschiede in den Intervallprotokollen und des Dauertrainings auf physiologische Parameter des Energiestoffwechsels verglichen werden. Auch die Messungen des mr-proANP wurden aus dieser Studie generiert.

Nachfolgend wurde das hochintensive Intervalltraining mit 6s Intervallphase und 24s Pausenlänge als Trainingsintervention über 6 Wochen evaluiert. Dieses Trainingsprotokoll war identisch mit dem 6s/24s Protokoll aus der Studie zur Akutwirkung. Auch hier wurde Steuerung der Leistungen mit Hilfe der  $P_{\max}$  aus einem initialen Stufentest vorgenommen. Die Trainingswirkung wurde hinsichtlich des Energiestoffwechsels, Ausdauer-, Sprint- und Regenerationsfähigkeit, sowie auf die Änderungen von Muskelfasern evaluiert.

Bei der Studie zur Trainingsintervention bei cfLVAD-Patienten stand vor allem die Machbarkeit der Trainingssteuerung im Vordergrund. Bei der Einstellung der Trainingsintensität durch den initialen Stufentest war vor allem das Erreichen der Pulsalität des Blutflusses durch das Einsetzen des natürlichen Herzschlags bei den Patienten entscheidend. Die Intensitäten des Dauertrainings und des intermittierenden Trainings wurden für jeden Patienten individuell an die Maximalleistungen aus zwei verschiedenen Stufentests angepasst. Hier wurden je ein Stufentest auf einem Fahrradergometer und Laufbandergometer durchgeführt, um Geh-, Lauf- und Fahrradtraining optimal einstellen zu können. Evaluiert wurden Wirkungen auf Parameter des Energiestoffwechsels und die aerobe Kapazität.

Wie in der Einleitung zu sehen ist, ist das verbindende Element der einzelnen Fachartikel das hochintensive Intervalltraining. Die einzelnen wissenschaftlichen Abhandlungen evaluieren verschiedene Arbeitshypothesen, bezogen auf akute und langfristige Wirkungen von HIT. Dabei werden die akuten Auswirkungen von HIT im Vergleich zur klassischen Dauerethode und die Wirkung einer HIT-Trainingsintervention auf Muskelfasern und die Energiebereitstellung untersucht. Da Intervalltraining mittlerweile auch bei Herz-Kreislauf-Patienten Anwendung findet, werden auch Wirkungen und weitere Möglichkeiten zur praktischen Anwendung in den Bereichen der Rehabilitation und der Prävention betrachtet. Die vier einzelnen Fachartikel behandeln Teilbereiche von akuten, sowie langfristigen Auswirkungen von HIT auf Leistungsparameter und physiologische Marker und evaluieren die Möglichkeiten und Wirkungen eines Transfers von HIT auf die Anwendung für Patienten.

## **Arbeitshypothesen**

### **Akutwirkungen HIT – SIT - DT**

Trotz unterschiedlich anteiliger Nutzung der Muskelfasern bei Dauer- und Intervalltraining werden die physiologischen Reaktionen zwischen den Trainingsprotokollen mit gleicher mittlerer Intensität keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Durch die unterschiedlichen AMP-Konzentrationen werden auch signifikante Unterschiede in der Ammoniakkonzentration  $[NH_3]$  im venösen Blut auftreten.

Die untersuchten Trainingsprotokolle bewirken eine unterschiedliche ANP-Ausschüttung.

### **Longitudinale Trainingsintervention HIT**

Das HIHVT induziert eine vermehrte Expression der MHC/ $\beta$ , bei gleichzeitiger Reduktion der schnellen MHC Isoformen.

Eine Verschiebung in Richtung der MHC I/ $\beta$  Expressionen ist durch einen Anstieg von Markern des oxidativen Stoffwechsels begleitet.

Die muskulären Anpassungen gehen mit einer Reduzierung der glykolytischen Marker einher und treiben damit eine vollständige fast-to-slow Muskelfaserumwandlung voran.

### **Longitudinale Trainingsintervention mit cLVAD-Patienten**

Während gesteigerter körperlicher Aktivität wird eine Pulsalität des Blutflusses durch das Einsetzen des natürlichen Herzschlags bei Patienten mit cLVAD ausgelöst.

Eine Trainingsintervention mit Dauer- und intermittierendem Training bewirkt eine Verbesserung der Leistung im Stufentest bei cLVAD-Patienten.

cLVAD-Patienten können ein Training bei einer ausreichend intensiven Belastung, um eine Pulsalität während des Trainings zu erreichen, tolerieren und durchführen.

### **Methoden**

Die wichtigsten Methoden und vor allem die Konzeption der Testmaßnahmen des Intervall- und Dauertrainings werden im Folgenden kurz dargestellt. Die exakten Mess- und Gerätemethodiken können aus den anliegenden Journalartikeln entnommen werden. Alle Studienmaßnahmen wurden im Vorfeld durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt. Bei allen Studien wurden die Probanden oder Patienten im Vorfeld aufgeklärt und gaben ihr schriftliches, freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Alle Studien wurden vor Beginn positiv von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bewertet.

Außer der Studie, an der Patienten mit cLVAD teilnahmen, wurden alle Probanden angehalten, während der Studie auf eine Veränderung ihrer standardmäßigen Ernährungsgewohnheiten und insbesondere auf kohlenhydratarme Diäten zu verzichten. Alle Laboruntersuchungen und -tests, sowie Intervall- und Dauertrainings fanden unter Aufsicht im Belastungslabor auf einem Lode Excalibur Fahrradergometer (Groningen, Niederlande) statt. Zur Feststellung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) und der maximalen Leistung ( $P_{max}$ ) wurden zu Beginn jeweils ein Stufentest mit einer Anfangsleistung von 100W und einer Steigerung von 16,7W pro Minute durchgeführt. Spirometrische Daten wurden während Test- und Trainingsmessungen kontinuierlich breath-by-breath erfasst. Zur Messung der Laktatkonzentration wurden nach der ersten 100W-Stufe und im Folgenden in 50W-Schritten 20 $\mu$ l Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen abgenommen.

Für die Untersuchung der Akutwirkungen wurden ein Dauertraining (DT, 50%  $P_{max}$ ), ein hochintensives Intervalltraining (HIT, 100%  $P_{max}$  Intervalle) mit 30s Intervall- und 30s Pausenlänge und ein Sprintintervalltraining (SIT, 250%  $P_{max}$  Intervalle minus 40W; 40W wurden subtrahiert, um die relative, mittlere Leistung über die Zeit bei 50%  $P_{max}$  zu behalten) mit 6s Intervall- und 24s Pausenlänge von allen Probanden in zufälliger Reihenfolge absolviert. Die relativen, mittleren Intensitäten der drei Trainingsformen wurden während der Intervall- und Dauertrainingsphasen inklusive der Auf- und Abwärmphasen auf 50%  $P_{max}$  reguliert. Zu definierten Zeitpunkten (5min, 17min, 22min, 37min, 52min, 62min, 72min, 82min) wurde während DT, HIT und SIT venöses Blut aus

der Armbeuge bei den Probanden entnommen. Zur Antikoagulation wurde das Blut mit EDTA oder Natrium-Heparin vermischt. Die Blutproben zur Bestimmung der Fettmetabolite wurden nach der Gewinnung zeitnah zentrifugiert, aliquotiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren. Blutproben für die Bestimmung von Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) wurden bei  $4^{\circ}\text{C}$  zentrifugiert und anschließend sofort analysiert. Blutproben zur Hämatokrit-Bestimmung wurden direkt bei Raumtemperatur zentrifugiert und sofort im Anschluss ausgewertet.

Für die prospektive Interventionsstudie wurden acht gesunde, männliche Probanden rekrutiert ( $\text{HFmax}$ ,  $183 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ ; Gewicht,  $77.7 \pm 1.7 \text{ kg}$ , Alter,  $26.8 \pm 2.1$  Jahre;  $P_{\text{peak}}$   $308 \pm 24 \text{ W}$ ;  $P_{\text{peakrel}}$ ,  $4.0 \pm 0.3 \text{ W/kg}$ ). Alle Probanden wurden vor Aufnahme in die Studie auf ihre Blutgerinnungsfähigkeit getestet, um Komplikationen (z.B. starke Einblutung in die Muskulatur) in Verbindung mit den geplanten Muskelbiopsien zu vermeiden.

Die Intervalltrainings auf dem Fahrradergometer enthielten eine Aufwärmphase (12min), eine Intervallphase von 45 min mit 90 Intervallen à 6s mit 250%  $P_{\text{max}}$  mit 24 s aktive Pause (10W) und eine cool-down Phase (5min). Die Probanden wurden angehalten, Intervalle sowie aktive Pausen mit einer Trittfrequenz zwischen 70 – 90  $\text{min}^{-1}$  zu absolvieren. Das Training bestand aus zwei Blöcken à 9 Einheiten. Pro Woche waren 3 Trainingseinheiten zu absolvieren, was zu einer Trainingsphase von je 3 Wochen führte. Vor dem ersten Trainingsblock (Baseline 0 Tage, BSL), nach Abschluss des ersten (Intermediate, 21 Tage, INT) und nach Abschluss des zweiten (Endpoint, 42 Tage, END) Trainingsblocks, wurden die angesetzten Testuntersuchungen durchgeführt. Es wurde jeweils ein Stufentest (ST), ein Dauertest mit 80%  $P_{\text{max}}$  (DT80), ein Dauertest mit 65%  $P_{\text{max}}$  (DT65) und ein Wingate-Test (WT) durchgeführt. Um die Pause zwischen den Trainingsblöcken nicht zu groß werden zu lassen, wurde bei den Zwischentests kein DT65 absolviert. Zusätzlich wurden bei der zweiten, der achten und der siebzehnten Trainingseinheit Daten mit Spirometrie und HF-Monitor erhoben.

