

Bereich Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg

# **Untersuchungen zu akuten und chronischen Effekten von körperlichem Training auf Blutdruck und Irisin**

Kumulative Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
des Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes

2018

vorgelegt von

Melissa Wegmann

## **Widmung**

**Für meinen besten Freund Wigand**

## Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Tim Meyer für seine in jeglicher Hinsicht perfekte Betreuung bedanken. Ohne ihn wäre mein Medizinstudium und meine Promotion nicht möglich gewesen. Weiterhin möchte ich mich bei PD Dr. med. Anne Hecksteden bedanken. Sie hatte einen sehr großen Anteil am Erfolg meines wissenschaftlichen Arbeitens.

Ich möchte mich natürlich auch bei meinen Eltern und Gerhard für ihre liebevolle Unterstützung bedanken. Ohne Sie wäre all dies nicht möglich gewesen. Außerdem danke ich meinen Großeltern dafür, dass Sie auf meinem langen Weg immer für mich da waren.

Als nächstes möchte ich mich bei Anke Steffen für ihre unermüdliche Arbeit an unserer Studie und ihre Freundschaft bedanken.

Außerdem danke ich Wigand Poppendieck. Ohne ihn wären wir verloren gewesen.

Weiterhin danke ich Jochen Kraushaar für seine Arbeit an unserer Studie und seine Freundschaft. Arne Morsch danke ich für seine bewundernswerte Ordnung und Zuverlässigkeit.

Bedanken möchte ich mich auch für die sehr gute Hilfe bei der Betreuung der Probanden bei: Carina Weber, Nadine Guckeisen und Stefan Groß.

Stefanie Lieblang-Alff danke ich für Ihre Geduld, ihre harte Arbeit bei der Auswertung der Laborproben und die schönen Gespräche mit ihr in der Küche. Andrea Euschen danke ich für ihre ordnende Hand und ihre liebenswerte Art im Sekretariat.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Nadine Würtz und Katrin Pütz für die gute Arbeit bei der Altherrenfußball-Studie. Es hat sehr viel Spaß gemacht.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen lieben Arbeitskollegen Karen aus der Fünten, Daniel Hammes, Sascha Schwindling, Jan Schimpchen, Ulf Such, Heidemarie Haas, Lothar Schwarz, Florian Beaudouin Sabrina Skorski, Michele Maron, Anette Hilpert, Laura Blanz und Tobias Tröß, die mir auch eine sehr große Hilfe auf meinem Weg waren. Ich habe mich dank ihnen bei der Arbeit immer sehr wohl und willkommen gefühlt.

Ein großer Dank gilt meinen Freunden und Studienkollegen Daniel Erika Weißmann, Jan Malitius, Müberra Turan, Neda Zahedi. Ohne sie hätte ich das Medizinstudium nicht geschafft.

Außerdem möchte ich meinen Freunden danken, die mich auf meinem Weg immer begleitet haben und mein Leben sehr bereichern. Daniela Wenzel und Tanja Daub danke ich dafür, dass sie mir seit der Schule so tolle Freundinnen sind. Weiterhin bedanke ich mich bei

Swantje Thomßen (emotionale Unterstützung und Motivation), Daniel Junglas (Orientierung und emotionale Unterstützung), Ulrich Schneider (Arschtritt), Johanna Hoffmann (emotionale Unterstützung), Oliver Schifferer (emotionale Unterstützung), Alexander Mattea (emotionale Unterstützung), Katharina Rausch (emotionale Unterstützung), Sven Friedrich („locker bleiben“) und Michael Fuchs („an der Spitze ist immer Platz“).

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung	6
3. Kurzzusammenfassung der Studien	10
4. Diskussion	18
5. Literaturverzeichnis	24
6. Anhang	27

## Publikationen als Basis dieser kumulativen Dissertation

**Wegmann, M.**, Steffen, A., Pütz, K., Würtz, N., Such, U., Faude, O., Bohm, P., Meyer, T.: *Cardiovascular risk and fitness in veteran football players*. J Sports Sci, 2016. 34(6): p. 576-83.

Hecksteden, A., **Wegmann, M.**, Steffen, A., Kraushaar, J., Morsch, A., Ruppenthal, S., Kästner, L., Meyer, T.: *Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial*. BMC Med., 2013. 11(1): p. 98-115.

Scharhag-Rosenberger, F., Meyer, T., **Wegmann, M.**, Ruppenthal, S., Kaestner, L., Morsch, A., Hecksteden, A.: *Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate*. Med Sci Sports Exerc, 2014. 46(9): p. 1736-43.

**Wegmann, M.**, Hecksteden, A., Poppendieck, W., Steffen, A., Kraushaar, J., Morsch, A., Meyer, T.: *Postexercise Hypotension as a Predictor for Long-Term Training-Induced Blood Pressure Reduction: A Large-Scale Randomized Controlled Trial*. Clin J Sport Med, 2017. Epub ahead of print.

## Weitere eigene Publikationen

Fuchs, M., Faude, O., **Wegmann, M.**, Meyer, T.: *Critical Evaluation of a Badminton-Specific Endurance Test*. Int J Sport Physiol, 2014. 9(2): p. 249-55.

Meyer, T., **Wegmann, M.**, Poppendieck, W., Fullagar, H.: *Regenerative interventions in professional football*. Sport Orthop Traumatol, 2014. 30: p. 112-8.

Poppendieck, W., Faude, O., **Wegmann, M.**, Meyer, T.: *Cooling and Performance Recovery of Trained Athletes: A Meta-Analytical Review*. Int J Sport Physiol, 2013. 8(3): p. 227-42.

Poppendieck, W., **Wegmann, M.**, Ferrauti, A., Kellmann, M., Pfeiffer, M., Meyer, T.: *Massage and Performance Recovery: A Meta-Analytical Review*. Sports Med, 2016. 46(2): p. 183-204.

**Wegmann, M.**, Faude, O., Poppendieck, W., Hecksteden, A., Fröhlich, M., Meyer, T.: *Pre-cooling and sports performance: a meta-analytical review*. Sports Med, 2012. 42(7): p. 545-64.

# 1. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Untersuchungen zu primärpräventiven Effekten des körperlichen Trainings durchgeführt. Dies beinhaltete zum einen eine deskriptive Querschnittstudie mit 100 Altherrenfußballspielern ab 40 Jahren (Veröffentlichung 1) und zum anderen eine randomisierte und kontrollierte Längsschnittstudie, bei der 129 Probanden verschiedene Trainingsprogramme (Dauertraining, Intervalltraining, Krafttraining und Kontrollgruppe) über 6 Monate dreimal wöchentlich durchführten (Veröffentlichungen 2, 3, 4).

In der Querschnittstudie wurde untersucht, ob Menschen mit langjähriger sportlicher Betätigung ein verändertes kardiovaskuläres Risikoprofil im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen. Dabei zeigte sich, dass die Altherrenfußballer basierend auf dem Framingham-Score (Cholesterinwerte, Blutdruck, Raucher/Nichtraucher und Alter) ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen wie die Normalbevölkerung im gleichen Alter.

In der Längsschnittstudie wurde der Einfluss von Sport auf die Serumkonzentration des vor einigen Jahren entdeckten Myokins Irisin erforscht, dem eine wichtige Rolle bei der Reduktion von Übergewicht zugeschrieben wird. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen den akuten und chronischen Effekten eines körperlichen Trainings auf den Ruheblutdruck untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte kein belastungsinduzierter chronischer Anstieg des Irisins gemessen werden. Auch eine Korrelation mit dem Ruheumsatz, die aufgrund der vermuteten Rolle von Irisin bei der Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe postuliert wurde, wurde nicht beobachtet. Die weiteren Untersuchungen zum Ruheblutdruck ergaben eine signifikante Korrelation zwischen der akuten Senkung des Blutdrucks kurz nach einer einzelnen körperlichen Ausbelastung und der chronischen trainingsbedingten Senkung - allerdings nur für die Dauerperiode. Für die anderen untersuchten Trainingsmethoden wurden abgesehen vom diastolischen Blutdruck beim Kraftausdauertraining keine signifikanten Korrelationen gefunden.

