

## Zur Eignung des Blutparameters s-Troponin I neben anderen Muskel-eiweißparametern i.B. in der Trainingssteuerung<sup>1</sup>

Klaus Fabian<sup>\*</sup>, Tom Adler<sup>\*</sup>, Thomas Hilberg<sup>\*\*</sup> & Wilhelm Kirch<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Technische Universität Dresden

Institut für Sport- und Rehabilitationsmedizin der Medizinischen Fakultät;

<sup>\*\*</sup>Universität Jena

Abteilung Sportmedizin

### 1 Problemstellung

Das Training der Fähigkeiten Ausdauer, Kraft und Schnelligkeit zielt auf die Entwicklung höherer energetischer Potenziale der Muskulatur hinsichtlich Umfang und Geschwindigkeit. Durch gezielte wiederholte Anforderungen an das jeweilige energetische System (aerober und anaerober Energiestoffwechsel) bis an die Leistungsgrenze wird ein Trainingsreiz gesetzt, der zu einer Adaptation und zur gewünschten Leistungsentwicklung führt. Dabei kommt es im Trainingsprozess auf eine richtige Dosierung der Trainingsreize an. Im engen Bereich zwischen Unterforderung und Überforderung, was beides dem gewünschten Trainingsziel entgegensteht, können physiologische Parameter sehr hilfreich sein. So wie man zur Einschätzung der Trainingsintensität Blutlaktat und Herzfrequenz heranzieht, ist auch eine summatorische Beurteilung muskulärer Reize einer kompletten Trainingseinheit oder eines Trainingstages durch Blutparameter möglich. Solche Blutparameter sind zum Beispiel Proteine der Skelettmuskelzelle, die einen hohen Konzentrationsgradienten zwischen Zelle und Blutplasma aufweisen und analytisch exakt messbar sind. Es gibt im Zytoplasma gelöste Proteine wie Creatinkinase (CK) und Myoglobin (Mb) sowie die im kontraktilen Apparat fest gebundenen Proteine, wie die Troponine und die schweren und leichten Ketten des Myosinmoleküls. Von diesen Proteinen wird bis jetzt nur die CK in der Routine zur Trainingssteuerung genutzt. Während der Parameter Harnstoff, der auf katabole Prozesse in der Wiederherstellungsphase hinweist und nur auf hohe Trainingsumfänge reagiert, wird über den Parameter CK jegliche energetische Grenzbelastung (Trainingsintensität und -extensität), d.h. auch im Schnelligkeitsbereich reflektiert. In der Kardiologie werden neben der CK zur Diagnose einer ischämiebedingten Herzmuskeldegeneration auch andere sogenannte „Herzmarker“ verwendet, welche entweder eine schnellere Diagnose ermöglichen (Mb) oder gewebespezifischer sind. Solche gewebespezifischen Proteine wie die Troponine und die Myosinschwerketten (MHC) sind

---

<sup>1</sup> Ergebnisse des BISP-Projektes VF 0407/07/05/2002-2003 „Trainingssteuerung Biathlon“

