

**Aus dem Institut für Physiologie
der Universität zu Lübeck
Direktorin/Direktor: Univ. Prof. Dr. rer. nat.
Kristina Kusche – Vihrog**

**Studie zur Korrelation einer verbesserten
Ausdauerleistungsfähigkeit und dem
funktionellen Zustand der endothelialen
Glykokalyx**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Lars Christian Schwalm
aus Leer
Lübeck 2021**

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. rer. nat. Kristina

Kusche-Vihrog

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: PD Dr. med. Torsten Meier

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.09.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1 Exordium	5
1.2 Das Endothel: Funktioneller Tausendsassa	8
1.3 Die Glykokalyx: Mehr als ein Zuckerrasen	11
1.4 Salz ist nicht für jeden gleich gefährlich: Die individuelle Salzsensitivität und der SBT-Mini	13
1.5 Nicht nur von akademischem Interesse: PWV und Alx als Standarddiagnostik der Zukunft?	15
1.6 Endotheldoping: Körperliche Aktivität	17
1.7 Ziele der Arbeit	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Probanden- und Probandinnen-Akquise, Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3 Durchgeführte Untersuchungen	23
2.3.1 Blutentnahme aus der Armvene	23
2.3.2 Blutdruckmessung	23
2.3.3 SBT-Mini	23
2.3.4 Messung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem VASCASSIST2	24
2.3.5 Laktatstufentest (Feldtest)	25
2.3.6 Fragebogen	26
2.4 Sportliche Intervention	27
2.5 Datenerfassung, -haltung und -transfer sowie Einwilligungserklärungen	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Vorbemerkungen	30
3.2 Beschreibung der Charakteristika des Probandenkollektives	30
3.2.1 Probanden- und Probandinnen-Charakteristika und physiologische Parameter zur Eingangsuntersuchung	30
3.2.2 Statistik zum Laktatstufentest	31
3.2.3 Statistik zu den untersuchten Blutparametern	34
3.2.4 Statistik zum Verlauf physiologischer Messgrößen	35
3.2.5 Statistik zu der SBT-Mini Untersuchung	36
3.2.6 Statistik zur VASCASSIST2 Messung	37
3.3 Korrelationen physiologischer Parameter	38
3.3.1 Korrelation erhöhter systolischer Blutdruckwerte zur Eingangsuntersuchung	38
3.3.2 Korrelation mit Schwellenwertveränderungen	39
4. Diskussion	42
4.1 Leistungsfähigkeit der Probanden und Probandinnen über den Studienverlauf	42
4.2 Blutparameterveränderungen	43
4.2.1 HBA1c	43
4.2.2 Blutfette	44
4.2.3 Entzündungswerte	47

4.2.4 Bewertung und Ausblick der Blutparameterveränderungen	47
4.3 Auswirkungen auf physiologische Messgrößen	48
4.4 Auswirkungen auf die Integrität der Glykokalyx	50
4.5 Überlegungen zum Zusammenhang der HDL und SBT-Mini-Ergebnisse	56
4.6 Auswirkungen auf die Gefäßparameter der VASCASSIST2 Messung	56
4.7 Limitationen und Stärken	60
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	63
7. Anhang	81
7.1 Ethikratantrag	81
7.2 Ethikratbewilligung	89
7.3 Flyer und Poster der Probandenakquise.....	91
7.4 Patientenaufklärung	93
7.5 Einwilligungserklärung.....	97
7.6 Sporttauglichkeitserklärung	98
7.7 Hygienekonzept.....	99
7.8 Selbstauskunft zur Gefährdungsbeurteilung eines Infektionsrisikos.....	100
7.9 Fragebogen	101
7.10 Rahmentrainingsplan-Legende	102
7.11 Rahmentrainingsplan.....	103
8. Danksagung	106
Lebenslauf	107
Persönliche Daten	107
Ausbildung	107
Schulausbildung	107
Freiwilligendienst	107
Hochschulstudium.....	107
Zeitraum der Dissertation	107
Außerstudentische Tätigkeiten im Kontext Sportwissenschaften/-medizin	107
Publikation und Ehrung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

ABI: Anklebrachial-Index

ACC: Acetylcystein

AeS: Aerobe Schwelle

Alx: Augmentationsindex

AnS: Anaerobe Schwelle

aPWV: Aortale Pulswellengeschwindigkeit

AugP: Augmentationsdruck

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

cf-PWV: carotid-femoral pulse wave velocity

CRP: C-reaktives Protein

CVD: Cardiovascular Diseases

Dmax: Deviations Maximum

ECM: Extrazelläre Matrix

ENaC: Endothelialer Natriumkanal

eNOS: Endotheliale NO-Synthase

FGF: Fibroblast Growth Factor

HBA1c: Glykiertes Hämoglobin A1

HDL: High Density Lipoprotein

ICAM: Intercellular adhesion molecule-1

IL-1: Interleukin 1

LD: Leistungsdiagnostik

LDL: Low Density Lipoprotein

LIT: Low intensity training

LT: Lactat Threshold

LTHF: Lactat threshold heart frequency

MET: Metabolisches Äquivalent

miRNA: micro ribonucleic acid

MLCK: myosin-light- chain-kinase

NO: Stickstoffmonoxid

pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PDGF: Platet-derived growth factor