Dieses Ergebnis ist von besonderer Relevanz für den klinischen Alltag und für die Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen, denn die Dauerperiode ist die gängigste Trainingsform im Präventivsportbereich. Die akute Blutdrucksenkung („post-exercise hypotension“) ist ein einfach zu bestimmender Prädiktor, um vorhersagen zu können, wie stark ein individueller Patient vermutlich von einem körperlichen Training durch eine chronische Blutdrucksenkung profitieren wird.

## Summary

In this work, investigations on primary preventive effects of physical training were performed. This includes a descriptive cross-sectional study with 100 veteran soccer players (Publication 1), as well as a randomized controlled training study with 129 subjects conducting different training programs (strength endurance training, interval training, continuous endurance training and control group) for 6 months three times a week (Publications 2, 3, 4).

The cross-sectional study investigated if humans with long-time physical activity differ with respect to their cardiovascular risk profile compared to the normal population. The results showed that, based on the Framingham score (cholesterol, blood pressure, smoking, age), the veteran soccer players had a cardiovascular risk profile similar to the age-matched normal population.

In the training study, the influence of sports on the serum concentration of the recently discovered myokine irisin, which has been suggested to be involved in overweight reduction, was analyzed. Moreover, the correlation between the acute and chronic effects of physical exercise on resting blood pressure was investigated. Compared to control, no exercise-induced chronic increase of irisin concentration was observed, neither a correlation with the resting metabolic rate postulated because of the suggested role of irisin in the transformation of white to brown fat cells. The further investigations focusing on resting blood pressure showed a significant correlation between the acute reduction immediately after a single exercise bout and the chronic training-induced reduction after continuous endurance training. For the other training methods, no significant correlations were found, apart from diastolic blood pressure after strength endurance training.

Latter results are of particular relevance for clinical practice as well as primary prevention of cardiovascular diseases, particularly as continuous endurance training is the most common form of preventive training. The acute blood pressure reduction (post-exercise hypotension) is an easy determinable parameter to predict if an individual patient might profit from physical exercise with a long-term reduction of blood pressure.



## 2. Einleitung

Regelmäßiges körperliches Training ist ein wichtiger Bestandteil in der Prävention und Behandlung von Erkrankungen. Eine erhöhte körperliche Aktivität ist mit einer signifikant geringeren Mortalität assoziiert [1-3]. In einem gewissen Ausmaß werden auch einzelne kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Bluthochdruck durch Sport positiv beeinflusst [4-8]. Das American College of Sports Medicine (ACSM) empfiehlt daher eine regelmäßige körperliche Betätigung von mindestens fünfmal 30 min pro Woche [9].

Durch die multidimensionale Wirkung des Sports auf den Körper kann die Mortalität positiv beeinflusst werden, selbst wenn einzelne Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen unverändert bleiben. In einer Metaanalyse zeigten sich positive Effekte von Sport auf die Mortalität, obwohl Einflussfaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes Mellitus über Regressionsmodelle herausgerechnet wurden [10]. Die geringere Mortalität von sportlich aktiven Menschen wird somit wahrscheinlich sowohl durch die Senkung der einzelnen Risikofaktoren als auch durch die kombinierte multidimensionale Wirkung des Sports hervorgerufen.

In dieser Arbeit wurde deshalb zum einen das noch nicht lange entdeckte Myokin Irisin untersucht, der möglicherweise einen Anteil an der multidimensionalen Wirkung des Sports auf die Morbidität haben könnte. Zum anderen wurden im Sinne einer personalisierten Verordnung des Medikaments Sport Untersuchungen zur Prädiktion der durch körperliche Aktivität zu erwartenden Senkung des Ruheblutdrucks, eines etablierten kardiovaskulären Risikofaktors durchgeführt.

### **Einfluss von Sport auf die Irisinregulation**

Bei Irisin handelt es sich um ein 2012 entdecktes Myokin, das offenbar an der Fettstoffwechselregulation beteiligt ist. Dieses Protein könnte daher in Zusammenhang mit dem Risikofaktor Übergewicht stehen und somit von Bedeutung für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sein. Es wurde gezeigt, dass Irisin bei Mäusen weiße Fettzellen in braune umwandeln kann [11]. Braune Fettzellen weisen eine vermehrte Expression des Proteins UCP1 (uncoupling protein 1, Thermogenin) auf, welche zu einer größeren Energie- und Wärmefreisetzung führt [12]. Dadurch wäre mit einem erhöhten Energieverbrauch und einem Gewichtsverlust zu rechnen. Irisin könnte außerdem auch die Glukosehomöostase verbessern und dadurch in der Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus eine Rolle spielen [13-15].

Boström et al. zeigten eine erhöhte Serumkonzentration von Irisin nach körperlichem Training sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen [11]. Während die Untersuchung an Mäusen (n= 20) eine Kontrollgruppe beinhaltete, war die Humanstudie (n= 8) unkontrolliert. Die Forscher beschrieben, dass durch den Stimulus einer sportlichen Belastung und durch den Transkriptionskoaktivator PGC1 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) die Expression von FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) in der Muskulatur erhöht wird und es zu einer verstärkten Irisinausschüttung kommt [16]. Allerdings sind die molekularen Mechanismen, die im Zusammenhang mit Irisin und Sport eine Rolle spielen, noch weitestgehend unklar und werden kontrovers diskutiert [17]. Daher sind weitere kontrollierte Studien mit einem größeren Probandenkollektiv notwendig.

### **Einfluss von Sport auf die Blutdruckregulation**

Der Blutdruck zählt zu den kardiovaskulären Risikofaktoren [18] und wird durch verschiedene Einflussfaktoren reguliert. Dazu zählen das vegetative Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), eine proteolytische Kaskade zur Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes [19]. Weiterhin spielt die Gefäßelastizität eine Rolle [20].

Bei erhöhter Sympathikusaktivität wird durch Neurotransmitterausschüttung die Herzfrequenz und der Gefäßwiderstand in der Peripherie erhöht. Dies führt zu einer Erhöhung des Blutdrucks. Umgekehrt verhält es sich bei erhöhter Parasympathikusaktivität [21].

Ein weiterer Regulationsmechanismus wird durch die Niere (RAAS) vermittelt. Als Antwort auf eine an den Barorezeptoren der Arteriolen gemessene Drucksenkung kommt es zu einer Freisetzung der Protease Renin. Die Reninfreisetzung wird außerdem durch Veränderungen im Elektrolythaushalt, Hormone und neurale Mechanismen reguliert. Renin löst eine Kaskade aus, die unter anderem zu einer Erhöhung des Angiotensin II führt. Dies wiederum bewirkt einen erhöhten Gefäßwiderstand und durch eine gesteigerte Aldosteronproduktion eine erhöhte Natriumrückresorption. Durch beide Effekte erhöht sich der Blutdruck [19].

Die blutdrucksenkenden Effekte von Sport werden hauptsächlich einer Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands zugeschrieben [22-24]. Es wird vermutet, dass diese durch eine reduzierte sympathische Aktivität als Folge von regelmäßigem Sport hervorgerufen wird [21]. Außerdem könnte die Konzentration von vasoaktiven Substanzen durch körperliche Aktivität beeinflusst werden. So konnte z.B. eine trainingsinduzierte Reduktion des Vasokonstriktors Endothelin-1 [25] ebenso beobachtet werden wie eine Erhöhung des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) [26-27]. Darüber hinaus spielen vermutlich strukturelle Anpassungen

wie eine Erhöhung des Blutgefäßdurchmessers eine Rolle [28]. Diese werden möglicherweise auch über NO vermittelt.