Während des Wingate-Tests (WT), gleichmäßigen Endurance (Ausdauer) Test mit 65% der  $P_{\text{max}}$  (ET65), Endurance Test mit 80% der  $P_{\text{max}}$  ET80 und ausgewählten Trainingssessions, wurde venöses Blut aus der Armbeuge der Probanden entnommen. Die entsprechenden Abnahmezeitpunkte wurden im Vorfeld im Studienprotokoll festgelegt. Aus den Blutproben wurden [Tri], [fGly], [tGly], [FFs], pH und [ $\text{NH}_3$ ] ermittelt. Venöses Blut wurde mit einem Antikoagulat vermengt, zentrifugiert und eingefroren oder direkt im Anschluss zur Messung der entsprechenden Marker ( $\text{NH}_3$ ) vorbereitet. Während allen Testungen wurden kapilläre Blutproben aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Bestimmung der Laktatkonzentration [Lak] entnommen und mit einem Biosen S line Analysegerät (EKF Diagnostics, Barleben, Germany) analysiert.

Muskelbiopsien wurden nach einer lokalen Anästhesie aus dem linken musculus vastus lateralis entnommen. Die Muskelproben wurden sofort in flüssigem Stickstoff schockgefrostet und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur weiteren Analyse gelagert.

Für die Pilotstudie zur Trainierbarkeit von cflVAD-Patienten inkludierten wir drei Patienten und einen Kontrollpatienten. Während der Stufentests auf einem stationären Fahrradergometer (ES 100, Ergoline, Bitz, Germany) und einem Laufbandergometer (Mercury Med, HP Cosmos, Nussdorf-Traunstein, Germany) wurden beat-to-beat Fingerpulsdrücke mit der Photoplethysmographiemethode (Finometer-midi/EKG Modul, Finapres Medical Systems,

Niederlande) Gefäß-Doppler-Untersuchungen zur Bestimmung des Blutflusses durchgeführt. Kapilläre Blutproben aus dem hyperämisierten Ohrläppchen wurden zur Bestimmung der [Lak] genutzt. Spirometrische Daten wurden breath-by-breath mit einem MS-CPX-System (Carefusion, San Diego, USA) aufgenommen. Die tägliche, körperliche Aktivität wurde mit triaxialen Bewegungssensoren (Sensewear, Body Media) registriert. Das Trainingsprogramm beinhaltete eine Trainingsphase über 2 Monate mit gleichmäßigem Radtraining, sowie intervallartigem, intensiverem Gehtraining. Die Patienten mit wenig Pulsalität trainierten bei einer ausreichend hohen Belastung, um eine Aortenklappenöffnung und -schließung während der Systole sicherzustellen. Die Aortenklappenschließung wurde als Inzision in der Pulswellenkurve des Fingerblutdrucks definiert. Die Patienten wurden mit einem stationären Heimfahrradergometer ausgestattet und die ersten Trainingseinheiten wurden von einem Sportwissenschaftler angeleitet.

### **Akutwirkungen von HIT, SIT und CT**

Während SIT betrug die HF durchschnittlich  $157 \text{ min}^{-1}$ . HF während SIT war tendenziell höher ( $p=0,051$ ) als während DT ( $146 \pm 5,3 \text{ min}^{-1}$ ). Während HIT war die HF  $151 \text{ min}^{-1} (\pm 3,5)$  und zeigte keine signifikanten Unterschiede zu SIT oder CT.  $\text{VO}_2$  und  $\text{VCO}_2$  zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Trainingsformen. Die  $\text{VO}_2$  betrug durchschnittlich  $2,7 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} (\pm 0,12)$  während des CT,  $2,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} (\pm 0,29)$  während des SIT und  $2,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} (\pm 0,13)$  während des HIT. Die Spitzenwerte  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  erreichten während der Trainingseinheiten nicht die  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  aus dem Stufentest. Der respiratorische Quotient (RQ) zeigte keine signifikanten Unterschiede in allen drei Trainingsprotokollen von Beginn bis zum Ende der Intervall-/Trainingsphase. Der RQ nahm über die Zeit aller absolvierten Trainingseinheiten signifikant ab ( $p < 0,01$ ).

Die durchschnittlichen Konzentrationen der freien Fettsäuren [FFA] zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trainings. Im CT war die [FFA] (CT,  $0,50 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} (\pm 0,13)$ ; SIT,  $0,27 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} (\pm 0,05)$ ; HIT,  $0,29 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} (\pm 0,07)$ ) tendenziell höher im Vergleich zu HIT und SIT. Die Konzentrationen für Glycerin [GLY] zeigten keine signifikanten Unterschiede während der unterschiedlichen Trainingsprotokolle. Auch die Ammoniakkonzentrationen [ $\text{NH}_3$ ] zeigten keinen generellen, signifikanten Unterschied zwischen den Protokollen. Zu einzelnen Zeitpunkten zum Ende der Belastungsphase und bis zum Ende des Cooldowns (CD), zeigten die Werte während HIT einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ) zu SIT und CT. Der mittlere Unterschied für [ $\text{NH}_3$ ] von HIT zu SIT während des CD betrug  $\Delta = 23,3$  (CI [5,92; 52,49]) und  $\Delta = 30,0$  ([6,59; 66,64]) von HIT zu CT. Zum Abbruchzeitpunkt war der Unterschied von HIT zu SIT  $\Delta = 19,3$  (CI [0,51; 39,05]) und  $\Delta = 12,9$  ([9,61; 35,49]) von HIT zu CT.

$\Delta \text{mr-proANP}$  unterschied sich signifikant zwischen SIT ( $25,5 \pm 7,8 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ), HIT ( $22,5 \pm 4,5 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) und CE ( $17,8 \pm 2,0 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) mit  $p = 0,048$ . Die Differenzen zwischen maximalen Herzfrequenzen (HIT  $160 \pm 5,1 \text{ min}^{-1}$ ; SIT  $163,1 \pm 3,0 \text{ min}^{-1}$ ; CE  $157,1 \pm 5,7 \text{ min}^{-1}$ ) waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,58$ ). Die  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  betrug  $3,2 \pm 0,2 \text{ ml} \cdot \text{kgBW}^{-1}$  während HIT,  $3,1 \pm 0,2 \text{ ml} \cdot \text{kgBW}^{-1}$  während SIT und  $3,1 \pm 0,1 \text{ ml} \cdot \text{kgBW}^{-1}$  während des Dauertrainings. Diese Unterschiede erwiesen sich statistisch als nicht signifikant. Es gab eine signifikante, positive Korrelation zwischen  $\Delta \text{lac}$  und  $\Delta \text{mr-proANP}$  ( $R = 0,654$ ;  $p = 0,003$ ), sowie eine signifikant negative Korrelation von  $\Delta \text{mr-proANP}$  mit  $\Delta \text{K}^+$  ( $R = -0,471$ ;  $p = 0,048$ ).

### **Longitudinale Trainingsintervention mit HVHIT**

Die Probanden verbesserten ihre Fahrtzeit im ET65 um 64% und um 86% im ET80 im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die Unterschiede der Verbesserungen zwischen ET65 und ET80 waren nicht signifikant unterschiedlich. Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ), die maximale

Kohlendioxidabgabe ( $VCO_{2peak}$ ) und RQ zeigten während beider ETs keine signifikanten Veränderungen. Während der Stufentests (IT) erreichten die Probanden eine Maximalleistung  $P_{max}$  von 308W bei BSL, 320 W bei INT und 327W bei den END Testungen. Mit Steigerungen von 4,4% zu INT und 6,9% zu END sind die Verbesserungen zu den BSL Tests signifikant unterschiedlich. Die  $VO_{2peak}$  wurde in den INT leicht, aber nicht signifikant erhöht.

Für [Lak], [FFA] und [Glu] wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testzeitpunkten im ET65 und ET80 gefunden. Der Hämatokrit wurde zu INT um 2,8% und zu END um 2,2% signifikant verringert. Verglichen mit BSL, wurde der prozentuale Anteil der MHC/ $\beta$  mRNA signifikant verringert, gleichzeitig wurde der Anteil an MHCIIa mRNA signifikant erhöht. Die Anteile an MHCII d/x wurden nicht verändert.

Die mRNA Expressionen von PGC-1 $\alpha$  wurde, verglichen mit BSL bei den Testungen nach dem ersten Trainingsblock INT, nicht signifikant verändert, nach dem zweiten Trainingsblock END konnte eine signifikante Reduzierung der Expressionen festgestellt werden. Die mRNA Expression der Citratsynthase (CS) war bei END signifikant geringer im Vergleich zur ersten Trainingstestung. Die Expressionen von Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (HADH), Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) und Superoxiddismutase 2 (SOD2) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testungen.

### **Longitudinale Trainingsintervention cflVAD-Patienten**

Der Pulsdruck  $\Delta PP$  stieg während der Stufentests im Vergleich zum Ruhewert bei allen Patienten signifikant ( $p < 0,05$ ) an. Die Belastung, an der die Pulsalität auftrat, wies keine signifikante Korrelation zur  $O_2$ -Aufnahme, Laktatkinetik oder Herzfrequenz auf. Die mittlere Intensität für das Dauertraining lag bei  $54 \pm 12$  W und  $76 \pm 5\%$   $VO_{2peak}$ . Die mittlere Geschwindigkeit für das Gehtraining betrug  $4,0 \pm 0,8$  m/s und  $74 \pm 4\%$   $VO_{2peak}$ .