PECAM: Platet-endothelial cell adhesion molecule

PPao: Aortaler Pulsdruck

PSGL: P-selectin glycoproteinligand-1

PWV: Pulswellengeschwindigkeit

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

ROCK: Rho-associated-protein-kinase

RPE: Rate of perceived exertion

RT: Resistance Training

SBT: Salt Blood Test

SDF: Sidestream dark field

SLE: Systemischer Lupus Erythematodes

TAG: Triglyceride

TC: Total-Cholesterol

TG2: Transglutaminase 2

TGF-beta: Transforming growth factor beta

TNF: Tumornekrosefaktor

1. Einleitung

1.1 Exordium

Herz-Kreislaufkrankungen sind trotz zahlreicher therapeutischer Entwicklungen weiterhin global die mit Abstand führende Todesursache (World Health Organization). Kausal liegt unter anderem der Verschleiß arterieller Gefäße zugrunde, welcher in Schlaganfällen oder Herzinfarkten münden kann. Hierbei ist der arterielle Hypertonus als schwerwiegendster Risikofaktor hinsichtlich der Pathogenese anzuführen (Poulter, Prabhakaran, & Caulfield, 2015). Fast die Hälfte aller Erwachsenen Europäer >35 Jahren leidet an Hypertonie (Wolf-Maier et al., 2003). Durch die hohe Wahrscheinlichkeit an den Spätfolgen zu erkranken werden dementsprechend auch die Gesundheitssysteme schwer belastet. Dass eine Lebensstiländerung durch sportliche Intervention neben Verbesserung der HbA1c (Glykiertes Hämoglobin A1) Werte, der Lipide und Nüchtern glukose (Hayashino, Jackson, Fukumori, Nakamura, & Fukuhara, 2012; Schwingshackl, Dias, & Hoffmann, 2014) den arteriellen Hypertonus gleichermaßen senken kann wie eine medikamentöse Monotherapie, konnte hinreichend gezeigt werden, wobei der Effekt von Ausdauertraining besonders groß zu sein scheint (Cornelissen & Smart, 2013). Die Wirksamkeit dieser kostengünstigen, nichtmedikamentösen Therapieoption lässt sich bei Personen mit bereits manifester KHK gleichermaßen wie bei Gesunden zeigen: So ist die maximale Belastungskapazität ein wesentlicher Prädiktor für die Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen. Schon eine verbesserte Ausdauerleistung von einem metabolischen Äquivalent (1 MET= 3,5 O₂/kgKG/min) ist mit einem um 14% verbesserten Überleben assoziiert (Kodama et al., 2009).

Als Gründe der geringeren Mortalität durch sportliche Intervention werden insbesondere die Verbesserungen der Endothelfunktion (durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid) sowie der Gefäß-Compliance und der Senkung des pro-inflammatorischen C-reaktiven Protein-Spiegels angesehen, welche zur Senkung des arteriellen Hypertonus führen (A. S. Leon et al., 2005). Hierbei ist die Integrität der endothelialen Glykokalyx ein wichtiger Parameter für die Funktion der Vaskulatur. Die endotheliale Glykokalyx, welche hauptsächlich aus Proteoglykanen und Glykoproteinen besteht und vasoaktive und pro-inflammatorische Substanzen speichert und freisetzt, kann dementsprechend als vasoprotektive Barriere betrachtet werden. Ist diese Barriere gestört kommt es zu

einer erhöhten Permeabilität, Adhäsion von inflammatorischen Zellen und vaskulären Entzündungsreaktionen, welche in direktem Zusammenhang mit der Entstehung eines arteriellen Hypertonus stehen (Fels & Kusche-Vihrog, 2019). Dieser Zustand wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet.

Als einfach in der Handhabung und ausgiebig getestete Messmethode steht der SBT-Mini zur Verfügung, der Aufschluss über die Integrität der Glykokalyx gibt und somit als prognostischer Parameter zur Hypertonus-Disposition herangezogen werden kann. Grundlage dieses Tests ist die Fähigkeit der Erythrozyten die Oberfläche des vaskulären Endothels zu antizipieren und damit einen Aufschluss über die Qualität desselbigen zu geben (siehe Abschnitt „Methoden“) ohne invasivere Eingriffe nötig zu machen (Oberleithner, 2015b; Oberleithner & Wilhelmi, 2013).

Für den ebenso wichtigen prognostischen Parameter der aortalen Gefäßsteifigkeit hat die Beurteilung der Pulswellengeschwindigkeit als Goldstandardmessung Einzug in die Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) gehalten (B. Williams et al., 2018). Ein versteiftes Endothel führt über pathologische Veränderungen der Vaskulatur zur Verminderung besagter Compliance mit der Folge einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und kann dementsprechend zur kardiovaskulären Risikostratifizierung zurate gezogen werden. Bei normotensiven Patienten wird hierbei eine aortale Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) von 4-9m/s als normal angesehen, während aPWVs von >10m/s als pathologisch gelten. Bereits eine Steigerung der aPWV von 1 m/s scheint das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um 15% zu erhöhen (Mengden et al., 2016). Ergebnisse dieser Messung können auch in die gut für Patienten zu verstehende Form des biologischen Gefäßalters übersetzt werden und helfen bei der Verständnisvermittlung möglicher Pathologien.

Primäres Ziel dieser Studie ist es deshalb die Auswirkungen eines strukturierten, 10-wöchigen Lauftrainings mit Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit - quantifiziert durch wiederholte Laktatstufentests (siehe 2. Methoden) – auf die Integrität der Glykokalyx und damit auf die Funktion des vaskulären Endothels zu untersuchen. Gemessen wird diese auf den Erythrozyten, stellvertretend für das gesamte Gefäßendothel, durch den SBT-Mini. Sekundär soll neben den Blutfett- und Zuckerwerten sowie einer Blutdruckverlaufskontrolle die Pulswellengeschwindigkeitsmessung Aufschluss über den generellen

Gesundheitszustand der Probanden und Probandinnen geben. Es wird hierbei postuliert, dass eine verbesserte Leistungsfähigkeit mit einer Veränderung der Glykokalyx und einer Senkung der Gefäßsteifigkeit einhergeht.

Zunächst sollen jedoch Ausführungen über die Struktur, die Funktion und Pathologien zum Endothel und der Glykokalyx das Verständnis für die Bedeutung einer vaskulären Integrität vermitteln. Hierbei sollen auch die Grundlagen für die beiden zentralen in der Studie verwendeten Messmethoden - den SBT-Mini und der PWV-Messung - gelegt und genauer beleuchtet werden. Im Anschluss wird der Stellenwert körperlicher Aktivität und deren Auswirkung auf die allgemeine Gesundheit, insbesondere jedoch auf Veränderungen im vaskulären System beschrieben. Mit Aufzeigen des aktuellen Forschungsstandes soll schließlich die Notwendigkeit einer interventionell ermittelten Korrelation zwischen körperliche Leistungsfähigkeit und der Langzeitadaption vaskulärer Strukturen u.a. der Glykokalyx aufgezeigt werden.