fest im kontraktilen Apparat gebunden. Sie weisen sie auf eine schwerere Schädigung hin und erlauben durch ihre lange Zirkulationszeit im Blut auch länger zurückliegende Ereignisse zu erfassen. Analoge muskelspezifische Blutparameter sollten auch im Leistungssport erprobt werden. Eine Erhöhung von Myoglobin, dem skelettmuskelspezifischen Troponin I bzw. T, sowie der MHC-Fragmente nach starker körperlicher Belastung sind in der Literatur beschrieben worden (Sorichter, 2001; Kyröläinen, 2000; Rama, 1996; Mair, 1995). Jedoch wurden diese Messungen innerhalb einer routinemäßigen Trainingssteuerung im Leistungssport bisher nicht erprobt. Ihre Analytik erfordert höheren Laboraufwand (ELISA). Im Zytoplasma gelöste Proteine treten bereits bei reversiblen Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran aus der Zelle aus und gelangen über die Lymphe ins Blut. Solche Irritationen der Membranstruktur treten temporär bei energetischen Überlastungen der Muskelzelle auf. Nach Erholung der ATP-Bilanz ist normalerweise kein weiterer Anstieg dieser Proteine im Blut zu erwarten. Anders ist es bei irreversiblen Zellschäden (Nekrosen), wie sie nach einem Herzinfarkt vorliegen, aber auch vielfach nach sportlicher Belastung im Skelettmuskel nachgewiesen worden sind. Es werden dann weit über den Zeitpunkt der muskulären Belastung hinaus diese sogenannten zytoplasmatischen Proteine in das Blut abgegeben. Zusätzlich treten bedingt durch proteolytische Spaltung und mechanischem Stress über mehrere Tage Proteine im Blut auf, die normalerweise in den Muskelfibrillen gebunden sind, die fibrillären Proteine. Da die fibrillären Eiweiße echte Nekrosemarker sind, sollte ihr Nachweis im Serum (i.S.) helfen, Interpretationsschranken für den routinemäßig bereits eingesetzten Parameter CK, der wie Myoglobin schon auf trainingsbedingte Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran reagiert (positiver Trainingsreiz!), zu fixieren. Die absolute Höhe der CK-Auslenkung ist von der Menge der eingesetzten Muskulatur, der Intensität und der Gesamtzeit temporärer Energiedefizite abhängig. Interpretationsschranken konnten für die leichtathletischen Laufdisziplinen erarbeitet werden (Fabian, 1992) und erwiesen sich auch im ESL als brauchbar. In anderen Sportarten, wie z.B. Ringen und auch Skilanglauf, treten im normalen Training oft höhere Messwerte auf. Parallele Anstiege der CK und des Mb im Blut nach sportlicher Betätigung wurden in der Literatur vielfach beschrieben (Balnave, 1993; Godman, 1997; Paul, 1989; Dressendorfer, 1991), eine Nutzung des Mb in der Trainingssteuerung jedoch noch nicht.

Das Myosin als fibrilläres Protein besteht aus zwei schweren Ketten (MHC) und vier leichten Peptidketten (MLC). MHC-Anstieg im Blut nach körperlicher Belastung sind bekannt (Mair, 1995; Koller, 1995, 1998; Kosano, 1986; Prou, 1996). Da MHC kaum im Zytoplasma gelöst vorkommt (< 0,1 %), sondern fest gebunden ist, ist ein Anstieg im Blut für einen degenerativen Abbau der Muskelfibrillen beweisend. Aufgrund ihrer Molekülgröße sind die MHC-Fragmente meist erst zwischen dem zweiten und neunten Tag mit

einem Maximum zwischen dem vierten und sechsten Tag nach dem Ereignis nachzuweisen.

Das Troponin ist Bestandteil der Aktinfilamente. Es gibt drei Untereinheiten das Troponin C (TnC), das Troponin I (TnI) und das Troponin T (TnT). In der Literatur sind Blutanstiege von skelettalem Troponin I nach muskulärer Belastung beschrieben worden (Rama, 1996; Kyroläinen, 1999, 2000; Onuoha, 2000; Sorichter, 1997, 2001). Troponin I zeigt oft einen zweigipfeligen Verlauf mit Maxima nach ca. 6 Stunden und nach 40 - 120 Stunden, was vermuten lässt, dass TnI zunächst aus einem zytoplasmatischen Pool (3,4 % des gesamten Pools) und später aus seiner Strukturbindung in das Blut übertritt.

Anstiege von MHC oder sTnI im Plasma nach körperlicher Belastung werden als Indiz für eine Schädigung des kontraktilem Apparates diskutiert (Sorichter, 1997; Rama, 1996).

## 2 Methodisches Herangehen

**Biathlon:** Die Untersuchungen zum Projekt erfolgten im Verlauf des Aufbautrainings der Sportler des Bundesstützpunktes Altenberg in den Monaten Mai bis August 2002 und 2003. Voruntersuchungen mit Messung der Blut-Parameter Harnstoff und CK im Rahmen des BISP-Projektes „Ausdauer - Biathlon“ (VF 0408/07/01/2001-2004) im Jahre 2001 bildeten die Grundlage des Untersuchungskonzeptes. In ausgewählten Trainingsblocks mit hochintensivem Training (WSA, GA, WK) bei Einsatz unterschiedlicher Trainingsmittel (Rad, Mountainbike, Skiroller, Crosslauf) wurde täglich morgens vor dem Training (ca. 7:00-8:00 Uhr) und abends (ca. 18:00-19:00 Uhr) Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Aus dem Blut wurden in der Regel Harnstoff und CK gemessen. In ausgewählten Fällen besonders bei hohen CK-Auslenkungen wurde Plasma für die zusätzliche Analyse des cytoplasmatischen Proteins Myoglobin (abends) und eines Strukturproteins (morgens) gewonnen und bei -40°C eingefrosten. In einigen wenigen Fällen erfolgten am Ende einer hochintensiven Belastungswoche bei allen Sportlern venöse Blutentnahmen zur Analyse von akkumulierten Strukturproteinen. Die Entscheidung, welches der fibrillären Proteine genutzt werden sollte, fiel aus fachlicher Sicht auf das sTnI (mehrtägiger Anstieg in günstigerem Konzentrationsbereich). Die Analysen erfolgten mit einem laboreigenen ELISA in der Sportmedizin an der Universität Jena. In die Studie wurden zwölf Männer und neun Frauen des A-, B- und C-Kader, aber auch der Kaderkreise D/C und L einbezogen.