Alle Patienten absolvierten das komplette 8-wöchige Trainingsprogramm. Die maximale Stufentestleistung war tendenziell höher nach der Trainingsintervention (pre:  $1,18 \pm 0,30$ , post:  $1,36 \pm 0,35$  W/kg;  $P = 0,07$ ), jedoch wurde die maximale Sauerstoffaufnahme nicht signifikant verändert (pre:  $14,8 \pm 4,5$ , post:  $15,1 \pm 3,3$  mL/min/kg;  $P = 0,80$ ). Die arterielle Wanddicke wurde mit pre  $1,10 \pm 0,12$  mm zu post Intervention  $1,15 \pm 0,21$  mm nicht signifikant verändert.

## **Diskussion**

### **Akutwirkung von HIT, SIT und CT**

Im Vergleich der Intervalltrainings und dem Dauertraining konnten wir zeigen, dass bei gleicher mittlerer Intensität über die Zeit eine Veränderung des Arbeits-Pausen-Verhältnisses und eine Veränderung der absoluten Leistungen die metabolischen Reaktionen in der Energiebereitstellung nicht verändern. Anhand der nicht signifikant unterschiedlichen Marker RQ,  $RQ_{slope}$ , [Gly] und [FFA] konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des Fettstoffwechsels vergleichbar ist. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Gosselin et al. und Goto et al.<sup>9,10</sup> Erstere diskutieren, dass durch eine Veränderung des Arbeits-Pausen-Verhältnis während Intervalltraining eine Veränderung der durchschnittlichen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2mean}$ ) auftritt. Jedoch veränderten Gosselin et al. die durchschnittliche Arbeitsleistung sowie die absolute Länge ihrer Intervalltrainingsprotokolle. Diese Faktoren könnten für die Veränderungen der  $VO_2$  verantwortlich sein. In unserer Studie wurden die Gesamtlänge und die mittlere Intensität, trotz der Veränderung des Arbeits-Pausen-Verhältnisses der

verschiedenen Trainingssessions, gleich belassen. Goto et al. erklären, dass in ihrer Studie die verschiedenen Intervallprotokolle zu unterschiedlicher  $VO_2$ , HF und Lipolyse führen. Auch hier werden aber verschiedene mittlere Intensitäten und unterschiedlich lange Trainingssessions miteinander verglichen. Diese Unterschiede treten in unserer Studie nicht auf. Daher schlussfolgern wir, dass die mittlere Intensität und die Dauer der körperlichen Arbeit auch bei supramaximalen Intensitäten die entscheidenden Faktoren für die Aktivierung des Fettstoffwechsels, die Höhe der  $VO_{2mean}$  und die HF sind. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien mit submaximalen und maximalen Intensitäten überein.<sup>8,37</sup>

Die Unterschiede in  $[\Delta\text{mr-proANP}]$  zwischen den Trainingsprotokollen waren statistisch signifikant. Aufgrund der gleichen mittleren Leistungen zwischen den Trainingsprotokollen, kann die mittlere Leistung kein Grund für diesen Unterschied sein. Einige Studien zeigten einen Zusammenhang von Leistung und ANP-Ausschüttung während körperlicher Aktivität.<sup>31,32,38</sup> Der Mechanismus zur Ausschüttung von ANP beruht auf der mechanischen Belastung des Herzens durch eine Volumenänderung bedingt durch die gesteigerte körperliche Aktivität. Dieser mechanische Stress und der atriale Druck im Herzen fördern die ANP-Ausschüttung. Dieser Vorgang ist im Intervalltraining in jedem Intervall-Erholungszyklus gegeben. Dies könnte ein Grund für die erhöhte ANP-Ausschüttung in den Intervalltrainings gegenüber dem kontinuierlichen Training sein. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine Erhöhung der ANP-Konzentration eine gesteigerte Aktivierung der Lipolyse bewirkt.<sup>39,40</sup>

Diesen vergleichbaren Verlauf bei den unterschiedlichen Trainingsformen konnten wir auch in Bezug auf  $[\text{NH}_3]$  beobachten. Bis zur Hälfte der Trainingssessions nimmt  $[\text{NH}_3]$  einen linearen Verlauf, der zwischen den verschiedenen Trainingsprotokollen statistisch nicht signifikant unterschiedlich ist. Dies führt zu der These, dass die Quellen des  $[\text{NH}_3]$  in allen drei untersuchten Trainings vergleichbar sind. Dies steht mit der aktuellen Literatur zu  $[\text{NH}_3]$  während körperlicher Belastung im Widerspruch. Es wird angenommen, dass während kurzer, anstrengender Arbeit  $[\text{NH}_3]$  in erster Linie aus der Desaminierung von Adenosinmonophosphat (AMP) entsteht.<sup>41</sup> Während längerer, moderater Belastungen hingegen wird eine vornehmliche Rolle dem Abbau Aminosäuren zugeschrieben.<sup>42-44</sup> Zusätzlich trägt der Abbau von Aspartat aus dem Aspartatzyklus zur Erhöhung von  $[\text{NH}_3]$  bei. Um die Quellen und somit die exakte Herkunft der  $[\text{NH}_3]$  zu quantifizieren, fehlen in dieser Studie entsprechende Marker und Messwerte. Daher ist hier keine abschließende Beurteilung der genauen Anteile der diversen Stoffwechselwege möglich. Der lineare Anstieg im Verlauf der Trainingssessions lässt jedoch eine vermehrte Beteiligung des Abbaus von Aminosäuren vermuten, wie sie bei zunehmendem Fettstoffwechsel zu finden sind.<sup>45</sup> Sollte jedoch bei einer dieser Trainingsformen eine vermehrte Desaminierung von AMP auftreten, wäre dies ein interessanter Faktor in Bezug auf die Verbesserung der Ausdauerfähigkeit. Verbesserungen der oxidativen Kapazität werden auf zellulärer Ebene über den Koaktivator PGC-1alpha reguliert.<sup>46</sup> PGC-1alpha stimuliert die mitochondriale Biogenese, sowie eine Veränderung der Muskelfasern hin zu Fasern mit erhöhter oxidativer Kapazität.<sup>47,48</sup> Durch eine Erhöhung des Verhältnisses vom AMP zu ATP wird die AMPK-Aktivität gesteigert. Dies hat einen Anstieg der Aktivität von PGC-1alpha zur Folge.<sup>18,49</sup> Ob PGC-1alpha eine Verschiebung der Muskelfasern hin zu Fasern mit erhöhter oxidativer Kapazität oder eine Veränderung der Energiebereitstellung in Folge von HIT mit hohem Volumen (HIHVT, high intensity high volume training) auftritt, wurde nach Abschluss des Trainingsvergleichs in der longitudinalen Studie erörtert.

## Longitudinale Trainingsintervention mit HIHVT

Die Ergebnisse zeigen hier nach dem 2-monatigen HIHVT ein Rückgang der PGC-1 $\alpha$  Expressionen auf mRNA-Ebene. Zudem wurden signifikant mehr MHCII und eine signifikante Verringerung der MHC I/ $\beta$  mRNA-Expressionen gefunden. Die höhere Nutzung der schnellen Fasern während der Intervalle im Vergleich zum Dauertraining zeigt sich damit auch bei den Veränderungen der Muskelfasern. Die Expressionen der Marker des oxidativen Stoffwechsels waren nicht signifikant verändert, zeigten jedoch einen Trend zu einer verringerten Expression und damit konnten wir keine Erhöhung der oxidativen Marker und Fasern wie bei Linossier et al.<sup>16</sup> bestätigen. Trotzdem wurde die Ausdauerleistung in ET65 und ET80 signifikant gesteigert. Auch die Leistung im ST wurde signifikant erhöht. Betrachtet man die Leistungsfortschritte, sind die nicht veränderten Marker des oxidativen Stoffwechsels erstmal überraschend. Vor allem die  $VO_{2peak}$  gilt gemeinhin als der wichtigste und einflussreichste Faktor in Bezug auf die Ausdauerleistung. Die Gründe für die Leistungsverbesserungen in dieser Studie müssen jedoch anderer Natur sein. Dies zeigte auch eine Zusammenfassung der Studien und Trainingsinterventionen, die von unserer Forschergruppe um Prof. Maassen durchgeführt wurden. In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse von 121 Studienteilnehmern verglichen. Hier wurden sieben verschiedene Intervalltrainingsprotokolle und zwei Gruppen mit gleichmäßigem Dauertraining (CT) analysiert.<sup>50</sup> Die Ergebnisse zeigten, dass die Verbesserungen des CT bei ca. 28% und nach HVHIT bei ca. 50% liegen.

In der aeroben Energiebereitstellung konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. RER waren in den Ausdauertests ET65/ET80 nicht signifikant verändert. Auch Änderungen in [FFA] und [GLY] als Metabolite des Energiestoffwechsels waren nicht signifikant. Dies spricht dafür, dass keine signifikante Veränderung des aeroben Stoffwechsels stattfand. Mit einer Laufzeit von neun Wochen inklusive der Testungen könnte der Zeitraum zur Anpassung des Energiestoffwechsels zu kurz gewesen sein, trotzdem wurde die Ausdauerkapazität signifikant erhöht.