1.2 Das Endothel: Funktioneller Tausendsassa

Das gesamte menschliche Gefäßsystem wird durch Endothelzellen ausgekleidet und steht damit in direktem Kontakt mit dem blutgefüllten Gefäßlumen. Sie selbst sind Bestandteil der Tunica Interna, der Innersten der drei Gefäßschichten. Die platten Endothelzellen sind durch tight junctions untereinander vernetzt und verbieten je nach Expression dieser Verbindungen den parazellulären Transport von Blutbestandteilen. Gleichzeitig wird die Durchlässigkeit des Endothels durch die Ausprägung von gap junctions bestimmt. Die Endothelzellen liegen einer Basalmembran auf, unter der sich die je nach Gefäßart eine unterschiedlich dicke Tunica Media mit ihren glatten Muskelzellen erstreckt. Diese regulieren den Gefäßwiderstand nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz, welches den Volumenstrom einer Newton'schen Flüssigkeit durch ein Rohr beschreibt und stark von dem Gefäßradius abhängt (Der Radius nimmt Einfluss mit der vierten Potenz: eine Halbierung des Durchmessers hat demnach einen 16fachen Störungswiderstand zur Folge) (Becker, 1993)). Für die Verankerung und Stabilität des Blutgefäßes in der Umgebung sorgt die bindegewebsreiche Tunica Adventitia/Externa. Ein Rasen aus Polysacchariden, welche über Proteoglykane und Membranlipide verankert sind, ragt apikal der Endothelzellen in das Gefäßlumen und wird als Glykokalyx bezeichnet (Lüllmann-Rauch, 2012). Dem Aufbau und der wichtigen Funktion ist ein eigenes Kapitel gewidmet (siehe 1.3).

Die Funktion des Endothels beschränkt sich längst nicht nur auf die bereits oben erwähnte Bildung einer Diffusionsbarriere. Im Rahmen der Entzündungsreaktion hinsichtlich der Leukozytenmigration spielt das Endothel eine zentrale Rolle. Die apikal an den Endothelzellen befindliche Glykokalyx verhindert gewöhnlich die Anheftung von Blutbestandteilen. Im Bedarfsfall kann jedoch die gezielte Migration von Leukozyten massiv gesteigert werden. Dies geschieht im Wesentlichen durch Freisetzung von Zytokinen (wie etwa TNF, IL-1) und Chemokinen aus dem Interstitium und führt zur Expression von P- und E-Selektinen (Zelladhäsionsmoleküle) an der Endotheloberfläche. Leukozyten wiederum tragen das L-Selectin. Der PSGL-1 (engl. P-selectin glycoprotein ligand-1), welcher auf Leukozyten und Endothel exprimiert wird, ist befähigt sämtliche dieser Selectine zu binden und ermöglicht eine erste, lockere Anheftung (Lüllmann-Rauch, 2012 ; Zarbock, Ley, McEver, & Hidalgo, 2011). Nach diesem „Rollen“ der Leukozyten über das Endothel werden die auf der Leukozytenoberfläche befindlichen Integrine aktiviert, die in Interaktion mit einem weiteren Adhäsionsmolekül, dem ICAM (engl.

intercellular adhesion molecule-1), treten. Dieses wird seinerseits durch den Einfluss von Zytokinen exprimiert und ermöglicht nach Integrinbindung eine Umstrukturierung des Zytoskeletts mit der Folge der Abflachung und definitiven Adhäsion der Leukozyten (Ley, Laudanna, Cybulsky, & Nourshargh, 2007; Zarbock et al., 2011). Die abschließende Migration der Leukozyten durch das Endothel, auch Diapedese genannt, geschieht entweder durch Transzytose (Vestweber, Wessel, & Nottebaum, 2014), meist jedoch parazellulär durch Vermittlung des PECAM (engl. platelet-endothelial cell adhesion molecule) unter Auflösung der tight junctions (Gurubhagavatula et al., 1998; Shaw, Bamba, Perkins, & Luscinskas, 2001). Die je nach Schädigungsart des Interstitiums unterschiedlich ausgeschütteten Chemokine bestimmen die Art der angelockten Leukozyten, deren Differenzierung und beeinflussen den Verlauf der Entzündungsreaktion (M. R. Williams, Azcutia, Newton, Alcaide, & Luscinskas, 2011).

Bemerkenswerterweise scheint die endotheliale Steifheit die Leukozytenmigration maßgeblich zu beeinflussen: Leukozyten sind in der Lage über Filopodien die endotheliale Steifheit zu detektieren. Die Bindung der Leukozytenintegrine führen zu ICAM1 Clusterbildung in den Endothelzellen, welche die Rekrutierung von aktinbindenden Proteinen, die ihrerseits ICAM1 mit dem F-Aktin-Zytoskelett verankern und damit eine lokale Versteifung bewirken (Outside-In-Signal). Die Versteifung wiederum befeuert die ICAM1-Clusterbildung mit verstärkter Leukozytenadhäsion (Inside-Out-Signal) (Schaefer & Hordijk, 2015). Hier konnte gezeigt werden, dass eine alters- oder entzündungsbedingte Steifigkeitserhöhung (etwa durch atherosklerotische Plaques) der ECM (extrazellulären Matrix) (Chai et al., 2013)) auch zu einer Zunahme der endothelialen Steifigkeit führt mit resultierender verstärkter Leukozytenmigration. Ein Prozess, der gleichzeitig durch verstärkte Kontraktionskräfte auf Endothel-Myosin-Basis mit Destabilisierung der Zell-Zell-Kontakte in der Endothelschicht zusätzlich gefördert wird (Stroka, Hayenga, & Aranda-Espinoza, 2013). Endothelzellen spiegeln also über F-Aktin Remodeling und diese myosinbasierte Mechanotransduktion die Integrität der darunterliegenden ECM wider, sodass wahre Leukozytenmigrationshotspots entstehen können (Oakes & Gardel, 2014; Schaefer & Hordijk, 2015). Eine Blockierung dieser Kontraktionskaskade durch Rho-associated-protein-kinase-(ROCK), myosin-light-chain-kinase-(MLCK) oder Myosin-II-Inhibition führt demnach zur Steifigkeitsabnahme und könnte ein potentiell interessanter Ansatzpunkt bei der Behandlung eines durch atherosklerotische Veränderungen mit

verbundener erhöhter vaskulärer Steifigkeit induzierten Hypertonus sein (Schaefer & Hordijk, 2015).