In einer Studie wurde außerdem beobachtet, dass Polymorphismen des RAAS die akute Änderung des Blutdrucks bei Belastung beeinflussen [19]. Auch wenn die Gründe hierfür noch nicht geklärt sind, ist davon auszugehen, dass auch das RAAS durch körperliche Aktivität beeinflusst wird.

## **Individuelle Vorhersage von Trainingseffekten**

In Bezug auf die gesundheitsfördernden Auswirkungen von Sport wurde beobachtet, dass die Anpassung z. B. des Blutdrucks an ein körperliches Training individuell sehr unterschiedlich sein kann. Während manche Menschen gesundheitlich sehr stark von einem körperlichen Training profitieren, kommt es bei anderen nur zu einer geringen oder sogar zu gar keiner Anpassung durch Sport [29-30]. Die individuelle Anpassung (Response) ist dabei einerseits genetisch bedingt und andererseits durch Faktoren wie Lebensstil und epigenetische Veränderungen beeinflusst [31-33].

In den meisten Trainingsstudien werden zur Beurteilung von Trainingseffekten Mittelwerte über mehrere Probanden berechnet. Basierend auf diesen Mittelwerten werden dann allgemeingültige Trainingsempfehlungen gegeben. Dies mag aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive sinnvoll erscheinen, aufgrund der hohen Variabilität von Trainingseffekten können die mittelwertbasierten Trainingsempfehlungen jedoch nicht immer auf den einzelnen Menschen angewendet werden. Je nach individueller Response auf das Training können sich die für den Einzelnen optimalen Trainingsintensitäten und –formen (z.B. Ausdauer vs. Kraft) stark unterscheiden. Im Hinblick auf eine personalisierte Medizin wäre es daher wünschenswert, individuelle, auf den einzelnen Patienten ausgerichtete Trainingsempfehlungen geben zu können. Zur Optimierung des körperlichen Trainings wären einfach und schnell zu bestimmende Prädiktoren der Trainingsanpassung hilfreich.

In Bezug auf den Blutdruck wurde beobachtet, dass körperliches Training nicht nur chronisch zu einer Senkung des Ruheblutdrucks führen kann, sondern häufig auch kurzfristig einen ähnlichen, jedoch reversiblen Effekt nach einer akuten körperlichen Belastung zeigt [8,34]. Dieses seit langem bekannte Phänomen wird auch „post-exercise hypotension“ genannt. Es wird vermutet, dass die „post-exercise hypotension“ unter anderem durch eine zu einer Vasodilatation führende vermehrte NO-Freisetzung hervorgerufen wird [23]. Da dieser Wirkmechanismus auch für die chronische Blutdrucksenkung nach längerem Training verantwortlich sein könnte [24], liegt die Vermutung nahe, dass das Ausmaß der „post-exercise

hypotension“ die durch ein Training langfristig zu erwartende Senkung des Ruheblutdrucks vorhersagen könnte. Die bislang hierzu durchgeführten Trainingsstudien hatten eher einen Pilotcharakter, was sich in dem Fehlen einer Kontrollgruppe und einem eher kleinen Probandenkollektiv zeigte [35-36]. Darüber hinaus wurde bisher nur ein Lauftraining moderater Intensität untersucht, so dass nicht bekannt ist, ob sich der beobachtete Zusammenhang auch auf z.B. Intervalltraining oder Kraftausdauertraining übertragen lässt.

## **Methodik**

Diese kumulative Arbeit setzt sich aus vier Veröffentlichungen zusammen, die auf den Ergebnissen von zwei groß angelegten Studien basieren.

Zunächst wurden die langfristigen Effekte anhand einer deskriptiven Querschnittstudie mit 100 Altherren-(AH-)Fußballspielern untersucht. Die Fußballer hatten durchschnittlich 35 Trainingsjahre absolviert. In dieser Studie wurde untersucht, ob Menschen mit langjähriger sportlicher Betätigung ein verändertes kardiovaskuläres Risikoprofil im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen (Veröffentlichung 1 [37]).

Im Anschluss wurde eine randomisierte und kontrollierte Trainingsstudie mit 129 Probanden durchgeführt, in der verschiedene Trainingsprogramme über 6 Monate dreimal wöchentlich absolviert wurden. Die Probanden wurden jeweils in eine von 4 Gruppen eingeteilt: Dauermethode (n=23, 45 min Laufen bei 60% der Herzfrequenzreserve); Intervalltraining (n=26, 4x4 min bei 95% der maximalen Herzfrequenz) Kraftausdauertraining (n=40, 2x15 Wiederholungen beim 20-Wiederholungsmaximum an 8 verschiedenen Geräten); sowie eine Kontrollgruppe (n=39, Beibehaltung des Lebensstils).

In der Trainingsstudie wurden die Effekte der verschiedenen Trainingsformen auf die Serumkonzentration von Irisin untersucht (Veröffentlichung 2 [38]). Weiterhin wurde exemplarisch für die Kraftausdauer- und die Kontrollgruppe der Zusammenhang zwischen den Irisinkonzentration und der Fettstoffwechselrate analysiert (Veröffentlichung 3 [39]).

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der akuten Blutdrucksenkung („post-exercise hypotension“) und der langfristigen trainingsinduzierten Senkung des Blutdrucks besteht, wurde die Korrelation zwischen diesen beiden Parametern berechnet (Veröffentlichung 4 [40]). Sollte ein solcher Zusammenhang bestehen, wäre die „post-exercise hypotension“ ein Prädiktor für eine chronische Blutdrucksenkung durch Sport.

### 3. Kurzzusammenfassung der Studien

#### Veröffentlichung 1: Cardiovascular risk and fitness in veteran football players

M. Wegmann, A. Steffen, K. Pütz, N. Würtz, U. Such, O. Faude, P. Bohm, T. Meyer  
Journal of Sports Sciences Vol .34, No. 6, 576-583 (2016)

**Einleitung:** Die Langzeiteffekte von sportlichem Training auf das kardiovaskuläre Risikoprofil sind bislang nur in geringem Umfang wissenschaftlich untersucht worden. Da eine Längsschnittstudie über viele Jahre methodisch schwierig durchführbar ist, wurde in dieser Studie ein Querschnittsdesign gewählt. Am Beispiel von Altherrenfußballern sollte untersucht werden, wie das kardiovaskuläre Risikoprofil einer langjährig sportlich aktiven Population aussieht.

**Methodik:** Es wurde eine Querschnittstudie mit 100 Fußballspielern im Alter zwischen 40 und 63 Jahren durchgeführt. Diese umfasste sowohl eine ausführliche medizinische als auch eine Sportanamnese sowie eine körperliche Untersuchung, eine venöse Blutentnahme, eine Ruheblutdruckmessung, ein Ruhe-EKG, eine ausbelastende Fahrradergometrie mit Spiroergometrie sowie einen ausbelastenden Feldstufentest. Darüber hinaus wurde während einer typischen Trainingseinheit und eines Wettkampfspiels jeweils die Herzfrequenz erfasst und der Blutlaktatwert bestimmt.