**Marathonstudie:** Diese Studien wurden zur generellen Aufhellung des Auftretens der cytoplasmatischen und der gebundenen Troponin I-Fraktion im Blut nach extremer muskulärer Belastung durchgeführt. Es wurde ein Marathonlauf als Belastung gewählt, weil hier aus der Literatur erhebliche Muskelzellschädigungen bekannt sind. Nach einer

Vorstudie im Oktober 2002 (n=9) mit Messungen von CK und Troponin am ersten und fünften Tag nach dem Marathonlauf beteiligten sich an der Kinetik-Studie nach dem Marathon am 04.05.2003 19 Sportler im Alter von 26-50 Jahren. Zur Ermittlung des Verlaufes der Parameter CK und Troponin I erfolgten venöse Blutentnahmen am Tag vor dem Lauf und 1, 2, 3, 5 und 8 Tage nach dem Lauf.

### 3 Ergebnisse

Für die Interpretation des Parameters CK sollten Erfahrungen aus den leichtathletischen Laufdisziplinen und der Sportart Eisschnelllauf genutzt werden. In diesen Sportarten sind Anstiege vom Morgen zum Abend um 1,5 bis 5,0  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$  positiv als muskulärer Trainingsreiz zu werten. Erhöhte Abendwerte sind bezüglich einer eventuellen Überlastung unkritisch, wenn in der Erholungszeit über Nacht ein Rückgang entsprechend der biologischen Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 20 \text{ h}$ ) registriert werden kann. Die Messung der CK-Aktivitäten im Biathlontraining erbrachte bereits in der Vorstudie bei einigen Sportlern überraschend hohe Auslenkungen. Es wurden Größenordnungen bis weit über 20  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$  erreicht, die nach bisherigen Erfahrungen die Realisierung weiteren Trainings unmöglich machen sollten. Erstaunlich war, dass das Empfinden der Sportler dem nicht entsprach, und zum anderen in vielen Fällen ein Rückgang der stark erhöhten CK-Aktivitäten zum nächsten Morgen entsprechend der biologischen Halbwertszeit zu belegen war. Das geplante Training wurde trotz hoher CK nahezu in vollem Umfang realisiert und die gewünschte Leistungsentwicklung in den betreffenden Trainingsabschnitten konnte anhand der KLD-Ergebnisse bzw. auch anhand der Laufleistung bei Wettkämpfen nachgewiesen werden. Die Myoglobinalysen erfolgten in der Regel aus den abendlichen Blutproben vorrangig dann, wenn CK-Werte anhand des Verlaufs um oder über 10,0  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$  zu erwarten war und auch am Nachmittag voll trainiert wurde. Der Zeitpunkt der Blutentnahme lag mit zwei bis drei Stunden nach Trainingsende ganz ideal im erwarteten Anstiegsmaximum für diesen Parameter. Die höchsten Messwerte reichten bis ca. 500  $\mu\text{g/l}$ . Trotz der bekannten Einschränkungen (unterschiedliche Kinetik der Blutwerte nach Belastung) wurde eine recht gute Myoglobin-CK-Korrelation erhalten (Abbildung 1).