Ein Grund für die Leistungsverbesserungen kann eine Zunahme des Blutvolumens sein. Die Probanden hatten in unserer Studie einen signifikant verringerten Hämatokritwert. Dieser verringerte sich signifikant von BSL zu INT, sowie von INT zu END. Dies zeigt eine Erhöhung des Plasmavolumens an. Eine Erhöhung des Blutvolumens durch Ausdauertraining ist auch in der Literatur gut belegt.<sup>51-53</sup> Bei dem vorliegenden Zeitverlauf und der Höhe der Anpassung ist auch eine Erhöhung des Blutvolumens wahrscheinlich. Durch die verringerte Viskosität des Blutes wird die Perfusion des Gewebes verbessert und damit die Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff erhöht. Ein erhöhtes Blutvolumen kann das Schlagvolumen des Herzens erhöhen und damit eine verbesserte Ausdauerleistung begründen.<sup>54</sup>

Ein weiterer Grund für die Leistungssteigerung, vor allem in der Dauerleistung, kann auch die zunehmende Stufentestleistung sein. Die absolute Maximalleistung wurde gesteigert. Damit war die Leistung im Dauertest durch die gleichbleibende absolute Last gleich und diese konnte durch geringere Beanspruchung über einen signifikant längeren Zeitraum aufrechterhalten werden.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass der RQ, die Sauerstoffaufnahme, die HF, und damit auch die Aktivierung des Fettstoffwechsels keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Trainingsprotokollen aufweisen. Die absolute Intensität, die Intervalllänge und die Pausenlänge zeigen keinen Einfluss auf die relativen Anteile der verwendeten Energieressourcen, sondern die Hauptfaktoren sind relative Intensität und Dauer der Belastung. Die Quellen von NH<sub>3</sub> zwischen den

Trainingsprotokollen scheinen vergleichbar zu sein. Hier sind jedoch weitere Studienergebnisse mit entsprechenden Messwerten (Adenosinmonophosphat (AMP), Inosinmonophosphat (IMP), Alanin, Glutamat) nötig, um genauere Aussagen über die exakte Herkunft des NH<sub>3</sub> treffen zu können.

Das HIHVT über sechs Wochen führte zu einer erhöhten MHCIIa, bei gleichzeitig verringerter MHCIIβ Expression auf mRNA-Ebene. Auch zeigte sich ein Trend zu einer geringeren muskulären oxidativen Kapazität. Die glykolytischen Marker zeigten jedoch keine signifikanten Änderungen. Auf mRNA-Level konnten wir signifikante Änderungen von langsamen Typ-I zu schnelleren Typ-IIa Fasern bestätigen. Die Sprint- wurde im Gegensatz zur Ausdauerfähigkeit jedoch weder signifikant erhöht noch signifikant verringert; wie oft bei zunehmender Ausdauerfähigkeit vermutet wird. Auch die VO<sub>2peak</sub> als essenzieller Marker für die Ausdauerfähigkeit wurden nicht signifikant verändert. Als Grund für die verbesserte Ausdauerfähigkeit ist die Erhöhung des Blut-/Plasmavolumens anzuführen. Ob dies alleine die Verbesserungen erklären kann, kann anhand dieser Studie nicht abschließend geklärt werden.

### **Longitudinale Trainingsintervention cfLVAD-Patienten**

Mit der Studie zur Trainingsintervention bei cfLVAD-Patienten konnte gezeigt werden, dass bei ausreichend hoher körperlicher Aktivität eine Pulsalität bei mit cfLVAD versorgten Patienten entsteht. Dies trifft auch auf Patienten mit sehr niedriger Pulsalität in Ruhe zu. So konnten alle Patienten mit einer Trainingsintensität agieren, bei der eine AV-Öffnung auftrat. Dass dies ein wichtiges Merkmal zur Verminderung von AV-Insuffizienz durch körperliches Training ist, konnte bereits gezeigt werden.<sup>36</sup>

Die Machbarkeit der Steuerung von Training an Hand der Pulsalität scheint möglich und vor dem Hintergrund der Unterstützung des vaskulären Muskelzellwachstum und der Funktion der arteriellen Barorezeptoren<sup>35</sup> vorteilhaft. In einem Review von Compostella et al.<sup>55</sup> wird als einzige Möglichkeit zur Messung des ΔPP eine Doppler-Flussmessung angegeben. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass dies auch mit einem Fingerpulsdruckmessgerät möglich ist. Zudem wurde das intermittierende, intensivere Training besser von den Patienten toleriert als das gleichmäßige Dauertraining bei geringerer absoluter Leistung.

### **Zusammenfassung**

Betrachtet man abschließend die durchgeführten Studien und die gewonnenen Ergebnisse, können wir festhalten, dass in folgenden Punkten der Wissenstand zu hochintensivem Intervalltraining in der Fachliteratur ergänzt und erweitert wurde:

- Die mittlere Intensität und die Dauer der körperlichen Arbeit sind die entscheidenden Faktoren für die Aktivierung des Fettstoffwechsels. Unterschiedliche Intervall-Pausen-Verhältnisse führen nicht zu signifikanten Unterschieden in der relativen Verteilung der CHO-/Lipid-Anteile an der Energiegewinnung.
- Der Anstieg der Ammoniak-Konzentrationen lässt vermuten, dass bei den untersuchten Trainingsprotokollen die Quellen des Ammoniaks vergleichbar sind.
- Die ANP-Ausschüttung ist zwischen Intervall- und Dauertraining unterschiedlich. Dies kann eine Anwendungsempfehlung von Intervalltraining für Patienten mit Risikofaktoren im Bereich Gefäßsteifigkeit und Diabetes implizieren.
- Eine Anwendung von intervallartigem Training bei Patienten mit cfLVAD erscheint möglich.

- Intervalltraining scheint geeignet, um Patienten mit cfLVAD in einem Intensitätsbereich, bei welchem eine Pulsalität auftritt, trainieren zu lassen.
- Eine Muskelfaserveränderung nach achtwöchigem intensivem Intervalltraining resultiert in einer Verschiebung auf mRNA-Ebene von MHC 1/β zu MHCIIa.
- Eine entsprechende Veränderung in den gemessenen Markern des glykolytischen Stoffwechsels konnte nicht festgestellt werden.
- Eine Veränderung der aeroben Energiebereitstellung nach dem HVHIT konnte nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass im Gegensatz zu Goto et al. und Gosselin et al.<sup>9,10</sup> keine Unterschiede in der Energiebereitstellung während Intervall- und Dauertraining bestehen. Entscheidender Unterschied zu Gosselin et al. und Goto et al. ist, dass bei unseren Trainings die gleiche mittlere Leistung und die gleiche Trainingszeit vorlag. Im Kontext der vorgestellten Ergebnisse, vor allem auch mit Blick auf die von Wittke et al.<sup>50</sup> durchgeführte Metanalyse aller durchgeführten Trainingsinterventionen, lässt sich in Bezug auf die Entwicklung der Ausdauerkapazität, der Fähigkeit zu wiederholten Sprints und der maximalen Leistung im Stufentest eine Überlegenheit des HVHIT gegenüber Dauertraining feststellen. Trotz der verbesserten Ausdauer, wird auch die Sprintfähigkeit nicht reduziert. Somit ist die praktische Anwendung vor allem für Ballsportarten und alle Sportarten mit wiederkehrenden, intensiven Belastungen gegeben. Die Ergebnisse der mRNA-Expressionen passen zu den Ergebnissen der Leistungsparameter. Zudem finden diverse HIT-Protokolle verstärkt ihren Weg in Prävention und Rehabilitation. Dies liegt vor allem an der hohen Effizienz und geringen zeitlichen Ansprüchen der HIT Trainingsformen. Unsere Ergebnisse zeigten Verbesserungen in der Maximalleistung, eine Erhöhung des Blutvolumens und vermehrte MHCIIa-Expressionen. Jedoch vermuten wir weiterhin eine Beteiligung, z.B. der antioxidativen Kapazität oder eine verringerte Ermüdbarkeit der Muskelinnervation. Auch cfLVAD Patienten konnten wir mit intervallartigem Training belasten und eine, wenn auch nicht signifikante, Leistungssteigerung erzielen. Das Primärziel, die Patienten bei einer entsprechenden Pulsalität trainieren zu lassen, konnte erreicht werden. Hier müssen in der Zukunft weitere, größere Studien folgen, um Trainingseffekte und Praktikabilität besser bewerten zu können. Hier kommen eine Erhöhung der antioxidativen Kapazität, eine bessere Ausdauerleistungsfähigkeit der FT-Fasern (vor allem IIa), eine verbesserte muskuläre Innervation und eine verbesserte Effizienz in Frage. In Bezug auf die antioxidative Kapazität konnten wir bei der mRNA der SOD2 keine Veränderungen feststellen. Durch die Vielzahl an weiteren oxidativen Markern, ist trotzdem eine verbesserte antioxidative Kapazität nicht vollends auszuschließen. Eine Erhöhung der Effizienz, d.h. ein verringerter Energiebedarf bei gleicher absoluter Leistung, konnte in bisher allerdings nicht veröffentlichten Daten aus unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden. Genauso wie bei der vermehrten Rekrutierung von FT-Fasern bei niedrigeren Ausdauerbelastungen können in dieser Studie keine relevanten Messungen und damit Daten geliefert werden, die eine fundierte Aussage über diese möglichen Aspekte der Leistungssteigerungen zulassen.