**Ergebnisse:** Die Befragung ergab, dass die Probanden durchschnittlich  $1,0 \pm 0,6$  Trainingseinheiten pro Woche sowie  $27 \pm 8$  Spiele pro Saison absolvierten. 19% waren Raucher. Der Ruheblutdruck lag durchschnittlich bei  $138 \pm 15 / 88 \pm 8$  mmHg. Die Bluthochdruckprävalenz nach der WHO-Definition betrug 66%. Das Gesamtcholesterin lag im Mittel bei  $220 \pm 41$  mg/dl, das HDL bei  $46 \pm 13$  mg/dl und das LDL bei  $134 \pm 33$  mg/dl. Das durchschnittliche 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach dem Framingham-Score war 6%. Bei der Fahrradergometrie zeigte sich eine durchschnittliche Maximalleistung von  $2,8 \pm 0,6$  Watt/kg und eine durchschnittliche  $VO_{2peak}$  von  $40,0 \pm 7,3$  ml/(min\*kg). Im Vergleich zwischen Training und Wettkampf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Herzfrequenz und dem Blutlaktat.

**Zusammenfassung:** Das kardiovaskuläre Risikoprofil der untersuchten AH-Spieler war vergleichbar mit altersentsprechenden Referenzwerten der Normalbevölkerung. Allerdings zeigten die Fußballspieler eine etwas bessere ergometrische Leistungsfähigkeit, was durchaus eine prognostische Bedeutung haben könnte. Ein günstigeres Risikoprofil könnte sich

möglicherweise durch eine höhere Trainingsfrequenz ergeben. Es zeigte sich, dass Training und Wettkampf zu einer vergleichbaren, relativ hohen kardiovaskulären und metabolischen Belastung führten, die für Spieler mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eine Gefahr darstellen können.

## **Veröffentlichung 2: Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial**

A. Hecksteden, M. Wegmann, A. Steffen, J. Kraushaar, A. Morsch, S. Ruppenthal, L. Kaestner, T. Meyer

BMC Medicine, Vol. 11:235 (2013)

**Einleitung:** Die kürzliche Entdeckung eines neuen, möglicherweise an gesundheitsbezogenen Trainingseffekten beteiligten Myokins (Irisin) hat große Aufmerksamkeit erlangt. Es wird vermutet, dass Irisin durch die Umwandlung von weißen in braune Fettzellen die Fettverbrennung anregt und dadurch einen positiven Effekt auf die Reduktion von Übergewicht haben kann. Dem Irisin käme dadurch eine präventive Wirkung zu. Der Nachweis eines trainingsbedingten Anstiegs von Irisin ist jedoch noch umstritten. In dieser Studie sollte daher untersucht werden, ob regelmäßiges Training einen Anstieg der Irisinkonzentration beim Menschen bewirkt.

**Methodik:** In einer randomisierten kontrollierten Trainingsstudie wurden untrainierte und gesunde Probanden im Alter von 30-60 Jahren wie oben beschrieben in vier Gruppen eingeteilt. Für die Auswertung der Irisindaten konnten aufgrund eines systematischen Fehlers bei der ELISA-Methode (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) nur drei der vier Gruppen berücksichtigt werden: Dauermethode (n=23, 45 min Laufen bei 60% der Herzfrequenzreserve), Kraftausdauertraining (n=40, 2x15 Wiederholungen beim 20-Wiederholungsmaximum an 8 verschiedenen Geräten); sowie eine Kontrollgruppe (n=39, Beibehaltung des Lebensstils).

In den Trainingsgruppen trainierten die Probanden 6 Monate lang dreimal pro Woche. Die Serumkonzentration von Irisin wurde aus gefrorenem Plasma in einer einfach geblindeten Messung direkt am Ende der Trainingsstudie bestimmt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einer Varianzanalyse auf Signifikanz getestet. Für post-hoc-Vergleiche mit der Kontrollgruppe wurde der Dunnett-Test verwendet.

**Ergebnisse:** Die maximale laufbandergometrische Leistungsfähigkeit stieg in den Trainingsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant (Kontrolle:  $\pm 0,0 \pm 0,7$  km/h, Dauermethode:  $+1,1 \pm 0,6$  km/h ( $p < 0,01$ ), Kraftausdauertraining:  $+0,5 \pm 0,7$  km/h ( $p = 0,01$ )). Die trainingsbedingte Änderung der Irisinkonzentration war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (Kontrolle:  $+101 \pm 81$  ng/ml, Dauermethode:  $+44 \pm 93$  ng/ml ( $p = 0,99$ ), Kraftausdauertraining:  $+60 \pm 92$  ng/ml ( $p = 0,99$ )). Bei der Auswertung zeigte sich jedoch eine negative Korrelation zwischen der Irisinkonzentration und der Lagerdauer der Proben ( $p < 0,01$ ,

$r=-0,33$ ). Nach Berücksichtigung dieses Störfaktors blieben die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p=0,99$ ).

**Zusammenfassung:** Ein trainingsinduzierter Anstieg der Irisinkonzentration konnte nicht bestätigt werden, was einen Anteil des Irisins an gesundheitsbezogenen Trainingseffekten in Frage stellt. Da erstmals auffiel, dass die gefrorenen Plasmaproben einen Abfall der Irisinkonzentration über die Lagerdauer von bis zu 2 Jahren aufwiesen, könnten die positiven Ergebnisse von nicht kontrollierten Studien möglicherweise zumindest teilweise durch die längere Lagerdauer der Proben aus den Eingangstests hervorgerufen worden sein.



### **Veröffentlichung 3: Irisin Does Not Mediate Resistance Training–Induced Alterations in Resting Metabolic Rate**

F. Scharhag-Rosenberger, T. Meyer, M. Wegmann, S. Ruppenthal, L. Kaestner, A. Morsch, A. Hecksteden

Medicine and Science in Sports and Exercise, Vol. 46, No. 9, 1736-1743 (2014)

**Einleitung:** Irisin wird eine präventive Bedeutung im Sinne der Beteiligung an einer Übergewichtsreduktion zugeschrieben. Es wird vermutet, dass eine erhöhte Irisinkonzentration zu einem Anstieg der Fettstoffwechselrate führt. Daher wurde an einer Teilpopulation der 6-monatigen Trainingsstudie untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen der Fettstoffwechselrate und der Irisinkonzentration sowie der fettfreien Masse als zwei mögliche mechanistische Verknüpfungspunkte zwischen körperlichem Training und der Fettstoffwechselrate.

**Methodik:** Die Untersuchung basierte auf der oben beschriebenen Trainingsstudie. Für diese Auswertung wurde neben der Kontrollgruppe die Kraftausdauergruppe exemplarisch ausgewählt, weil hier aufgrund der zu erwartenden Erhöhung der Muskelmasse am ehesten mit Änderungen der Fettstoffwechselrate zu rechnen war. Die Probanden führten entweder dreimal pro Woche ein 6-monatiges Kraftausdauertraining, orientiert an den ACSM-Richtlinien, durch (n=37, Alter  $47 \pm 7$  Jahre, BMI  $25,0 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>) oder dienten als Kontrolle (n=37, Alter  $50 \pm 7$  Jahre, BMI  $24,2 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>).

Die Maximalkraft, der Ruheumsatz bzw. die Fettstoffwechselrate (indirekte Kalorimetrie), der Körperfettanteil (Kalipermethode) und die Irisinkonzentration im Serum (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) wurden vor und nach dem 6-monatigen Training gemessen. Die Irisinkonzentration wurde dabei rechnerisch um den in der Veröffentlichung 2 beobachteten Lagerungseinfluss korrigiert. Die abweichenden Gruppengrößen im Vergleich zur Veröffentlichung 2 ergaben sich aus Drop-Outs aufgrund technischer Probleme bei der indirekten Kalorimetrie.