Auch sei an dieser Stelle an die Hemmung der Blutgerinnung mittels Prostacyclinfreisetzung durch gesundes Endothel und der Initiation über von-Willebrands-Faktor-Sekretion durch geschädigtes Endothel erinnert (Lüllmann-Rauch, 2012). All dies zeigt die Bedeutung eines funktionsfähigen Endothels in der Reaktion, Modulation und Bekämpfung auf Schädigungen, Entzündungen und Infektionen.

Von besonderer Tragweite für die Vasomotorik - und damit auch für diese Studie - ist die Befähigung des Endothels das lokalwirksame Stickstoffmonoxid (NO) und die vasokonstriktorischen Endotheline zu produzieren und folglich in die Regulation derselben einzugreifen (Carvajal, Germain, Huidobro-Toro, & Weiner, 2000). Hierbei ist die endotheliale NO-Synthase (eNOS) entscheidend für die Produktion des vasodilatierenden NO (Zhao, Vanhoutte, & Leung, 2015). Adäquate Stimuli sind neben Acetylcholin (Kellogg, Zhao, Coey, & Green, 2005), Bradykinin (Bae et al., 2003) und Histamin (Mannaioni et al., 1997) insbesondere mechanischer Stress, die sogenannte Schubspannung (engl. shear stress), entlang der Glykokalyx (Boo et al., 2002), die zu intrazellulärer Calciumkonzentrationserhöhung und Bildung eines Calcium-Calmodulin-Komplexes führt mit der Folge der Aktivierung der eNOS und NO-Freisetzung. Dieses diffundiert in die glatten Muskelzellen der Media und führt dort zur Vasodilatation (Zhao et al., 2015). Ebenso hat das NO antiinflammatorische Wirkungen durch Herabsetzung der Expression von Adhäsionsmolekülen und einer somit verminderten Leukodiapedese (Niu, Smith, & Kubes, 1994). Es konnte gezeigt werden, dass salzsensitive (der Begriff der Salzsensitivität wird später genau definiert, siehe 1.4) Ratten, ebenso aber auch Patienten mit Hypertonie und Übergewicht eine abgeschwächte NO-abhängige und Acetylcholin vermittelte Vasodilatation besitzen (Yukihito Higashi et al., 2001; Nunes et al., 2000).

Hier wird die Tragweite einer Endothelschädigung mit dem Resultat der endothelialen Dysfunktion sichtbar: Erniedrigte NO-Spiegel führen zu einer gestörter Blutdruck- und Immunmodulation und stehen in direktem Zusammenhang mit Pathologien wie Schlaganfall, Diabetes, pAVK und Atherosklerose (Rajendran et al., 2013).

1.3 Die Glykokalyx: Mehr als ein Zuckerrasen

Zum Verständnis des im Verlauf der Studie eingesetzten SBT-Mini ist eine Erläuterung bezüglich des Aufbaus, der Struktur und Funktion der endothelialen Glykokalyx unabdingbar.

Dynamisch und heterogen in Ihrer Zusammensetzung besteht die Glykokalyx aus einem Polysaccharidgeflecht, welches über Proteoglykane (wie das Syndecan) und Membranlipide mit der Zellmembran verankert ist und hierüber auch mit dem Zytoskelett in Verbindung steht (Pries, Secomb, & Gaehtgens, 2000). Ebenso variabel in Anzahl und Art finden sich weiter luminal an den Proteoglykanen befestigt die Glykosaminoglykane, vor allem das am häufigsten vorkommende Heparansulfat, aber auch die Sialinsäure, das Chondroitinsulfat und Uronsäuren, die der Glykokalyx ihre stark negative Ladung verleihen (siehe Abb. 1 (Reitsma, Slaaf, Vink, van Zandvoort, & oude Egbrink, 2007)). Eine eingeschränkte Permeabilität und ein konstanter Blutfluss im vaskulären System wird folglich durch Abstoßungsphänomene der negativen endothelialen Glykokalyx mit der ihrerseits negativ geladenen Glykokalyx der Erythrozytenoberfläche garantiert (Diese wird im Rahmen des SBT-Minis noch tiefergehend behandelt) (Oberleithner, 2015b; Tarbell & Pahakis, 2006).

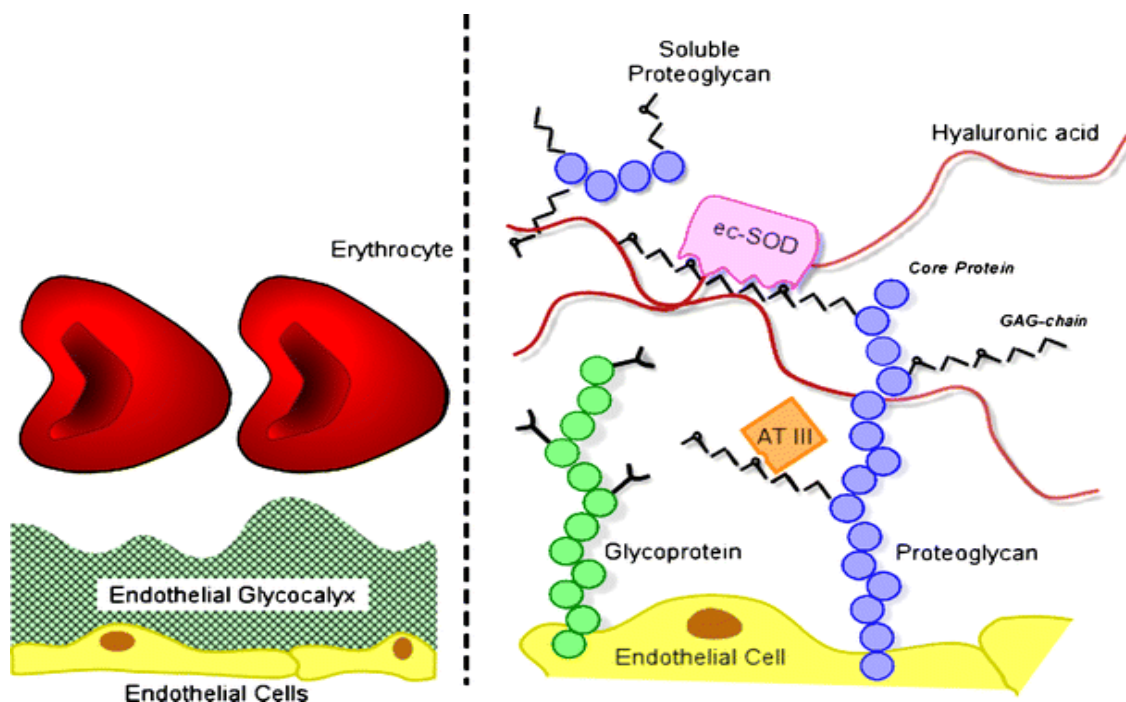


Abbildung 1 Schematische Darstellung des endothelialen Glykokalyx mit seinen Hauptkomponenten modifiziert nach Reitsma et al., 2007