## Literatur

1. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO<sub>2</sub>max. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(10):1327-1330. doi:10.1097/00005768-199610000-00018.
2. TABATA I, IRISAWA K, KOUZAKI M, NISHIMURA K, OGITA F, MIYACHI M. Metabolic profile of high intensity intermittent exercises. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29 (3)(March):390-395.
3. Maassen M, Frische M. Die Wirkung eines hochintensiven , intervallartigen Trainings auf die Leistungsfähigkeit bei Sprint-Dauerbelastung. *BiSP Jahrb.* 2004:141-148.
4. Frische M. De Wirkung eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf die Leistungs- und Regenerationsfähigkeit. 2010.
5. Burgomaster KA, Heigenhauser GJF, Gibala MJ, Kirsten A. Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. *J Appl Physiol.* 2006;(100):2041-2047. doi:10.1152/jappphysiol.01220.2005.
6. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol.* 2008;586(1):151-160. doi:10.1113/jphysiol.2007.142109.
7. Cochran AJR, Percival ME, Tricarico S, et al. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations. *Exp Physiol.* 2014;99(5):782-791. doi:10.1113/expphysiol.2013.077453.
8. Essen B, Hagenfeldt L, Kaijser L. Utilization of blood-borne and intramuscular substrates during continuous and intermittent exercise in man. *J Physiol.* 1977;265:489-506.
9. Goto K, Ishii N, Mizuno A, Takamatsu K. Enhancement of fat metabolism by repeated bouts of moderate endurance exercise. *J Appl Physiol.* 2007;102(6):2158-2164. doi:10.1152/jappphysiol.01302.2006.
10. Gosselin LE, Kozlowski KF, Devinney-Boymel L, Hambridge C. Metabolic response of different high-intensity aerobic interval exercise protocols. *J Strength Cond Res.* 2012;26(10):2866-2871.
11. Wood K, Olive B, LaValle K, Thompson H, Greer K, Astorino T. Dissimilar physiological and perceptual re- sponses between sprint interval training and high-intensity interval training. *J Strength Cond Res.* 2016;30(1):244-250.
12. Romijn J a, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol.* 2000;88(5):1707-1714.
13. Coyle EF. Very intense exercise-training is extremely potent and time efficient: a reminder. *J Appl Physiol.* 2005;98(6):1983-1984. doi:10.1152/jappphysiol.00215.2005.
14. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: Similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol.* 2006;575(3):901-911. doi:10.1113/jphysiol.2006.112094.
15. Harridge SDR. Plasticity of human skeletal muscle: Gene expression to in vivo function. *Exp Physiol.* 2007;92(5):783-797. doi:10.1113/expphysiol.2006.036525.
16. Linossier M, Denis C, Dormois D, et al. Applied Physiology Ergometric and metabolic

- adaptation to a S-s sprint training programme. *Eur J Appl Physiol*. 1993;408-414.
17. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky M a, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 $\alpha$  and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(6):R1303-R1310. doi:10.1152/ajpregu.00538.2010.
  18. Psilander N, Wang L, Westergren J, Tonkonogi M, Sahlin K. Mitochondrial gene expression in elite cyclists: Effects of high-intensity interval exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(3):597-606. doi:10.1007/s00421-010-1544-1.
  19. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2010;588(Pt 10):1779-1790. doi:10.1113/jphysiol.2010.188011.
  20. Wisloff U, Ellingson O, Kemi O. High-Intensity Interval Training to Maximize Cardiac Benefit... : Exercise and Sport Sciences Reviews. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009:139-146. doi:10.1097/JES.0b013e3181aa65fc.
  21. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(3):216-222. doi:10.1097/01.hjr.0000131677.96762.0c.
  22. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):253-271. doi:10.4093/dmj.2016.40.4.253.
  23. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942-961. doi:10.1111/obr.12317.
  24. Xu M, Huang Y, Xie L, et al. Diabetes and risk of arterial stiffness: A mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2016;65(6):1731-1740. doi:10.2337/db15-1533.
  25. Winer N, Sowers JR. Diabetes and arterial stiffening. *Adv Cardiol*. 2007;44:245-251. doi:10.1159/000096745.
  26. Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, et al. Exercise-Induced Secretion of Brain Natriuretic Peptide in Essential Hypertension and Normal Subjects. *Hypertens Res - Clin Exp*. 1995;18(2):159-166. doi:10.1291/hypres.18.159.
  27. Haufe S, Kaminski J, Utz W, et al. Differential response of the natriuretic peptide system to weight loss and exercise in overweight or obese patients. *J Hypertens*. 2015;33(7):1458-1464. doi:10.1097/HJH.0000000000000573.
  28. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4675-4679. doi:10.1172/JCI64526.
  29. Tordi N, Mourot L, Colin E, Regnard J. Intermittent versus constant aerobic exercise: Effects on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(4):801-809. doi:10.1007/s00421-009-1285-1.
  30. Peres D, Mourot L, Ménétrier A, et al. Intermittent versus constant aerobic exercise in middle-aged males: acute effects on arterial stiffness and factors influencing the changes. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(8):1625-1633. doi:10.1007/s00421-018-3893-0.

31. Schmidt W, Brabant G, Kröger C, Strauch S, Hilgendorf A. Atrial natriuretic peptide during and after maximal and submaximal exercise under normoxic and hypoxic conditions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;61(5-6):398-407. doi:10.1007/BF00236059.
32. Pan SS. Alterations of atrial natriuretic peptide in cardiomyocytes and plasma of rats after different intensity exercise. *Scand J Med Sci Sport*. 2008;18(3):346-353. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00684.x.
33. Patel AC, Dodson RB, Cornwell WK, et al. Dynamic Changes in Aortic Vascular Stiffness in Patients Bridged to Transplant With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *JACC Hear Fail*. 2017;5(6):449-459. doi:10.1016/j.jchf.2016.12.009.
34. Ambardekar A V., Hunter KS, Babu AN, Tudor RM, Dodson RB, Lindenfeld J. Changes in Aortic Wall Structure, Composition, and Stiffness with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Hear Fail*. 2015;8(5):944-952. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001955.
35. Purohit SN, Cornwell WK, Pal JD, Lindenfeld JA, Ambardekar A V. Living Without a Pulse: The Vascular Implications of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Hear Fail*. 2018;11(6):1-19. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004670.
36. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Ono M. Opening of aortic valve during exercise is key to preventing development of aortic insufficiency during ventricular assist device treatment. *ASAIO J*. 2015;61(5):514-519. doi:10.1097/MAT.0000000000000247.
37. Mäder U, Roth P, Furrer R, Brêchet JP, Boutellier U. Influence of continuous and discontinuous training protocols on subcutaneous adipose tissue and plasma substrates. *Int J Sports Med*. 2001;22(5):344-349. doi:10.1055/s-2001-15643.
38. Mandroukas K, Zakas A, Aggelopoulou N, Christoulas K, Abatzides G, Karamouzis M. Atrial natriuretic factor responses to submaximal and maximal exercise. *Br J Sports Med*. 1995;29(4):248-251.
39. Moro C, Crampes F, Sengenès C, et al. Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J*. 2004;18(7):908-910.
40. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3622-3628. doi:10.1210/jc.2004-1953.
41. Tullson PC, Terjung RL. Adenine Nucleotide Degradation in Striated Muscle. *Int J Sports Med*. 1990;11(2):S47-S55. doi:10.1007/BF00236059.
42. Wagenmakers AJM, Beckers EJ, Brouns F, et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1991;260(6):E883-890. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=SPH325883&site=ehost-live>.
43. Van Hall G, Saltin B, Van Der Vusse GJ, Soderlund K, Wagenmakers AJM. Deamination of amino acids as a source for ammonia production in human skeletal muscle during prolonged exercise. *J Physiol*. 1995;489(1):251-261. doi:10.1113/jphysiol.1995.sp021047.
44. Graham TE. Exercise-induced hyperammonemia: skeletal muscle ammonia metabolism and the peripheral and central effects. *Adv Exp Med Biol*. 1994;368:181-195.
45. Van Hall G, Saltin B, Wagenmakers AJM. Muscle protein degradation and amino acid

- metabolism during prolonged knee-extensor exercise in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(5):557-567. doi:10.1042/CS19980422.
46. Qaisar R, Bhaskaran S, Van Remmen H. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. *Free Radic Biol Med*. 2016;98:56-67. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.025.
  47. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*. 2003;24(1):78-90. doi:10.1210/er.2002-0012.
  48. Arany Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(5):426-434. doi:10.1016/j.pestbp.2011.02.012. Investigations.
  49. Kristensen DE, Albers PH, Prats C, Baba O, Birk JB, Wojtaszewski JFP. Human muscle fibre type-specific regulation of AMPK and downstream targets by exercise. *J Physiol*. 2015;593(8):2053-2069. doi:10.1113/jphysiol.2014.283267.
  50. Wittke TC, Eigendorf J, Finkel A, et al. Effectivity of high intensity volume training (HVHIT) vs. continuous training (CT)? In: *Conference: 24th Annual Congress of the European College of Sport Science At: Holiday Inn Prague Congress Centre (Prague - Czech Republic)*. ; 2019:453.
  51. Schmidt W, Maassen N, Trost F, Böning D. Training induced effects on blood volume, erythrocyte turnover and haemoglobin oxygen binding properties. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(4):490-498. doi:10.1007/BF00417998.
  52. Fellmann N. Hormonal and Plasma Volume Alterations Following Endurance Exercise: A Brief Review. *Sport Med*. 1992;13(1):37-49. doi:10.2165/00007256-199213010-00004.
  53. Convertino VA. Blood volume : its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23:1338-1348. doi:10.1249/00005768-199112000-00004.
  54. Grant SM, Green HJ, Philips SM, Sutton JR. Effects of acute expansion of plasma volume on cardiovascular and thermal function during prolonged exercise. / Effet de l'augmentation du volume plasmatique sur les fonctions thermiques et cardiovasculaires lors d'un exercice prolongé. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;76(4):356-362. <http://articles.sirc.ca/search.cfm?id=449204%5Cnhttp://ezproxy.library.yorku.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=SPH449204&site=ehost-live%5Cnhttp://link.springer.de>.
  55. Compostella L, Russo N, Setzu T, et al. A practical review for cardiac rehabilitation professionals of continuous-flow left ventricular assist devices: Historical and current perspectives. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(5):301-311. doi:10.1097/HCR.0000000000000113.