**Ergebnisse:** Das Training führte zu einem Anstieg der Kraft (Maximallast in der Beinpresse  $+16 \pm 7\%$ ,  $p < 0,001$ ). Die Fettstoffwechselrate der Probanden stieg in der Trainingsgruppe ( $1671 \pm 356$  kcal/d vs.  $1843 \pm 385$  kcal/d,  $p < 0,001$ ), aber nicht in der Kontrollgruppe ( $1587 \pm 285$  kcal/d vs.  $1602 \pm 294$  kcal/d,  $p = 0,97$ , Gruppe-Zeit-Interaktion:  $p < 0,01$ ). Das Körpergewicht (Training:  $-0,5 \pm 2,4$  kg, Kontrolle:  $+0,1 \pm 2,3$  kg), der Körperfettanteil (Training:  $-1,1 \pm 2,5\%$ , Kontrolle:  $-0,7 \pm 2,9\%$ ) und die fettfreie Masse (Training:  $+0,4 \pm 2,1$  kg, Kontrolle:  $+0,6 \pm 1,9$  kg) entwickelten sich nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen

(Gruppe-Zeit-Interaktion:  $p=0,29$ ,  $p=0,54$ ,  $p=0,59$ ). Die Irisinkonzentration erhöhte sich signifikant in der Kontrollgruppe ( $+70,8 \pm 83,4$  ng/ml,  $p < 0,001$ ), aber nicht in der Trainingsgruppe ( $+22,4 \pm 92,6$  ng/ml,  $p=0,67$ , Gruppe-Zeit-Interaktion  $p < 0,01$ ). Die Änderung der Fettstoffwechselrate zeigte keine signifikante Korrelation mit der Änderung der fettfreien Masse ( $r=-0,11$ ,  $p=0,36$ ) oder des Irisins ( $r=-0,004$ ,  $p=0,97$ ).

**Zusammenfassung:** Präventives Kraftausdauertraining bewirkte einen Anstieg der Fettstoffwechselrate. Im Gegensatz zu aktuell diskutierten Hypothesen scheint dieser Anstieg jedoch nicht auf trainingsbedingte Änderungen der fettfreien Masse oder der Irisinkonzentration zurückzuführen zu sein. Dies stellt die Bedeutung des Irisins für trainingsbedingte Änderungen der Energiebilanz in Frage.

## **Veröffentlichung 4: Postexercise Hypotension as a Predictor for Long-Term Training-Induced Blood Pressure Reduction: A Large-Scale Randomized Controlled Trial**

M. Wegmann, A. Hecksteden, W. Poppendieck, A. Steffen, J. Kraushaar, A. Morsch, T. Meyer  
Clinical Journal of Sports Medicine, Epub ahead of print (2017)

**Einleitung:** Der Akutreaktion des Blutdrucks nach körperlicher Belastung („post-exercise hypotension“) wird eine prädiktive Bedeutung im Hinblick auf die zu erwartende chronische Senkung des Blutdrucks durch Ausdauertraining zugeschrieben. Jedoch existieren zum Zusammenhang zwischen akuter und chronischer Blutdrucksenkung bislang nur unkontrollierte Studien mit einer geringen Probandenzahl. Darüber hinaus wurde auch der Einfluss verschiedener Trainingsprotokolle bisher noch nicht ausreichend untersucht.

**Methodik:** Im Rahmen einer groß angelegten randomisierten, kontrollierten Trainingsstudie zur Optimierung der präventiven Effekte von körperlichem Training („Saarländische Ausdauer-Etappe (SAuSE)“) wurde die Korrelation zwischen „post-exercise hypotension“ und den chronischen Effekten des Trainings auf den Blutdruck untersucht. Die Gesamtlaufzeit der Studie betrug 2 Jahre. Es wurden 129 gesunde, untrainierte Probanden in 4 Gruppen eingeteilt: Dauermethode (n=23, 45 min Laufen bei 60% der Herzfrequenzreserve); Intervalltraining (n=26, 4x4 min bei 95% der maximalen Herzfrequenz) Kraftausdauertraining (n=40, 2x15 Wiederholungen beim 20-Wiederholungsmaximum an 8 verschiedenen Geräten); sowie eine Kontrollgruppe (n=39, Beibehaltung des Lebensstils). In jeder Trainingsgruppe trainierten die Probanden dreimal pro Woche über einen Zeitraum von sechs Monaten, die Kontrollgruppe sollte ihren Lebensstil beibehalten. Der akute Belastungseffekt auf den Blutdruck („post-exercise hypotension“) wurde definiert als die Änderung des Blutdrucks nach einer Ausbelastung auf dem Laufband, verglichen mit dem Ausgangsniveau in Ruhe (Blutdruck 7 min nach Akutbelastung minus Ruheblutdruck vor dem Training). Der chronische Trainingseffekt auf den Blutdruck wurde als die Änderung des Ruheblutdrucks nach dem Training festgelegt (Ruheblutdruck nach 6 Monaten Training minus Ruheblutdruck vor dem Training).

**Ergebnisse:** Für die Dauermethode ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den akuten und chronischen Effekten auf den systolischen ( $r=0,66$ ,  $p=0,001$ ) und diastolischen ( $r=0,66$ ,  $p=0,001$ ) Blutdruck. Beim Krafttraining zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r=0,45$ ,  $p=0,007$ ) für den diastolischen, nicht jedoch für den systolischen Blutdruck. Für das Intervalltraining wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet.

**Zusammenfassung:** Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die „post-exercise hypotension“ ein einfach zu bestimmender Prädiktor für die Effektivität von Ausdauertraining nach der Dauerperiode zur Senkung des Blutdrucks ist. Damit könnte dieser Parameter ein nützliches Werkzeug für Ärzte darstellen, um Patienten mit erhöhtem Blutdruck individualisierte Trainingsempfehlungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos zur Verfügung zu stellen. Die Zuverlässigkeit dieses Prädiktors müsste allerdings noch in weiterführenden Studien untersucht werden.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur präventiven Wirkung von sportlichem Training auf kardiovaskuläre Risikofaktoren durchgeführt. Dies beinhaltete zum einen eine Querschnittstudie mit Altherrenfußballern zur langjährigen Wirkung von Sport, und zum anderen eine randomisierte, kontrollierte Längsschnittstudie mit Untrainierten, in der die Wirkung von drei verschiedenen Trainingsformen über einen Zeitraum von 6 Monaten mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. In der Querschnittstudie ergab sich für die Altherrenfußballer ein mit der Normalbevölkerung vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil. Die Längsschnittstudie fokussierte sich auf den klassischen kardiovaskulären Risikofaktor Ruheblutdruck sowie auf das erst kürzlich entdeckte Irisin. Die Irisinkonzentration wurde durch die sportliche Aktivität nicht signifikant beeinflusst und wies auch keine Korrelation mit dem Ruheumsatz auf. Für den Ruheblutdruck zeigte sich dagegen eine signifikante Korrelation zwischen der akuten Senkung nach einer Belastung („post-exercise hypotension“) und der chronischen Senkung durch Sport nach der Dauerperiode.

### Querschnittstudie Altherrenfußball

Die Wirkung von Sport auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wird in der Regel im Rahmen von (längsschnittlich angelegten) Trainingsstudien untersucht, bei denen von den Probanden über einen vorgegebenen Zeitraum von einigen Monaten ein definiertes Trainingsprogramm durchgeführt wird [6,8,41]. Bisher ist allerdings noch wenig bekannt, inwieweit sich eine langjährige sportliche Betätigung auf Risikofaktoren auswirkt. Diese Frage lässt sich kaum in einem Längsschnittdesign untersuchen, weil eine Studiendauer von ~35 Jahren einen extrem hohen Aufwand mit sich bringen würde und des Weiteren mit einer sehr hohen Drop-out-Rate zu rechnen wäre. Die Fragestellung, ob Menschen die langjährig und regelmäßig Sport ausüben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, lässt sich demnach nur in einem Querschnittdesign sinnvoll untersuchen.