Die neben den Proteoglykanen häufig als Rückgrat bildenden Moleküle bezeichneten Glykoproteine wurden im Abschnitt 1.2 ausgiebig vorgestellt. Hier sei an die Existenz und Bedeutung der drei Untergruppen erinnert: die Selectinfamilie (v.a. bei der Endothel-Leukozyten-Interaktion involviert), die Integrinfamilie, die verantwortlich für die Interaktion mit den Lamininen, Fibronectinen und Kollagenen der subendothelialen Matrix ist, sowie der Immunglobulinfamilie (ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1) mit wesentlicher Rolle bei der Leukozytendiapedese. Zusätzlich befinden sich einige lösliche Komponenten, wie Proteine und Proteoglykane (etwa Albumin oder Orosomucoid), die entweder aus dem Blutkreislauf oder dem Endothel stammen, über dem Netzwerk der Proteoglykane und Glykoproteine und sind somit ebenso Bestandteil der Glykokalyx. Den Wechselwirkungen zwischen löslichen und membrangebundenen Proteoglykanen wird eine für die Glykokalyxstabilität wichtige Netzwerkbildung zugeschrieben (Reitsma et al., 2007).

Die Glykokalyx unterliegt einem dynamischen Äquilibrium zwischen Biosynthese und Abbau. So wird allein die Hyaluronsäure der Glykokalyx täglich um ein Drittel erneuert (Song et al., 2017). Während glykokalyxschädigende Mechanismen recht gut verstanden sind, etwa durch Hyperlipidämien, Hyperglykämien (Meuwese et al., 2009) und oxidativen Stress (Mulivor & Lipowsky, 2004), ist die Regeneration und Adaption weit schlechter erforscht. Es konnte gezeigt werden, dass oxidativer Stress sowie der shear stress, der bei der vasomotorischen Regulation von entscheidender Bedeutung ist, kurzfristig zu Degradierung der Glykokalyx aber auch zur Adaption und Langzeitanpassung führte. Zu beobachten waren neben Veränderungen im Actin-Cytoskelett auch eine erhöhte Syndecan-1 und Heparansulfat Synthese (Reitsma et al., 2007; Zeng & Tarbell, 2014). Darüber hinaus wird die Notwendigkeit der Anwesenheit des FGF (engl. Fibroblast Growth Factor) bei der Regeneration der Glykokalyx seit kurzem diskutiert (Yang et al., 2017). Die Bedeutung der inflammatorischen Cytokine bei dem Einbau spezieller Heparansulfate, welche die Adhäsion von Leukozyten ermöglichen, sind hingegen schon länger bekannt (Gotte, 2003). So verwundert es nicht, dass eine beschädigte Glykokalyx mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für thrombembolische Ereignisse (Oberleithner, Walte, & Kusche-Vihrog, 2015), ebenso mit der Mediation proinflammatorischer Prozesse des Endothels einhergeht (Parish, 2006). Die gewonnenen Erkenntnisse über die Schädigungsmechanismen werden nun zunehmend in die Behandlung transferiert, um eine gezielte medikamentöse Protektion der Glykokalyx zu erreichen. Ein potenziell interessantes Target sind

sogenannte „Sheddase“: Proteasen, die die Glykokalyx direkt schädigen, indem sie deren Bestandteile zerteilen oder den Kontakt zur Zellmembran aufbrechen. Hierbei ist beispielsweise das Antithrombin zu nennen, das in der Lage ist an Heparansulfate zu binden und die Glykokalyx damit gegen Proteasen abzusichern, ebenso konnten direkte Inhibitoren wie etwa Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren den Abbau von Syndecan-1 reduzieren (Chappell et al., 2009; Zeng & Tarbell, 2014). Daneben wird versucht die antioxidativen Reserven der Glykokalyx, welche bei oxidativem Stress erschöpft werden mit der Folge der Destruktion der Glykokalyx, zu vergrößern oder zu schützen. Therapien mit Antioxidantien wie ACC (Acetylcystein) (Nieuwdorp et al., 2006) und Polyphenolen (Scalbert, Manach, Morand, Remesy, & Jimenez, 2005) zeigten erste positive Ergebnisse, die Polyphenole verbesserten zusätzlich die Natriumpufferfähigkeit, welche im folgenden Abschnitt 1.4 vertieft behandelt wird (Oberleithner, 2015a).

1.4 Salz ist nicht für jeden gleich gefährlich: Die individuelle Salzsensitivität und der SBT-Mini

Dass die endotheliale Glykokalyx ein keinesfalls in Ihrem Aufbau festgefahrenes Gebilde ist, wurde nun hinreichend erläutert. Höhe und Steifigkeit, durch Einbau unterschiedlicher Heparansulfate und deren Verankerung im Kortex der Zellen via Syndecan, wirken sich wesentlich auf die Funktion aus: Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Na^+ Konzentrationen zum Kollaps (shedding) der Glykokalyx führten (Oberleithner et al., 2011). Diese Prozesse gehen über verminderte NO-Synthese und ein verändertes Cytoskeletts mit hypertensiven und inflammatorischen Krankheitsbildern einher (Fels & Kusche-Vihrog, 2019). Jedoch reagiert nicht jeder gleich auf eine hohe Natriumbelastung.