## Artikel

1. [Eigendorf J, Maassen M, Apitius D, Maassen N. Energy Metabolism in Continuous , High-Intensity , and Sprint Interval Training Protocols With Matched Mean Intensity. \*J Strength Cond Res.\* 2019;Epub ahead:1–7.doi: 10.1519/JSC.0000000000003308](#)
2. [Eigendorf J, May M, Friedrich J, Engeli S, Maassen N, Gros G, et al. High intensity high volume interval training improves endurance performance and induces a nearly complete slow-to-fast fiber transformation on the mRNA level. \*Front Physiol.\* 2018;9\(MAY\). doi: 10.3389/fphys.2018.00601](#)
3. [Haufe S, Bara C, Eigendorf J, Chobanyan-Jürgens K, Rojas S V., Schmitto J, et al. Physical Activity Guided by Pulse Pressure in Patients with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: A Pilot Study. \*Circulation.\* 2017;135\(16\):1567–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026000](#)
4. Eigendorf J. Different mrproANP-Release In High Volume High Intensity Interval Exercise And Continuous Exercise Regimens With Matched Mean Intensity. Under Review.

# Different mrproANP-Release In High Volume High Intensity Interval Exercise And Continuous Exercise Regimens With Matched Mean Intensity

## Abstract

Prevalence and risk factors of arterial stiffness and diabetes can be improved through physical activity and exercise. Atrial natriuretic peptid (ANP) does impact vasodilation and lipid metabolism and thus is connected to both pathologies. To extend insights in ANP-release we measured mid regional-proANP (mr-proANP) in different exercise training protocols in rest and at cessation of exercise. We evaluated a high volume high intensity interval (HVHIT), high volume sprint interval training (HVSIT) and a continuous exercise (CE) regimen with matched mean intensity.

Subjects completed HVHIT (30s interval/30s pause), HVSIT (6s interval /24s pause) and continuous exercise (CE) over 45 min. An initial graded exercise test (GXT) to asses maximum power output (PmaxGXT). Intervals during HVHIT were set to 100% PmaxGXT, intervals during SIT were set to 250% PmaxGXT and load during CE was set to 50% PmaxGXT. HVHIT, HVSIT and CE sessions were initiated with a 10 min warm-up and concluded with a 10 min cool-down. Venous blood samples were drawn at rest and after cessation of exercise.

[ $\Delta$ mr-proANP] was significantly different ( $p=0.048$ ; RM ANOVA) between the three different exercise regimens. [ $\Delta$ mr-proANP] during CE was  $17.8 (\pm 2.0)$  pmol $\cdot$ l $^{-1}$ , during HVHIT  $22.5 (\pm 4.5)$  pmol $\cdot$ l $^{-1}$  and during SIT  $24.5 (\pm 7.8)$  pmol $\cdot$ l $^{-1}$ . [ $\Delta$ mr-proANP] was not correlated to absolute power during intervals, peak oxygen uptake or heartrate, but was significantly correlated to [ $\Delta$ lactate].

We conclude that high intensity exercise causes a higher ANP-release than CE. This can be caused by the recurrent shift from relaxing and stressing of the heart muscle, which is known to trigger ANP-release. Other factors are likely to contribute to ANP-release.

**Key words:** mrANP, high intensity training, interval exercise,

## **Introduction**

In recent years high-intensity interval (HIIT) exercise has been widely spread in athletic exercise training. HIT is known as a time efficient training regimen improving not only endurance performance or oxygen uptake but also arterial stiffening, lipid oxidation and insulin sensitivity. Due to these benefits HIT was started being transferred from exercise training into prevention and rehabilitation for patients especially in the field of cardiovascular disease and diabetes(1–7). An important marker and risk factor of cardiovascular disease amongst others (e.g. hyperglycemia, blood pressure, obesity, etc.) is arterial stiffening. Physical activity and exercise training has been shown to improve the prevalence and ameliorate the progression of arterial stiffening and metabolic derangements closely linked to vascular structure and function(7–10). Atrial natriuretic peptide (ANP) is a member of different natriuretic peptides secreted by the heart in response to pressure overload and myocardial stress. ANP is one of the vasodilating substances being increasingly released with rising physical work(11,12) Notably it also exerts metabolic action including lipolysis and lipid oxidation(13). When comparing HIT and continuous exercise (CE), HIT has comparable beneficial effects on improving arterial stiffness(14). Tordi et al. (15) suggested this could be due to a higher release or production of vasorelaxing substances such as lactate or atrial ANP. However a recent study of Peres and colleagues (16) did not find significant differences in ANP between HIT and CE. Other studies have shown correlations between changes in ANP, heart rate (HR)(17) and exercise intensity(18). As there are opposing outcomes of studies in the recent literature, the knowledge of ANP in conjunction with HR, physical work and different interval protocols needs to be extended. In case of HR we did not find differences for HR between different High Volume High Intensity Training (HVHIT) and continuous exercise (CE) regimens with matched mean intensity(19). With the current study we seek to extend the knowledge of ANP-release through different interval and continuous exercise protocols (HVHIT, HVSIT, CE). Since the active form of ANP is reduced by the clearing through NPR-C and neprilysin, mid-regional-proANP (mR-proANP) a precursor molecule provides a reliable biomarker for ANP release by the heart(20). Thus we conducted a study with two different HVHIT protocols and a CE to compare and evaluate physiological effects in regard to plasma mR-proANP-concentrations and metabolic reactions before and immediately after the mentioned exercise regimens.

## **Materials and Methods**

### **Subjects**

Six healthy, recreational trained, male subjects ( $VO_{2peak}$  4.3 ( $\pm 0.5$ )  $min^{-1}l^{-1}$ ; weight 81.4 ( $\pm 10.2$ ) kg; height 182.8 ( $\pm 5.8$ ) cm; age 28.3 ( $\pm 6.4$ ) y) were recruited for the study. Subjects were asked to refrain from any diet during the study and keep their standard nutrition habits. All subjects were enlightened about benefits and risks regarding all study procedures. All study procedures were approved by the local ethics committee of the Hannover Medical School and all subjects gave their informed written consent beforehand of any study procedures. All study procedures fully applied to the ethical standards of the Helsinki Declaration. No subjects under age of 18 years were included in the study.

## **Exercise Testing**

Methods have been described before(21). In brief: All tests and training sessions were performed on a Lode Excalibur cycle ergometer (Groningen, The Netherlands). A graded exercise test with 16.6W increments per minute (GXT) was carried out to test for VO<sub>2</sub>peak and maximum power (P<sub>max</sub>GXT). Spirometrical data was recorded breath-by-breath using a Metalyzer 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). After the GXT a continuous training (50% P<sub>max</sub>GXT) (CE), a high volume high intensity interval training with 30s load (100% P<sub>max</sub>GXT) and 30s pause (HVHIT) and a high volume sprint interval training with 6s load (250% P<sub>max</sub>GXT) and 24s pause (HVSIT) was completed by every subject in randomized order. Subjects performed active pause with 10W and cadence between 80 and 100rpm. To keep mean intensity during exercise at 50% P<sub>max</sub>, intensity during interval phases was adjusted proportionately (-10W for HVHIT and -40W for HVSIT). Proportionately intervals and active pauses result in a mean intensity of 50% P<sub>max</sub>GXT. All tests and trainings were separated by 48h – 96h.

## **Blood samples**

During CE, HVSIT and HVHIT venous blood samples from an antecubital vein were drawn. EDTA was used as anticoagulation. Blood samples were immediately centrifuged at 4°C, plasma was aliquoted and deep frozen at -80°C for later mr-proANP analysis. Mr-proANP was analyzed using a sandwich immuno- assay in a chemiluminescence coated tube format (BRAHMS AG, Hennigsdorf/Berlin, Germany) as described by Morgenthaler et al.(22).

Venous blood samples for Na and K<sup>+</sup> were immediately analyzed using an ABL Flex 800 (Radiometer, Krefeld, Germany).

During all tests capillary blood samples were drawn from an earlobe. Earlobes were hyperaemized with Elacur M Hot Crème (Carinopharm GmbH, Elze, Germany) before the first sample was drawn. Capillary blood was drawn into a 20µl end-to-end capillary. Filled capillaries were mixed with glucose/lactate hemolyzing solution (Biosen, EKF Diagnostics) and analyzed within the next two hours. ReadyCon pat/norm/multi standards (Biosen, EKF Diagnostics) were used for analysis.

## **Statistics**

All figures containing spirometrical data display 60s mean values. For statistical evaluation of spirometrical data mean values of 60s were used. All values are given in means ± standard deviation (SD). Statistical significance was set to p<0.05 and all analyses were two-tailed. Data was tested for normality using the Shapiro-Wilk-Test. Due to the crossover design of the study analyses for detecting possible differences between CE/HVSIT/HVHIT were made using repeated measurement one way analyses of variance (RM ANOVA). To adjust for multiple comparisons post-hoc test Holm-Sidak was applied with all RM ANOVA testing when significant interactions were detected. No outliers were removed from the calculations. Data sets of all subjects have been complete. To detect significant correlations linear regression ( $f = y_0 + a \cdot x$ ) analyses were carried out.

## Results

Statistic calculation revealed an overall significant difference between HVSIT ( $25.5 \pm 7.8 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ), HVHIT ( $22.5 \pm 4.5 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) and CE ( $17.8 \pm 2.0 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) for  $\Delta \text{mr-proANP}$  with  $p=0.048$  (Fig. 1). Post-hoc testing showed that HVHIT was significantly different ( $p=0.018$ ) to CE, but HVSIT/CE ( $p=0.076$ ) and HVHIT/HVSIT ( $p=0.422$ ) weren't significantly different.