Bei der Untersuchung der Altherrenfußballspieler zeigte sich im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung keine niedrigere Prävalenz für die kardiovaskulären Risikofaktoren Übergewicht und Bluthochdruck. 77% der Altherrenspieler waren übergewichtig oder fettleibig ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) im Vergleich zu 67% der deutschen Männer im vergleichbaren Alter (40 bis 60 Jahre) [42]. Dieser Unterschied könnte allerdings teilweise auch in der unterschiedlichen Messmethodik begründet sein (Wiegen vs. Befragung). Die Prävalenz des Bluthochdrucks ( $\geq 140 \text{ mmHg}$  systolisch und  $\geq 90 \text{ mmHg}$  diastolisch) lag bei den Fußballern etwas höher als bei deutschen Männern in ähnlichem Alter. Im Vergleich zur Normalbevölkerung im gleichen Alter

war die Leistungsfähigkeit der Fußballer auf dem Radergometer im Durchschnitt höher [43]. Aus diesen Ergebnissen lässt sich vermuten, dass die Altherrenfußballer zwar fitter, aber nicht weniger kardiovaskulär gefährdet (gemessen an den klassischen Risikofaktoren) als die Normalbevölkerung waren. Dass eine höhere körperliche Fitness nicht unbedingt mit einer Reduktion der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert, deckt sich mit der momentanen Datenlage [44]. Bezogen auf die Mortalität wurde allerdings in einer Metaanalyse gezeigt, dass eine bessere körperliche Leistungsfähigkeit mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert war. [45] Es kann vermutet werden, dass es für die gesundheitsbezogenen Parameter Blutdruck und Übergewicht eine genetische Komponente gibt, die durch Training nur eingeschränkt beeinflussbar ist [46-49]. Weiterhin ist davon auszugehen, dass das Ausmaß der durch Training hervorgerufenen Senkung beispielsweise des Blutdrucks individuell unterschiedlich ist [50].

## **Trainingsstudie**

Um die Zusammenhänge zwischen Sport, körperlicher Fitness und der Ausprägung von kardiovaskulären Risikofaktoren zu untersuchen, wurde eine großangelegte kontrollierte und randomisierte Trainingsstudie durchgeführt. Hier wurde unter anderem der Zusammenhang zwischen verschiedenen Trainingsformen und der Produktion von Irisin untersucht.

## **Irisin**

Im Gegensatz zur Studie von Boström et al. (2012) [11], die als erste Forschungsgruppe über Irisin publizierten, zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Erhöhung des Irisins im Plasma nach 6 Monaten Dauerlauftraining oder Kraftausdauertraining im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings wurde ein Einfluss der Lagerungsdauer der Proben auf die gemessene Irisinkonzentration beobachtet und erstmals beschrieben. Es zeigte sich, dass die Irisinkonzentration bei einer Lagerungstemperatur von  $-20\text{ °C}$  um ca.  $0,2\text{ ng/ml/Tag}$  abnahm. Die Messwerte wurden dementsprechend in beiden vorliegenden Studien korrigiert. Während Boström et al. (2012) keine Angaben zur Probenlagerung machten, wurde in neueren Studien eine Lagerungstemperatur von  $-80\text{ °C}$  verwendet.

In aktuellen Studien zeigte sich, dass Irisin zwar kurzfristig nach einer Belastung ansteigen kann [51-54], Studien, die den Irisinspiegel nicht unmittelbar nach der Belastung bestimmt hatten, zeigten jedoch keine signifikanten längerfristigen Veränderungen [51,55-57]. In einigen Studien wurde unmittelbar nach der Belastung eine erhöhte Irisinkonzentration beobachtet, diese war jedoch nach 10 Minuten [56] bzw. 2 Stunden [51,57] wieder auf dem Ruhenniveau. In

der vorliegenden Untersuchung wurde die Irisinkonzentration 2 bis 7 Tage nach der letzten Belastung bestimmt, um zu untersuchen, ob sich durch das regelmäßige Training langfristige Veränderungen ergeben. Eine ergänzende Bestimmung der Irisinkonzentration direkt nach einzelnen Trainingseinheiten wäre zu Vergleichszwecken im Nachhinein sicherlich sinnvoll gewesen. Das Ergebnis der Untersuchung, dass kein anhaltender Effekt von wiederholtem Training auf die Irisinkonzentration zu beobachten war, wurde auch durch eine im Anschluss an die vorliegende Arbeit durchgeführte Metaanalyse bestätigt [58].

In der vorliegenden Untersuchung wurde wie in der Mehrzahl der vorhandenen Studien [52,58] die Irisinkonzentration mit der antikörperbasierten ELISA-Methode bestimmt. In neueren Veröffentlichungen wird diskutiert, ob diese Methode zu Messungenauigkeiten und falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen führen kann [59]. So war der hier verwendete Antikörper möglicherweise nicht spezifisch genug, so dass es zu Kreuzreaktionen mit nichtspezifischen Proteinen gekommen sein könnte [60], die durch Belastung ebenfalls ansteigen können. Huh (2018) [59] schlägt daher als Alternative die Bestimmung der Konzentration über eine antikörperunabhängige Massenspektrometrie vor. In einer Studie, die dieses Verfahren einsetzte, zeigte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen der Metaanalysen [52,58] trotz eines großen zeitlichen Abstands zwischen Training und Blutentnahme (4 Tage) in der Trainingsgruppe eine um ca. 20% höhere Irisinkonzentration als in der Kontrollgruppe [61]. Weiterführende Untersuchungen, die die beiden Bestimmungsmethoden vergleichen, wären somit hilfreich.

Eine weitere Fragestellung war, ob übergewichtige Menschen einen größeren Anstieg der Irisinkonzentration aufweisen. Hierzu ist die Datenlage uneinheitlich [52], was daran liegen könnte, dass der BMI für die Definition von Übergewicht herangezogen wurde. Da der BMI keinen genauen Aufschluss über die Körperzusammensetzung ergibt, wäre der Körperfettanteil hier möglicherweise ein besser geeigneter Parameter. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie die Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und der Irisinkonzentration berechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,04$ ,  $p>0,05$ ). Die in einigen Studien beobachtete positive Korrelation zwischen BMI und Irisinkonzentration könnte möglicherweise durch eine größere Skelettmuskelmasse der Probanden mit höherem BMI verursacht worden sein. Es wurde gezeigt, dass die Skelettmuskelmasse ein starker Prädiktor der Irisinkonzentration ist [54].

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass zumindest mittel- bis langfristig nicht mit einer Erhöhung der Irisinkonzentration durch Sport zu rechnen ist. Weiterhin wurde auch kein Einfluss von Irisin auf die Fettverbrennung gefunden. Offen bleibt, ob das durchgeführte

Training zu einer kurzfristigen Erhöhung des Irisins geführt hat und ob diese kurzfristige Erhöhung eine erhöhte Fettverbrennung zur Folge hat.