Ein minimaler Natriumverlust stellte evolutionsbiologisch einen Selektionsvorteil bei niedriger Kochsalzverfügbarkeit dar, wird jedoch bei unserem derzeitigen hohen Konsum zum Problem, da wir trotz geringer Aldosteronspiegel Na^+ nur langsam ausscheiden können (Oberleithner, 2015a). Die negative Glykokalyxoberfläche der Blutgefäße kann kurzzeitige Na^+ Konzentrationsspitzen abpuffern, langfristig erhöhte Konzentrationen hingegen können aber Endorganschädigungen (Hypertonie, endotheliale Dysfunktionen, Fibrosen) hervorrufen, ebenso inflammatorische und immunologische Reaktionen (Kleinewietfeld et al., 2013). Auch kann bei Kapazitätsüberschreitung des Na^+ -Puffers Na^+ ungehindert in das

Interstitium diffundieren, verbunden mit zusätzlicher Ausscheidungsverzögerung und Gefäßschädigung (Meneton, Jeunemaitre, de Wardener, & MacGregor, 2005), ein Prozess der durch Einbau endothelialer Natriumkanäle (ENaC) aggraviert wird, vermutlich um das zur Verfügung stehende Na^+ maximal auszunutzen (Oberleithner, 2015a). Die individuelle Pufferungskapazität der Glykokalyx kann also Aufschluss über das kardiovaskuläre Risiko bei Salzbelastung geben (vgl. Abb. 1, (Oberleithner, 2014)). Hierbei ist der Begriff der Salzsensitivität einzuführen, der den Blutdruckanstieg nach einer Salzbelastung und damit die unterschiedliche Fähigkeit der Na^+ Abpufferung beschreibt. Als klinisch etabliert wird gegenwärtig der Kochsalzbelastungstest eingesetzt - dieser ist jedoch aufwändig und unangenehm für den Patienten. Man geht davon aus, dass eine erhöhte Salzsensitivität von bis zu 30-50% in der Bevölkerung vorliegen könnte, insbesondere diagnostizierte Hypertoniker scheinen betroffen zu sein (Oberleithner, 2015a; Weinberger, Miller, Luft, Grim, & Fineberg, 1986).

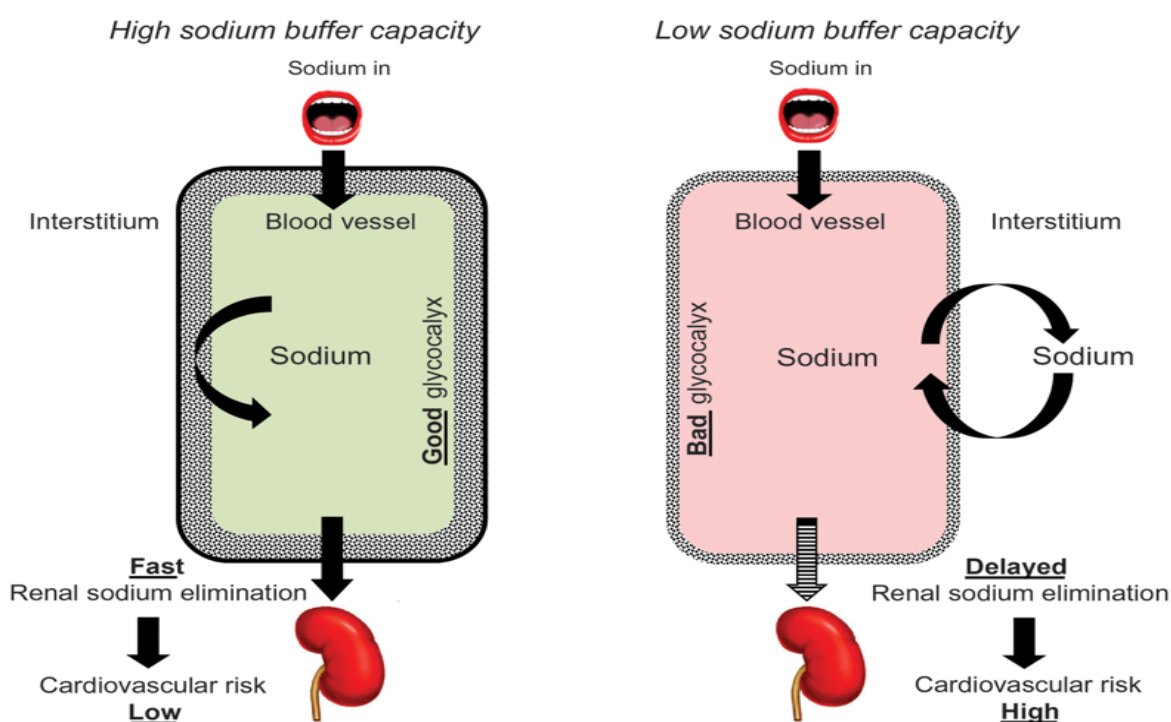


Abbildung 2 Einfluss der endothelialen Glykokalyx auf die Natriumhomöostase, Modifiziert nach Oberleithner 2014

Hiervon gilt es die erythrozytäre Salzsensitivität abzugrenzen, welche die Na^+ Pufferungskapazität der erythrozytären Glykokalyx beschreibt und Grundlage des verwendeten SBT-Minis bildet. Dieser macht es sich zunutze, dass die Erythrozyten in ihrer Oberflächenstruktur Spiegel der endothelialen Integrität sind. So lässt es sich beobachten, dass enzymatische Behandlung der Endothelglykokalyx mit Reduktion der Heparansulfate in der Folge auch mit verminderten Heparansulfaten

in der erythrozytären Glykokalyx einhergeht (Oberleithner & Wilhelmi, 2013). Diese Antizipation erlaubt es den minimalinvasiven SBT-mini als unkomplizierten Test einzusetzen, bei dem die vaskuläre Integrität über 50µl Blut indirekt beurteilt werden kann. Das Kapillarblut wird durch eine Minivette aufgezogen, mit einem standardisierten Na⁺-Cocktail vermischt, in ein Kapillarröhrchen aufgezogen und dieses senkrecht positioniert (genaue Durchführung siehe Material und Methoden). Die Erythrozytensedimentationsrate dient zur Beurteilung der Qualität der Erythrozytenglykokalyx. Je ausgeprägter die Glykokalyx ist, desto mehr negative Ladungen trägt sie und kann damit auch mehr Na⁺-Ionen abfangen (siehe Abb. 2). Dadurch treten die intererythrozytären Abstoßungsphänomene stärker auf und die Sedimentation nach einer Stunde Wartezeit fällt geringer aus als bei einer schwach ausgeprägten Glykokalyx. Somit ist bei einer geschädigten Glykokalyx die abzulesende Überstand im Kapillarröhrchen größer (Oberleithner & Wilhelmi, 2013).