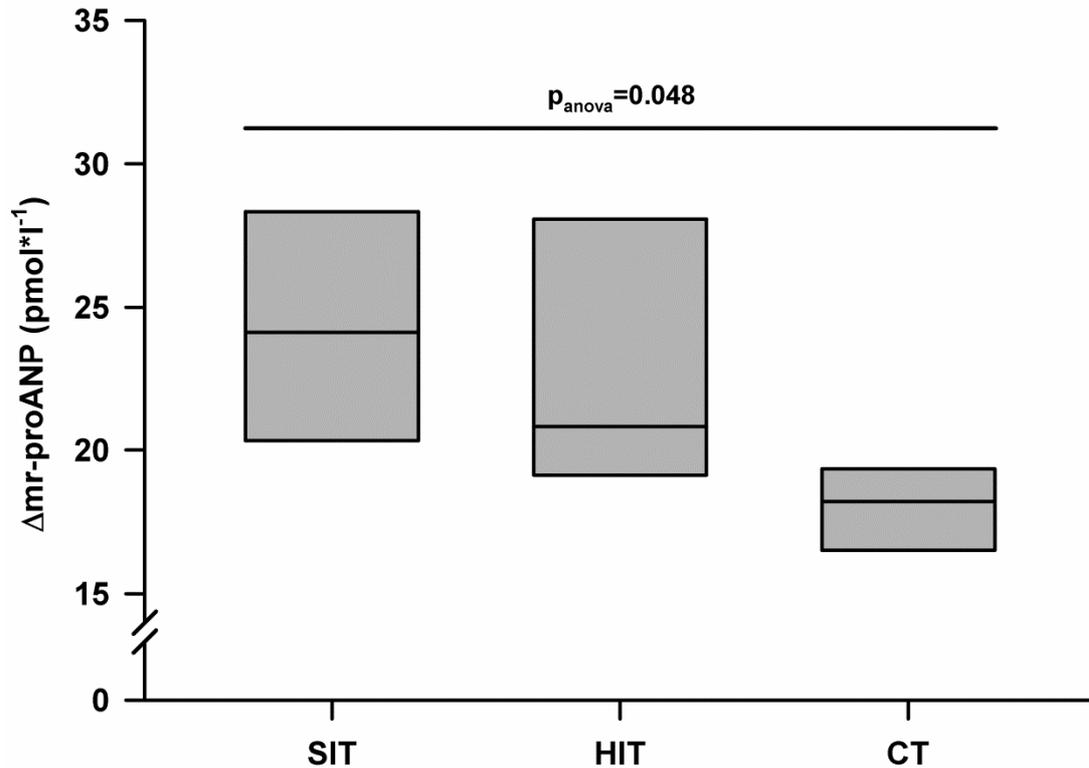


Fig.1: Differences in  $\Delta \text{mr-proANP}$  between HVSIT (High Volume Sprint Interval Training), HVHIT (High Volume High Intensity Training) and CE (Continuous Exercise)

Maximum heart rates at the end of exercise (HVHIT  $160 (\pm 5.1) \text{ min}^{-1}$ ; HVSIT  $163.1 (\pm 3.0) \text{ min}^{-1}$ ; CE  $157.1 (\pm 5.7) \text{ min}^{-1}$ ) were not significantly different between the three exercise protocols ( $p=0.58$ ).  $\text{VO}_2\text{peak}$  reached  $3.2 (\pm 0.2) \text{ ml} \cdot \text{kgBW}^{-1}$  during HVHIT,  $3.1 (\pm 0.2) \text{ ml} \cdot \text{kgBW}^{-1}$  during SIT and  $3.1 (\pm 0.1) \text{ ml} \cdot \text{kgBW}^{-1}$  during CE.  $\text{VO}_2\text{peak}$  was not significantly different between the three exercise regimens.

[Lac] was significantly higher ( $p > 0.01$ ) in HVSIT and HVHIT compared to CE. [lac] during SIT reached  $5.1 (\pm 0.62) \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ,  $5.2 (\pm 0.48) \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  during SIT and  $2.6 (\pm 4.41) \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  during CE. Between HVSIT and HVHIT no significant differences were found ( $p > 0.05$ ) for [lac].  $[\Delta \text{ lac}]$  had a significant positive correlation with  $[\Delta \text{mr-proANP}]$  ( $R=0.654$ ;  $p=0.003$ ; Fig. 2) and a negative correlation with  $[\Delta \text{K}^+]$  ( $R=-0.471$ ;  $p=0.048$ ). No other significant correlations with P, Na,  $\text{VO}_2\text{peak}$  or HR were found. However in Fig. 3 we display the courses of HR during the respective exercise regimen. Although the means are not significantly different between the three exercises, the heart rates are showing characteristic courses in the respective exercise regimen.

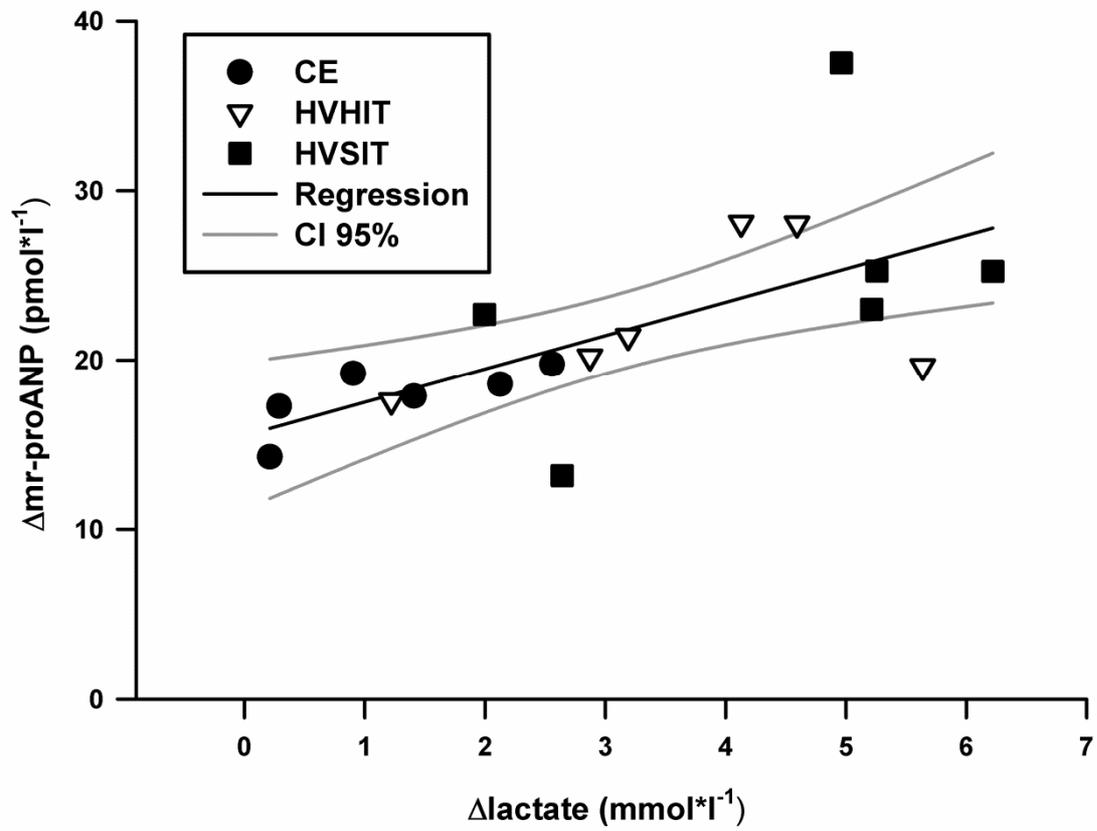


Fig.2: Correlation between  $\Delta\text{mr-proANP}$  and  $\Delta\text{lactate}$  concentrations in HVSIT (High Volume Sprint Interval Training), HVHIT (High Volume High Intensity Training) and CE (Continuous Exercise); Regression graph; confidence interval 95% (CI 95%)