### **Ruheblutdruck**

Im Rahmen der Trainingsstudie wurden darüber hinaus die akuten und chronischen Effekte von Belastung und Training auf den Ruheblutdruck erforscht. Hierbei zeigte sich für das Training nach der Dauermethode eine hochsignifikante Korrelation zwischen den akuten und chronischen Effekten auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten einer zuvor durchgeführten Pilotstudie mit einem ähnlichen Trainingsprogramm, das allerdings nur 4 Wochen statt 6 Monaten durchgeführt wurde [62]. Die vorliegende Studie ist die erste, die diesen Zusammenhang kontrolliert und randomisiert für verschiedene Trainingsprogramme an einem großen Probandenkollektiv untersucht und verglichen hat. Hierbei zeigte sich, dass die Übertragbarkeit der akuten auf die zu erwartenden chronischen Effekte auch von der Art des durchgeführten Trainings abhängt. So ergab sich für das Kraftausdauertraining lediglich für den diastolischen Blutdruck eine signifikante Korrelation, für das Intervalltraining zeigte sich kein Zusammenhang zwischen akuten und chronischen Effekten. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass der Ausbelastungstest zur Bestimmung der akuten Effekte dem Training nach der Dauermethode ähnlicher war als den beiden anderen Trainingsformen. Wie beim Ausbelastungstest handelte es sich beim Dauertraining um eine kontinuierliche Laufbelastung, im Gegensatz zum intermittierenden Charakter des Intervalltrainings und des Krafttrainings an Geräten. Während es im Verlauf des Dauertrainings vermutlich ähnlich wie beim Ausbelastungstest zu einem kontinuierlichen Blutdruckanstieg kam, waren die beiden anderen Trainingsmethoden durch mehrere Blutdruckspitzen mit dazwischenliegenden Senkungen charakterisiert.

Es kann vermutet werden, dass die chronischen Trainingseffekte des Dauertrainings durch den Reiz eines dauerhaft erhöhten, zunehmend ansteigenden Blutdrucks hervorgerufen wurden, während die Effekte bei den anderen Trainingsmethoden eher durch die kurzen, hohen Blutdruckspitzen aufgrund kurzfristiger maximaler sympathischer Aktivierung bewirkt wurden. Probanden, die auf den Dauertrainingsreiz mit einer Blutdrucksenkung reagieren, würden demnach eher durch den Ausbelastungstest identifiziert werden als Probanden, die auf kurze Blutdruckspitzen reagieren. Dies ist allerdings nur spekulativ und durch die Literatur bislang nicht belegt.

Die Vermutung, dass die Korrelation zwischen akuten und chronischen Effekten höher wird, je ähnlicher die Belastungsformen sind, wird auch bestätigt durch die Untersuchung von Liu et al.



(2012) [36], die die akuten und chronischen Effekte eines 8-wöchigen Ausdauertrainings untersuchten. Zur Bestimmung der akuten Effekte wurde exakt die gleiche Belastung gewählt wie im dem darauffolgenden Trainingsprogramm (30 min Dauerlauf), und es zeigte sich eine hohe Korrelation ( $r=0,89$  für den systolischen,  $r=0,75$  für den diastolischen Blutdruck).

Aus den Ergebnissen der Studie kann geschlossen werden, dass die akute Blutdrucksenkung nach einer einzelnen Belastung („post-exercise hypotension“) ein einfach zu bestimmender Prädiktor für die Effektivität von Ausdauertraining nach der Dauerethode zur Senkung des Blutdrucks ist. Dieser Parameter kann damit ein nützliches Werkzeug für Ärzte sein, um Patienten mit erhöhtem Blutdruck individualisierte Trainingsempfehlungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos zur Verfügung zu stellen. Als erste quantitative Abschätzung kann nach den Ergebnissen der Studie von einer zu erwartenden chronischen Blutdrucksenkung ausgegangen werden, die halb so groß ist wie die beobachtete akute Blutdrucksenkung. Einschränkend zu berücksichtigen ist allerdings, dass keine perfekte Korrelation von 1,0 vorlag und daher beim Einsatz dieser Methode nicht für jeden Patienten eine brauchbare Vorhersage zu erwarten ist. Aus der Betrachtung der Korrelationsdiagramme ließ sich bei einem Viertel der Probanden eine auch quantitativ präzise Vorhersage der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung treffen. Eine korrekte Tendenz (gleiches Vorzeichen bei der akuten und der chronischen Änderung) ergab sich für den systolischen und den diastolischen Blutdruck bei ca. 86% bzw. 67% der Probanden. Eine Steigerung der Präzision könnte möglicherweise erreicht werden, wenn das akute Ausbelastungsprotokoll genau der chronischen Art der Belastung entspräche [36].

Bei der Interpretation der berechneten Korrelationen ist methodenkritisch anzumerken, dass sowohl der akute als auch der chronische Effekt jeweils abhängig sind vom Ausgangswert des Ruheblutdrucks (siehe Veröffentlichung 4 [40]). Dadurch entsteht bei der Berechnung der Korrelation ein als „mathematical coupling“ bezeichneter Effekt, der zu einer fehlerhaften Bestimmung der Korrelation führen kann [63]. In der vorliegenden Studie wurden Messfehler bei der Blutdruckbestimmung dadurch reduziert, dass wiederholt gemessen wurde und der automatisch gemessene Wert durch manuell gemessene Werte überprüft wurde. Der Einfluss von fehlerhaften Messungen der Ausgangswerte des Ruheblutdrucks auf die Korrelation über „mathematical coupling“ konnte dadurch reduziert werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist von besonderer Relevanz für die Klinik: Zum einen ist das Dauertraining die meistgenutzte Trainingsmethode im präventivmedizinischen Alltag, zum anderen ist die „post-exercise hypotension“ ein kostengünstiger, einfach und praktikabel zu bestimmender Prädiktor.

Um bei der Anwendung Messfehler zu minimieren, sollten für die Blutdruckmessung zugelassene, kalibrierte Messgeräte eingesetzt werden. Des Weiteren sollten alle Messungen an einem Patienten vom selben, ausreichend erfahrenen Untersucher durchgeführt werden [64].

Während im angloamerikanischen Ausland Laufbandbelastungen gängiger sind, werden in Deutschland die Belastungs-EKGs eher auf dem Radergometer durchgeführt. In weiteren Studien sollte daher untersucht werden, ob sich der gefundene Zusammenhang zwischen akuten und chronischen Effekten auch für einen Belastungstest auf dem Radergometer (statt auf dem Laufband) übertragen lässt. Sollte dies der Fall sein, wäre eher eine Bestimmung des Prädiktors im Rahmen des vom Hausarzt routinemäßig durchgeführten Belastungs-EKGs möglich.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Paffenbarger, R.S., et al., *Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni*. N Engl J Med, 1986. 314(10): p. 605-13.
2. Wen, C.P., et al., *Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study*. Lancet, 2011. 378(9798): p. 1244-53.
3. Paffenbarger, R.S., et al., *The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men*. N Engl J Med, 1993. 328(8): p. 538-45.
4. Couillard, C., et al., *Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. 21(7): p. 1226-32.
5. Lee, D.C., et al., *Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk*. J Am Coll Cardiol, 2014. 64(5): p. 472-81.
6. Cornelissen, V.A., R. Buys, and N.A. Smart, *Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis*. J Hypertens, 2013. 31(4): p. 639-48.
7. Thompson, P.D., et al., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. Circulation, 2003. 107(24): p. 3109-16.
8. Cornelissen, V.A. and R.H. Fagard, *Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors*. Hypertension, 2005. 46(4): p. 667-75.
9. Garber, C.E., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2011. 43(7): p. 1334-59.
10. Nocon, M., et al., *Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. 15(3): p. 239-46.
11. Boström, P., et al., *A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. Nature, 2012. 481(7382): p. 463-8.
12. Kajimura, S. and M. Saito, *A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis*. Annu Rev Physiol, 2014. 76: p. 225-49.
13. Hojlund, K. and P. Boström, *Irisin in obesity and type 2 diabetes*. J Diabetes Complications, 2013. 27(4): p. 303-4.
14. Vamvini, M.T., et al., *Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans*. Eur J Endocrinol (2013). 169(6): 829-34.
15. Zhang, H.J., et al. *Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults*. J Hepatol (2013), 59(3): p. 557-62.
16. Wu, J., et al., *Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human*. Cell (2012), 150(2): p. 366-76.
17. Crujeiras, A.B., M. Pardo, and F.F. Casanueva, *Irisin: 'fat' or artefact*. Clin Endocrinol (2015), 82(4): p. 467-74.
18. Goff, D.C., et al., *2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol (2014), 63(25): p. 2935-59.
19. Blanchard, B.E., et al., *RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension*. Eur J Appl Physiol (2006), 97(1): p. 26-33.
20. Schiffrin, E.L., *Vascular stiffening and arterial compliance. Implications for systolic blood pressure*. Am J Hypertens (2004), 17(12 Pt 2): p. 39S-48S.
21. Hamer, M., *The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms*. Sports Med (2006), 36(2): p. 109-16.
22. Pescatello, L.S., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension*. Med Sci Sports Exerc (2004), 36(3): p. 533-53.
23. Goto, C., et al., *Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans*. Am J Hypertens, 2007. 20(8): p. 825-30.
24. Tinken, T.M., et al., *Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans*. J Physiol, 2008. 586(20): p. 5003-12.
25. Maeda, S., et al., *Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans*. Life Sci (2001), 69(9): p. 1005-16.
26. Jungersten, L., et al., *Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans*. J Appl Physiol (1997), 82(3): p. 760-4.