Der SBT-Mini, welcher wie oben erläutert eigentlich die erythrozytäre Salzsensitivität misst und seine Wurzeln in der Hypertonieforschung hat, wird demnach in unserer Studie zweckentfremdet und als ein unkompliziert anzuwendendes Messverfahren eingesetzt, um die Integrität der erythrozytären Glykokalyx als Marker für die vaskuläre (Dys-)Funktion zu beurteilen.

1.5 Nicht nur von akademischem Interesse: PWV und Alx als Standarddiagnostik der Zukunft?

Der Transport- und der im vorherigen Abschnitt aufgelisteten Funktionen kommt unserem vaskulären System auch eine Dämpfungseigenschaft hinzu. Es ist in der Lage die dem Herzkontraktionszyklus bedingten pulsatilen Druckschwankungen in einen kontinuierlichen Blutstrom umzuwandeln (Windkesselfunktion) (Safar & Lacolley, 2007). Diese Dämpfungsfunktion nimmt von zentral (Aorta) in die Peripherie hin ab. Steigerungen der arteriellen Steifigkeit (andere Begriffe: Gefäßrigidität, -compliance, -elastizität) führen zur Reduktion dieser Dämpfungsfunktion. Es findet sich eine inverse Beziehung zwischen Gefäßsteifigkeit und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), die die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Druckwelle über das vaskuläre System beschreibt (Bramwell & Hill, 1922). Auch sie nimmt von zentral nach peripher mit Steigerung der Steifigkeit und Abnahme der Lumengröße zu und wird durch altersbedingte Elastizitätsveränderungen (u.a. Hypertonus, Atherosklerose) oder lokaler

Tonusregulation (endotheliale Vasomotorik, Sympathikotonus, RAAS-System) beeinflusst (McEniery et al., 2005) und eignet sich deshalb als Parameter für gefäßpathologische Veränderung. Bei Jugendlichen beträgt sie aortal zwischen 4-6m/s, femoral 8-9m/s. Aortale Werte von 12m/s sind bei über 80jährigen keine Seltenheit (Laurent et al., 2006; McEniery et al., 2005). Als für die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse den klassischen Risikofaktoren (wie etwa ein erhöhter systolischer Blutdruck) überlegene Messmethode (Laurent et al., 2001) hat die PWV auch Einzug in die Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) gehalten (B. Williams et al., 2018). Diese haben eine PWV >12m/s mit dem Vorliegen eines manifesten Endorganschadens in Verbindung gebracht. Häodynamisch ebenso relevant kommt die Pulswellenreflektion ins Spiel: Impedanzänderungen an arteriell-arteriolen-Übergängen und Bifurkationen führen zur Reflektion der initialen Druckwelle. Hierbei steigert nicht nur eine hohe Anzahl, sondern auch ein erhöhter Arteriolentonus die Reflexion. Reflektionen der Peripherie addieren sich zu einer rekurrenten Druckwelle und treffen beim Gesunden zwischen später Systole und früher Diastole ein und verbessern die Koronarperfusion der Ventrikel durch diastolische Blutdrucksteigerung. Eine gefäßveränderungsbedingte erhöhte PWV und verstärkte Reflektionsphänomene lassen die retrograde Welle früher in die Systole einfallen und steigern somit den systolischen Blutdruck und die kardiale Nachlast mit möglicher Koronarperfusionsreduktion. Zeitpunkt der Reflexion sind abhängig von Größe, Herzfrequenz und PWV, die Amplitude wird durch die funktionelle (Vaso- und Sympathikotonus und Endothelfunktion) und strukturelle Integrität der peripheren Vaskulatur determiniert (Baulmann et al., 2010). Dieser zusätzliche durch die reflektierte Welle induzierte Druckanstieg wird als Augmentationsdruck beschrieben (häufig auch als Pulsdruckamplifikation bezeichnet). Der Anteil an dem gesamten Pulsdruck kann folglich auch als Augmentationsindex beschrieben werden ($Alx = \frac{AugP}{PPao} \times 100$, Alx = Augmentationsindex, AugP = Augmentationsdruck, PPao = Aortaler Pulsdruck). Durch die oben erläuterte häodynamische Relevanz des PP kommt diesem eine besondere Rolle in der Erkennung von degenerativen, sei es physiologisch (durch Altern und der „Materialermüdung“ des Elastins (Shapiro, Endicott, Province, Pierce, & Campbell, 1991)) oder pathologischen (Hypertonus, Arteriosklerose, Diabetes) Veränderungen zu (Baulmann et al., 2010). So korreliert der zentrale Blutdruck deutlich besser mit CVDs (engl. cardiovascular diseases) und Endorganschädigungen als die periphere Messung (Roman et al., 2007). Ein

persistierender erhöhter Pulsdruck kann durch erwähnte Nachlaststeigerung auch zur Entwicklung einer Linksherzhypertrophie mit erhöhtem kardialen Sauerstoffbedarf und verlängerter Systolendauer beitragen, während gleichzeitig die relative Diastolendauer und Durchblutung (durch niedrigeren diastolischen Druck) reduziert ist. Hierdurch droht die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Neben Alter, Hypertonus (dort besonders als Frühmarker geeignet) und Diabetes (Riley et al., 1986), dem metabolischen Syndrom (Ferreira et al., 2005), CVDs (Weber et al., 2004) und nichtkardiovaskulären Erkrankungen (wie einer terminale Niereninsuffizienz oder SLE) (London et al., 2001; Selzer et al., 2001) konnte auch eine Korrelation zwischen geringer körperlicher Aktivität (Kim et al., 2017) und erhöhter Gefäßsteifigkeit beschrieben werden. So konnten bei aeroben Sportarten betreibenden gegenüber gleichaltrigen, sitzenden Tätigkeiten ausübenden Erwachsenen eine geringere arterielle Steifheit und erhöhte Gefäßcompliance beobachtet werden (Santos-Parker, LaRocca, & Seals, 2014). Veränderungen in der PWV durch Gefäßsteifigkeitsverbesserungen sind nur mittelfristig zu erwarten, kurzfristige lassen sich insbesondere durch Blutdrucksenkung erreichen (Deiseroth et al., 2019). Die PWV-Messung ist somit eine elegante Methode, um Aufschluss über die vaskuläre Gesundheit zu erhalten; gerade die Eignung als Verlaufssparameter und die gut fassbare Skala des Gefäßalters helfen bei der Patienten-/Probandenkommunikation und können zusätzlich motivierend wirken.