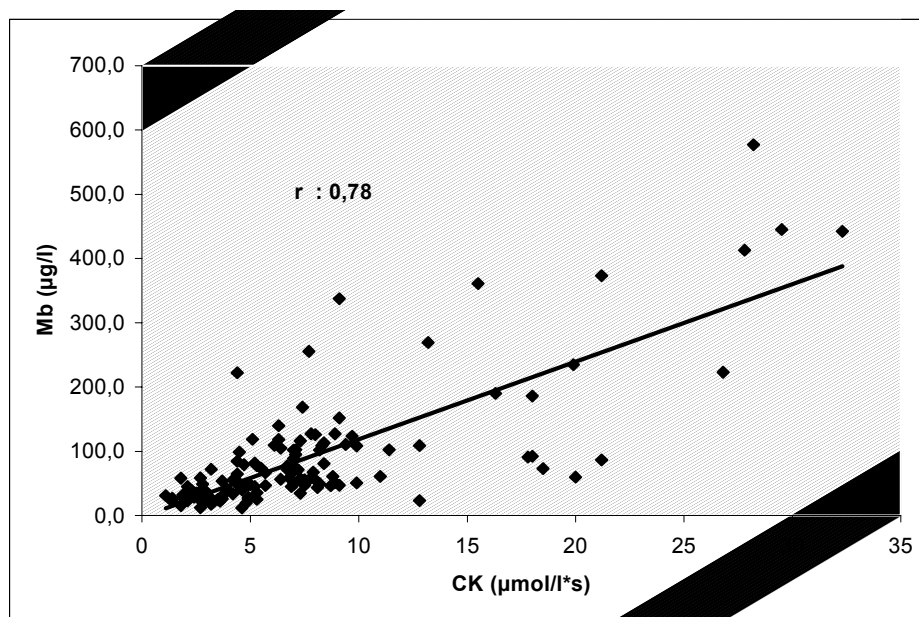


Abb. 1: Korrelation der CK gegen Myoglobin (Mb) im Biathlontraining.

Für die Trainingssteuerung deutet sich in Analogie zur Creatinkinase an, dass Myoglobinstiege auf 120-300 µg/l einen guten muskulären Trainingsreiz widerspiegeln. Höhere Konzentrationen sind kritisch zu bewerten, sie deuten auf eventuelle Überforderung der Muskelzelle hin. Eine exakte Aussage ist aber statistisch nicht abzusichern. Sie müsste aber ebenfalls durch die zusätzliche Messung der fibrillären Muskelproteine i.B. zu treffen sein. Für Troponin I ergaben sich signifikante Anstiege der Konzentration im Blut ganz parallel zum CK-Anstieg. Das erwartete „Troponin-Plateau“ über eine Woche war nicht festzustellen. Der Troponinwert war in den Folgetagen immer nur dann erhöht, wenn auch ein trainingsbedingter Anstieg der CK gefunden wurde. Er stieg überraschenderweise auch über den Normbereich an, wenn die CK-Erhöhung weit unter 10 µmol/l\*s lag, also in einem Bereich, in dem noch keine Zellschädigung zu erwarten ist. Beide Beobachtungen legen den Verdacht nahe, dass das gemessene Troponin ähnlich wie die CK ausschließlich cytoplasmatischen Ursprungs ist und gemeinsam mit der CK bei trainingsverursachter Permeabilitäts-Erhöhung der Zellmembran aus der Muskelzelle ins Blut gelangte. Es stellte sich die Frage, ob die aktinegebundene Troponinfraktion, die laut Literaturdaten > 95% des zellulären Troponin I ausmachen sollte, und deren Auftauchen im Blut nach ein bis fünf Tagen uns eigentlich interessierte, überhaupt bei den von uns gemessenen Troponinkonzentrationen eine Rolle spielte. Die Frage nach dem Beweis einer Zellnekrose bei Anstieg des Troponin I im Blut blieb damit unklar. Zur Klärung wäre es notwendig, durch extreme Belastungen Zellschädigungen zu provozieren, was aber aus verständlichen Gründen im Training mit Leistungssportlern nicht zu verantworten ist. Es bieten sich dafür allerdings in Marathon-Läufen an. Aus der Literatur ist bekannt, dass zum Teil erhebliche destruktive Zellveränderungen nach einem Marathonlauf vorliegen. In der ersten durch-

geführten Studie erreichten vier Sportler am Tag nach dem Lauf CK-Aktivitäten von 10-20  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$  und zwei Sportler sogar über 45  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$ . Die Troponin I -Konzentration überstieg bei drei Sportlern, deren CK-Werte unter 10,0  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$  lagen und damit nicht für eine Zellschädigung sprechen, bereits deutlich den Normbereich und erreichten bei den anderen Sportlern Werte bis fast 25  $\mu\text{g/l}$ . Der erwartete Troponin-Gipfel am fünften Tag nach dem Lauf konnte bei keinem der Sportler gemessen werden, fast alle Sportler erreichten wieder den Normalbereich. Die Ergebnisse der zweiten Studie zur CK- und Troponinkinetik bestätigen in eindeutiger Weise, dass das von uns gemessene Troponin I nahezu komplett dem Cytoplasma entstammt. Wie in der ersten Studie stiegen die Troponin I -Werte am ersten Tag nach dem Lauf proportional zur CK an (Abbildung 2).