27. Kingwell, B.A., et al., *Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm*. *Am J Physiol* (1997), 272(3 Pt 2), p. H1070-7.
28. Dinunno, F.A., et al., *Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men*. *J Physiol* (2001), 534(1): p. 287-95.
29. Hecksteden, A., et al., *Individual response to exercise training - a statistical perspective*. *J Appl Physiol* (2015), 118(12), p. 1450-9.
30. Bouchard, C. and T. Rankinen, *Individual differences in response to regular physical activity*. *Med Sci Sports Exerc* (2001), 33(6 Suppl): p. S446-51.
31. Bouchard, C., *Genomic predictors of trainability*. *Exp Physiol* (2012), 97(3): p. 347-52.
32. Ehlert, T., P. Simon, and D.A. Moser, *Epigenetics in sports*. *Sports Med* (2013), 43(2): p. 93-110.
33. Mann, T.N., R.P. Lamberts, and M.I. Lambert, *High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training*. *Sports Med* (2014), 44(8): p. 1113-24.
34. Pescatello, L.S. and J.M. Kulikowich, *The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. 33(11): p. 1855-61.
35. Hecksteden, A., T. Grütters, and T. Meyer, *Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: a pilot study*. *Clin J Sport Med*, 2013. 23(1): p. 58-63.
36. Liu, S., et al., *Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension*. *Med Sci Sports Exerc*, 2012. 44(9): p. 1644-52.
37. Wegmann, M., et al., *Cardiovascular risk and fitness in veteran football players*. *J Sports Sci*, 2016. 34(6): p. 576-83.
38. Hecksteden, A., et al., *Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial*. *BMC Med*, 2013. 11: p. 235.
39. Scharhag-Rosenberger, F., et al., *Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate*. *Med Sci Sports Exerc*, 2014. 46(9): p. 1736-43.
40. Wegmann, M., et al., *Postexercise Hypotension as a Predictor for Long-Term Training-Induced Blood Pressure Reduction: A Large-Scale Randomized Controlled Trial*. *Clin J Sport Med*, 2017.
41. Cornelissen, V.A., et al., *Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age*. *J Hypertens*, 2009. 27(4): p. 753-62.
42. Statistisches Bundesamt, *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht*. (2013).
43. Wasserman, K., et al., *Principles of exercise testing and interpretation*. 1999, Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins.
44. Hartman, Y.A.W., et al., *Improvements in fitness are not obligatory for exercise training-induced improvements in CV risk factors*. *Physiol Rep*, 2018. 6(4).
45. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis*. *JAMA* (200), 301(19): p. 2024-35.
46. Ehret, G.B., et al., *Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk*. *Nature*, 2011. 478(7367): p. 103-9.
47. Levy, D., et al., *Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study*. *Hypertension*, 2000. 36(4): p. 477-83.
48. Newton-Cheh, C., et al., *Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure*. *Nat Genet*, 2009. 41(6): p. 666-76.
49. Locke, A.E., et al., *Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology*. *Nature*, 2015. 518(7538): p. 197-206.
50. Wallace, J.P., *Exercise in hypertension. A clinical review*. *Sports Med* (2003), 33(8): p. 585-98.
51. Norheim, F., et al., *The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans*. *FEBS J*, 2014. 281(3): p. 739-49.
52. Fox, J., et al., *Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis*. *Scand J Med Sci Sports*, 2018. 28(1): p. 16-28.
53. Kraemer, R.R., et al., *A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women*. *Horm Metab Res*, 2014. 46(2): p. 150-4.
54. Huh, J.Y., et al., *FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise*. *Metabolism*, 2012. 61(12): p. 1725-38.
55. Ellefsen, S., et al., *Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women*. *Eur J Appl Physiol*, 2014. 114(9): p. 1875-88.
56. Daskalopoulou, S.S., et al., *Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects*. *Eur J Endocrinol*, 2014. 171(3): p. 343-52.
57. Kerstholt, N., et al., *Association of circulating irisin and cardiopulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania*. *BMC Pulm Med*, 2015. 15: p. 41.

58. Qiu, S., et al., *Chronic Exercise Training and Circulating Irisin in Adults: A Meta-Analysis*. Sports Med, 2015. 45(11): p. 1577-88.
59. Huh, J.Y., *The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism*. Arch Pharm Res, 2018. 41(1): p. 14-29.
60. Perakakis, N., et al., *Physiology and role of irisin in glucose homeostasis*. Nat Rev Endocrinol, 2017. 13(6): p. 324-37.
61. Jedrychowski, M.P., et al., *Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry*. Cell Metab, 2015. 22(4): p. 734-740.
62. Hecksteden, A., T. Grütters, and T. Meyer, *Associations between acute and chronic effects of exercise on indicators of metabolic health: a pilot training trial*. PLoS One, 2013. 8(11): p. e81181.
63. Moreno, L.F., et al., *Mathematical coupling of data: correction of a common error for linear calculations*. J Appl Physiol, 1985. 60(1): p. 335-43.
64. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*. Circulation (2005), 111(5): p. 697-716.

## 6. Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

ACSM	American College of Sports Medicine
AET	Aerobic endurance training
AH	Altherrenfußballer
AHA	American Heart Association
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
Bla	Blood lactate concentration
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
bpm	Beats per minute
BW	Body weight
CET	Continuous endurance training
CON	Control
CVRF	Cardiovascular risk factors
EACPR	European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
EASO	European Association for the Study of Obesity
ECG	Electrocardiography
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FDNC5	Fibronectin type III domain-containing protein 5
FFM	Fat free mass
HR	Heart rate
HR <sub>max</sub>	Maximal heart rate
HR <sub>reserve</sub>	Heart rate reserve
HR <sub>rest</sub>	Resting heart rate
IAT	Individual anaerobic threshold
IET	Interval endurance training
La <sub>max</sub>	Maximal blood lactate concentration
NCEP	National Cholesterol Education Program
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanzniveau

PWC130/150	Physical work capacity at a heart rate of 130/150 min <sup>-1</sup>
PGC-1 alpha	Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha
PO <sub>max</sub>	Maximal power output
r	Korrelationskoeffizient
1RM	One-repetition maximum
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteron system
RCT	Randomized control trial
RER	Respiratory exchange ratio
RER <sub>max</sub>	Maximal respiratory exchange ratio
RMR	Resting metabolic rate
RT	Resistance training
SAusE	Saarländische Ausdauer-Etappe
SET	Strength endurance training
v <sub>max</sub>	Maximal running velocity
VO <sub>2</sub>	Oxygen uptake
VO <sub>2max</sub>	Maximal oxygen uptake
VO <sub>2peak</sub>	Peak oxygen uptake
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-hip ratio