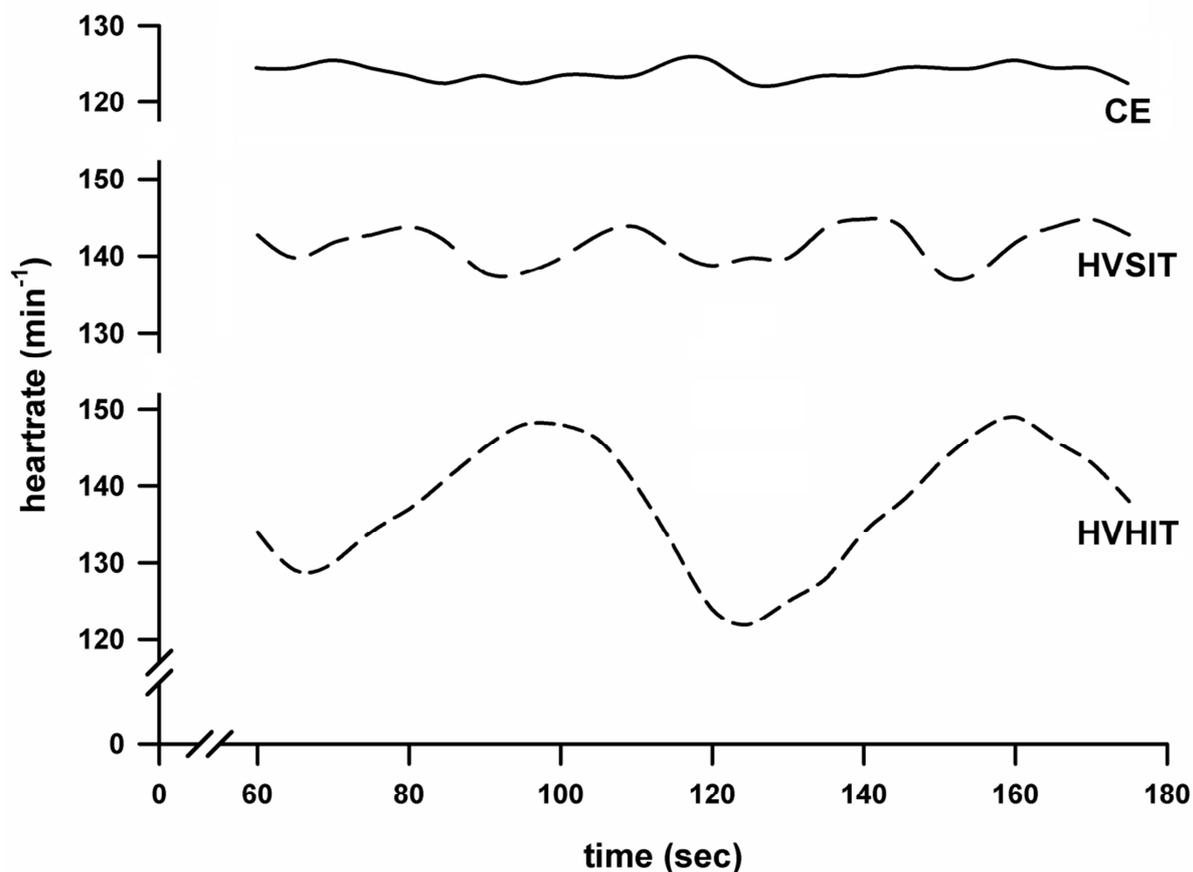


Fig.3: Exemplary display of heartrate in 5s means over 2 minutes during continuous exercise (CE), high volume sprint interval exercise (HVSIT) and high volume high intensity exercise (HVHIT)

## Discussion

In this study we conducted a high volume high intensity interval protocol, a high volume sprint interval protocol and a continuous exercise protocol with matched mean intensity. We measured plasma mr-proANP-concentrations, [lactate], HR and VO<sub>2</sub> to extend the understanding of possible beneficiary effects of interval exercises on arterial stiffening compared to continuous exercise. [Δmr-proANP] was significantly different between HVHIT, HVSIT and CE suggesting a different ANP-release amongst the different exercise protocols.

[Δmr-proANP] was highest in the SIT protocol which had the highest absolute and delta lactate-concentrations. However only [Δlac] yielded a significant correlation to [Δmr-proANP] suggesting a relationship of lactate production and ANP-release. This strengthens the hypothesis of Tordi et al.(15) that HIT triggers a higher ANP-release compared to continuous exercise. In contrast Peres et al.(16) found no significant differences in ANP between interval training (IT) and CE. Reasons for these opposing results might be that Peres et al. measured ANP directly and not through mr-proANP as a marker of ANP-release. ANP is being reduced through the NCP-R pathway permanently and mr-proANP is not. Although we can't exactly seize the magnitude of this effect it could be a reason for the differential outcomes. Additionally Peres and colleagues used a different interval protocol with

substantially longer interval and pause lengths. In 45 min of exercise only 5 intervals (1 min length) were allocated compared to 45 (HVHIT) or 90 (HVSIT) intervals during 45 min in our study.

Differences of FFA and glycerol remained insignificant in our previously published results(21) between HVHIT, HVSIT and CE. Since ANP was shown to stimulate lipid mobilization(23) this does not align with results in the literature. Additionally mr-proANP did not correlate with [FFA] or [glycerol] thus we suggest either a reduced impact during strenuous exercise or a different reduction of ANP during exercise. Based on the small sample size we do not want to make a definite statement on these opposing results. Beside ANP, duration of exercise, mean intensity, glycogen loading and concentration of insulin and catecholamine influence lipid oxidation during exercise. Thus one reason for the missing correlation might be the numerous factors influencing lipid oxidation.

Interestingly other studies(11) have shown correlations between power or physical work and ANP-release, but in our study this correlation was not apparent. Our study did match mean intensity using Pmax from a graded exercise test to be exact 50% of Pmax in all exercise regimens. However absolute intensities did differ during interval phases, but still absolute intensities did not significantly correlate with mr-proANP or  $\Delta$ mr-proANP. A positive significant correlation was found for  $\Delta$ mr-proANP and  $[\Delta$ lac]. Up-to-date there are no studies presenting results that lactate metabolized by the heart could be an additional factor influencing ANP-release. There are results suggesting an involvement of HR or venous blood flow(24). Due to our small sample size correlations have to be interpreted with care in our study and we could only speculate if there is a mechanistic relationship between lactate and ANP. However the regression analyses did show a promising correlation. Additionally as ANP is known to be released due to the mechanical stress following a volume expansion and atrial pressure in the heart(25,26) thus ANP-release should be enhanced by the intermittent nature of HVHIT or HVSIT training through the generated atrial pressure changes. In figure 3 we display the heartrate (5s means) over the course of 2 min during exercise (HVHIT, HVSIT, CE). It is seen that during HVHIT the amplitude of the heartrate are the highest amongst the evaluated exercise regimen. But the highest  $\Delta$ mr-proANP in this study is seen during HVSIT. Thus we speculate that the atrial pressure changes are elevating the ANP-release during HVHIT and HVSIT compared to CE, but there should be additional factors influencing ANP-release. More research with better sample size will be needed on this issue.

## Conclusions

In summary the main finding of this study was that [mr-proANP] is significantly different after cessation between HVHIT, HVSIT and CE. Thus we conclude ANP-release is different in higher volume, high intensity exercises compared to continuous exercise. ANP-release is influenced by atrial pressure changes, but based on our results there are additional factors elevating ANP-release during exercise. Therefore intermittent training might be better suited to improve arterial stiffening.

## Limitations

The study is limited by the small number of subjects. Thus we interpreted our results with care. A generalization would not be applicable. However based on the repeated measurement design of the study we do have a sufficient sample size to have acceptable power in our analyses to detect significant differences in our outcomes.

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Literature

1. Wisloff U, Ellingson O, Kemi O. High-Intensity Interval Training to Maximize Cardiac Benefit... : Exercise and Sport Sciences Reviews. *Exerc Sport Sci Rev* [Internet]. 2009;139–46. Available from: [http://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2009/07000/High\\_Intensity\\_Interval\\_Training\\_to\\_Maximize.6.aspx](http://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2009/07000/High_Intensity_Interval_Training_to_Maximize.6.aspx)
2. Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: An overview. *World J Transplant* [Internet]. 2013;3(4):78–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3879527&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(3):216–22.
4. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R74.
5. Tomczak CR, Thompson RB, Paterson I, Schulte F, Cheng-Baron J, Haennel RG, et al. Effect of acute high-intensity interval exercise on postexercise biventricular function in mild heart failure. *J Appl Physiol*. 2011;110(2):398–406.
6. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(7):S15–21.
7. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942–61.
8. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):253–71.
9. Xu M, Huang Y, Xie L, Peng K, Ding L, Lin L, et al. Diabetes and risk of arterial stiffness: A mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2016;65(6):1731–40.
10. Winer N, Sowers JR. Diabetes and arterial stiffening. *Adv Cardiol*. 2007;44:245–51.
11. Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kida O, Kitamura K, et al. Exercise-Induced Secretion of Brain Natriuretic Peptide in Essential Hypertension and Normal Subjects. *Hypertens Res - Clin Exp*. 1995;18(2):159–66.

12. Haufe S, Kaminski J, Utz W, Haas V, Mähler A, Daniels MA, et al. Differential response of the natriuretic peptide system to weight loss and exercise in overweight or obese patients. *J Hypertens.* 2015;33(7):1458–64.
13. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4675–9.
14. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(1):236–42.
15. Tordi N, Mourot L, Colin E, Regnard J. Intermittent versus constant aerobic exercise: Effects on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(4):801–9.
16. Peres D, Mourot L, Ménétrier A, Bouhaddi M, Degano B, Regnard J, et al. Intermittent versus constant aerobic exercise in middle-aged males: acute effects on arterial stiffness and factors influencing the changes. *Eur J Appl Physiol [Internet].* 2018;118(8):1625–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-018-3893-0>
17. Schmidt W, Brabant G, Kröger C, Strauch S, Hilgendorf A. Atrial natriuretic peptide during and after maximal and submaximal exercise under normoxic and hypoxic conditions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1990;61(5–6):398–407.
18. Pan SS. Alterations of atrial natriuretic peptide in cardiomyocytes and plasma of rats after different intensity exercise. *Scand J Med Sci Sport.* 2008;18(3):346–53.
19. Eigendorf J, Maassen M, Apitius D, Maassen N. Energy Metabolism in Continuous , High Intensity and Sprint Interval Training Protocols with Matched Mean Intensity. *J Strength Cond Res.* 2019;In press.
20. Suga S-I, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor Selectivity of Natriuretic Peptide Family, Atrial Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide, and C-Type Natriuretic Peptide. *Endocrinology.* 1992;130(1):229–39.
21. Eigendorf J, Maassen M, Apitius D, Maassen N. Energy Metabolism in Continuous , High-Intensity , and Sprint Interval Training Protocols With Matched Mean Intensity. *J Strength Cond Res.* 2019;Epub ahead:1–7.
22. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric Assay for the Midregion of Pro-Atrial Natriuretic Peptide in Human Plasma. *Clin Chem.* 2004;50(1):234–6.
23. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Franke G, et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3622–8.
24. Schmidt W, Bub A, Meyer M, Weiss T, Schneider G, Maassen N, et al. Is urodilatin the missing link in exercise-dependent renal sodium retention? *J Appl Physiol.* 1998;84(1):123–8.
25. Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor. *Circulation.* 1987;75(1 Pt 2):115–24.

26. Kimura T, Abe K, Ota K, Omata K, Shoji M, Kudo K, et al. Effects of acute water load, hypertonic saline infusion, and furosemide administration on atrial natriuretic peptide and vasopressin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(5):1003–10.

Preprint