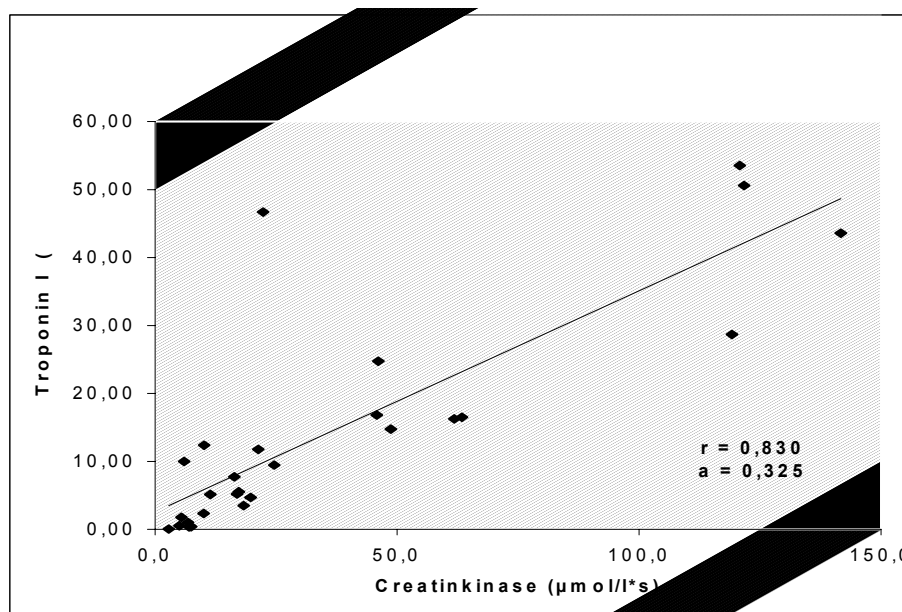


Abb. 2: Korrelation CK gegen Troponin I nach einem Marathonlauf.

Bereits am zweiten Tag nach dem Lauf fallen die CK-Werte dem biologischen Abbau entsprechend deutlich ab. Das Troponin fällt wesentlich rascher ab als die CK und erreicht bei

50 % der Läufer bereits wieder den Normbereich. Am dritten Tag ist ein weiterer Abbau der CK im Sinne der Halbwertszeit messbar, das Troponin I übersteigt nur noch in Ausnahmen den Normbereich. Am fünften Tag nach dem Lauf ist die CK weiter zurückgegangen und nur noch bei vier Sportlern erhöht. Demgegenüber werden beim Troponin bei einigen Sportlern leichte und bei vier Sportlern (2, 8, 9, 19) recht deutliche Anstiege registriert. Diese scheinen auf den zweiten Gipfel des Troponin I i.S. aus dem strukturgebundenen Anteil der Muskelzellen hinzuweisen. Dieser schwache zweite Gipfel wird

grafisch erst bei Auftragen der individuell auf den Maximalwert bezogenen prozentualen Werte im Mittel darstellbar (Abbildung 3).

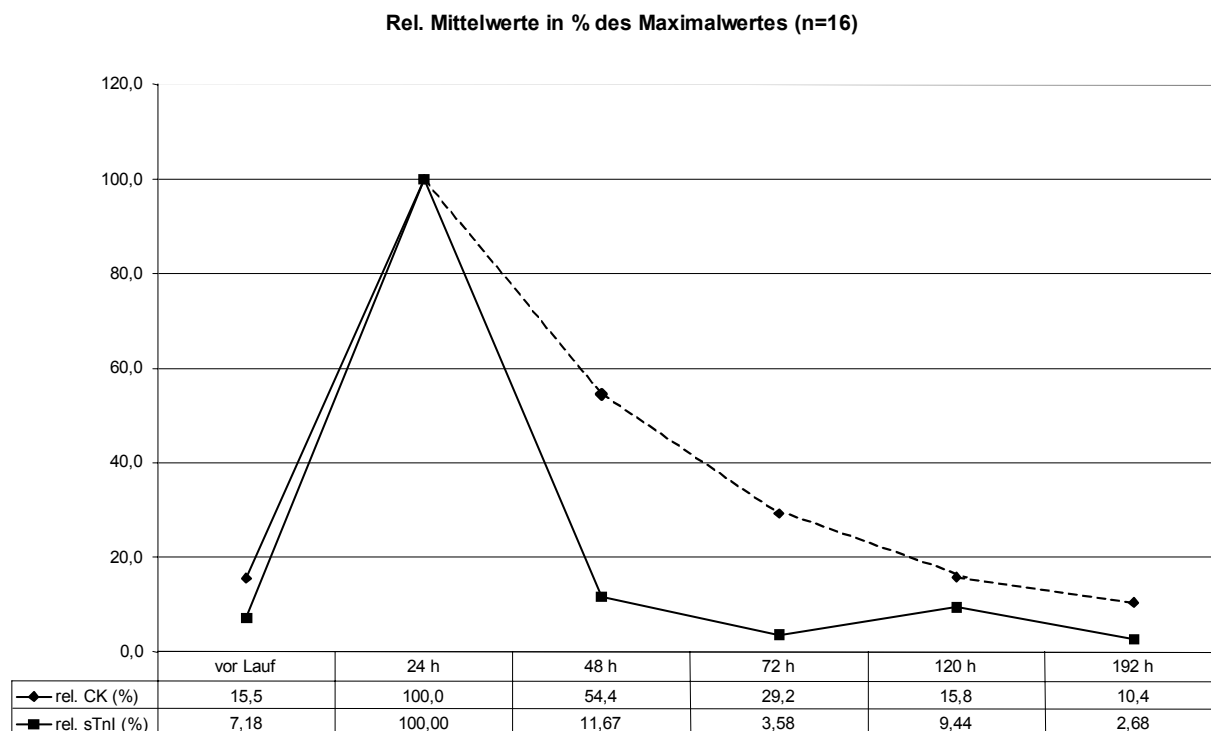


Abb.3: Verlauf von CK und Troponin I nach einem Marathonlauf.

#### 4 Diskussion und Schlussfolgerungen für die Trainingssteuerung

Die vorliegenden Blut-Untersuchungen im Training der Biathleten und nach den Marathonläufen belegen, nach muskulärer Belastung (und Überlastung) wird nahezu ausschließlich cytoplasmatisches Troponin I, das eigentlich lediglich 3,5 % des Muskelzell-Anteiles ausmacht, im Serum gemessen. Die in der Literatur beschriebene verzögerte Freisetzung des aktungebundenen Anteils Troponin I (> 95 %) ist vernachlässigbar gering und wird im laufenden Trainingsprozess von neu freigesetztem cytoplasmatischen Troponin I völlig überlagert. Die gewünschte Abgrenzung bzw. Feststellung von zu hohen Trainingspensen (Übertraining) ist somit mit dem Parameter Troponin I i.S. nicht möglich. Eine Alternative zur Lösung des Untersuchungsansatzes könnte aber die Analytik der Myosin Heavy Chain (MHC) im Blut bringen, die offensichtlich im Cytoplasma absolut nicht vorkommen und deshalb eindeutiger Nekrosemarker darstellen sollten. Zusammenfassend lassen sich speziell für die Trainingssteuerung in der Sportart Biathlon folgende Schlussfolgerungen ableiten:

- Der Parameter CK eignet sich auch in der Sportart Biathlon gut für die Einschätzung der Trainingsreize im konditionellen Training. Sie spiegeln sich in der Dynamik der Abend- und Morgenwerte wieder.
- Obere Grenzen für die Trainingssteuerung lassen sich anhand der Ergebnisse dieser Studie noch nicht festlegen. Fakt ist, dass aufgrund des Einsatzes größerer Muskelmassen (Beine + Arme und Rücken) gegenüber dem leichtathletischen Lauf höhere CK-Aktivitäten im Training als normal zu akzeptieren sind.
- Ein positiver Trainingseffekt wird offensichtlich immer dann erreicht, wenn ein CK-Abbau in der Erholungsphase entsprechend der biologischen Halbwertszeit (18 h) registriert werden kann. Das gilt auch für die Fälle, in denen Werte von  $> 20 \mu\text{mol/l} \cdot \text{s}$  erreicht werden.
- Ist der CK-Rückgang nicht gegeben, dann liegen offenbar „Zellschädigungen“ vor, die dem gewünschten Trainingserfolg entgegenstehen.

Ein Beweis dieser These ist durch Messung des Troponin I i.S. leider nicht möglich. Er könnte aber theoretisch durch Messung der MHC als ausschließlich fibrillär gebundenem Muskeleiweiß ermöglicht werden.

- Die Messung des Myoglobin i.S. für die Trainingssteuerung und –bewertung ist bei Training am Nachmittag sinnvoll, da der CK-Gipfel erst zu unpraktikablen Zeiten (gegen Mitternacht) zu erwarten ist.

## 5 Literatur

- Balnave, C.D. & Tompson M.W. (1993) Effect of training on excentric exercise induced muscle damage. *J. Appl. Physiol.*, 75, 4, 1545-1551.
- Dressendorfer, R.H., Wade, C.E.; Claybaugh, J., Cucinell, S.A. & Timmis, G.C. (1991). Effects of 7 succesive days of unaccustomed prolonged exercise on aerobic performance and tissue damage in fitness joggers. *Int. J. Sports Med.*, 12, 1, 55-61.
- Fabian; K., Schlegel, D. & Zerbes, H. (1992). Erfahrungen bei der Trainingssteuerung mit dem Parameter Serumkreatinkinase im Marathonlauf. *Dtsch. Zeitschr. f. Sportmed.*, 43, 5, 350-358.
- Goodman, C., Henry, G., Dawson, B., Gillam, I., Beilby, J., Ching, S., Fabian, V., Dasing, D., Kakulas, B. & Morling, P. (1997). Biochemical and ultrastructural indices of muscle damage after a twenty-one kilometer run. *Aust. J. Med. Sport*, 29, 4, 95-8.
- Koller, A., Mair, J., Mayr, M., Calzolari, C., Larue, C. & Puschendorf, B. (1995). Diagnosis of myocardial injury in marathon runners. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 752, 234-235.
- Koller, A., Mair, J., Schobersberger, W., Wohlfarter, T., Haid, C., Mayr, M., Villinger, B., Frey, W. & Puschendorf, B. (1998). Effects of prolonged strenuous exercise on plasma myosin heavy chain fragments and other muscular proteins. Cycling vs running. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 38, 1, 10-17.
- Kosano, H., Kinoshita, T., Nagata, N., Takatani, O., Isobe, M. & Yazaki, Y. (1986). Change in concentrations of myogenic components of serum during 93 h of strenuous physical exercise. *Clin. Chem.*, 32, 2, 346-8.



- Kyrolainen, H., Pullinen, T., Candau, R., Avela, J., Huttunen, P. & Komi, PV. (2000). Effects of marathon running on running economy and kinematics. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 82, 4, 297-304.
- Mair, J., Wohlfarter, T., Koller, A., Mayr, M., Artner-Dworzak, E. & Puschendorf, B. (1992). Serum cardiac troponinT after extraordinary endurance exercise. *Lancet*, 340, 8821, 712-714.
- Paul, G.L., DeLany, J.P., Snook, J.T., Seifert, J.G. & Kirby, T.E. (1989). Serum and urinary markers of skeletal muscle tissue damage after weight lifting exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 58, 7, 786-790.
- Rama, D., Margaritis, I., Orsetti, A., Marconnet, P., Gros, P., Larue, C., Trinquier, S., Pau, B. & Calzolari, C. (1996). Troponin I immunoenzymometric assay for detection of muscle damage applied to monitoring a triathlon. *Clin. Chem.*, 42, 12, 2033-2035.
- Sorichter, S., Mair, J., Koller, A., Gebert, W., Rama, D., Calzolari, C., Artner-Dworzak, E. & Puschendorf, B. (1997). Skeletal troponin I as a marker of exercise-induced muscle damage. *J. Appl. Physiol.*, 83, 4, 1076-1082.
- Sorichter, S., Mair, J., Koller, A., Secnik, P., Parrak, V., Haid, C., Muller, E. & Puschendorf, B. (1997). Muscular adaptation and strength during the early phase of eccentric training: influence of the training frequency. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 29, 12, 1646-1652.
- Sorichter, S., Mair, J., Koller, A., Calzolari, C., Huonker, M., Pau, B. & Puschendorf, B. (2001). Release of muscle proteins after downhill running in male and female subjects. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 11, 1, 28-32.