1.6 Endotheldoping: Körperliche Aktivität

Neben verringerter kardiovaskulärer Mortalität (Lakka et al., 1994), LDL Senkung (Stefanick et al., 1998), sowie positive Wirkungen auf die Hämostase, den Muskelstoffwechsel, die autonome kardiale Funktion und Verbesserung von Blutdruckregulations- und Glukosetoleranzstörungen (Löllgen, Dickhuth, & Dirschedl, 1998) hat körperliche Betätigung direkten Einfluss auf die Gefäßarchitektur. Ein erhöhter metabolischer Bedarf an Sauerstoff und Substraten führt durch Sympathikusaktivierung mit Katecholaminrezeptorstimulation, insbesondere aber durch mechanische Stimulation (shear stress), endothelvermittelt über Prostacyclin, vor allem aber über erhöhte NO Freisetzung zur adäquaten Durchblutung der Muskulatur sowie der Koronargefäße (Niebauer & Cooke, 1996). Zusätzlich zu den nun schon hinreichend ausgeführten kurzfristigen vasodilatierenden, antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkungen des NO kommt diesem noch eine zentrale Rolle im langfristigen Gefäßremodeling und somit

eine antiatherosklerotische Wirkung hinzu. So konnte gezeigt werden, dass bei reduzierter mechanischer Stimulation des Endothels oder pharmakologisch ausgeschalteter NO-Bildung das Remodeling aufgehoben ist, auch die ebenfalls gefäßmodulierenden Faktoren PDGF-beta (engl. platelet-derived growth factor), TGF-beta (engl. transforming growth factor beta), Prostazyklin und Endothelin-1 waren verändert (Niebauer & Cooke, 1996; Tronc et al., 1996). Dieses Remodeling führt zu kompensatorischer Vergrößerung des Gefäßlumens, sodass z.B. im Frühstadium atherosklerotischer Pathologien das Gefäßlumen noch nicht verändert ist. Bei Progression der Atherosklerose können die durch die Hypercholesterinämie auftretenden Sauerstoffradikale die Bioverfügbarkeit des NOs reduzieren und diesen schützenden Mechanismus hemmen (Schachinger & Zeiher, 1996). Gleichzeitig entfällt die NO vermittelte Transglutaminase-2 (TG2) Hemmung, ein Cross-linking-Enzym von Proteinen der Extrazellulärmatrix, mit dem Resultat des arteriellen Steifigkeitsanstiegs (Lai et al., 2017). So kann die NO-vermittelte Dilatationsfähigkeit als prädiktiver Marker für die Atheroskleroseprogression und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen angesehen werden (Schachinger, Britten, & Zeiher, 2000), weshalb es nur sinnvoll erscheint eine gesteigerte NO-Freisetzung zu induzieren. Die einfachste und kostengünstigste Methode ist es die Scherkräfte am Endothel durch körperliches Training zu erhöhen. Tatsächlich konnte die dilatorisch regulativen Endothelfunktion der peripheren und koronaren Gefäße in zahlreichen Studien verbessert werden bei Gesunden, stärker noch bei hypertensiven, hypercholesterinämischen und sogar bereits kardiovaskulär vorerkrankten Patienten (Hambrecht et al., 2000; Y. Higashi et al., 1999; Lewis, Dart, Chin-Dusting, & Kingwell, 1999). Somit ist körperliche Aktivität neben der allseits oft propagierten Primärprävention mit funktioneller Verbesserung der Endothelfunktion und der Reduktion der pathologischen Endstrecken bei Schädigung auch in der Sekundärprävention und Rehabilitation von eminenter Wichtigkeit (Dorn, Naughton, Imamura, & Trevisan, 1999). Zwischen dem harten klinischen Endpunkt der Mortalität und körperlicher Betätigung besteht nicht wie lange angenommen eine lineare Dosis-Wirkung-Beziehung (Engstrom, Hedblad, & Janzon, 1999; Hakim et al., 1998) sondern eine sich asymptotisch einem Grenzwert annähernde Dosis-Wirkung Kurve (Sattelmair et al., 2011). Neben der Belastungszeit korreliert die Risikoreduktion auch mit der Leistungsfähigkeit: Eine um je ein metabolisches Äquivalent ($1 \text{ MET} = 3,5 \text{ O}_2/\text{kgKG}/\text{min}$) gesteigerte Ausdauerleistung ist mit einem um 14% verbesserten Überleben assoziiert (Kodama et al., 2009). So kann etwa ein arterieller Hypertonus durch sportliche

Intervention (insb. durch Ausdauertraining) gleichermaßen gesenkt werden wie durch eine medikamentöse Monotherapie (Cornelissen & Smart, 2013).

Es muss betont werden, dass gerade die Regelmäßigkeit der sportlichen Aktivität ausschlaggebend ist: Ehemalige Leistungssportler (auf nationalem und internationalem Level) zeigten nach längerer Sportabstinenz im höheren Alter keine der noch während der aktiven Zeit vorhanden positiven Effekte. Im Alter waren endotheliale Funktionsstörungen, erhöhte Gefäßsteifheit, Blutlipide, Entzündungswerte, Blutdruck und Glukosetoleranzstörungen ebenso erhöht wie bei schon immer inaktiven Personen (Majerczak et al., 2019). Nach dieser Erkenntnis scheint Sport also nicht auf eine Art Konto einzahlbar zu sein und sollte Motivation sein bis ins hohe Alter betrieben zu werden.

Dass neben der Prävention und Rehabilitation der Wissenszuwachs um die endotheliale Funktionsfähigkeit auch im Hochleistungssport genutzt wird, ist spätestens seit dem vermehrten Auffinden von rot gefärbten Urinproben im Rahmen des Dopingkontrollsystems zu beobachten: Hier werden gezielt nitratreiche Lebensmittel wie z.B. Rote Beete (oder Konzentrate) vor der Belastung konsumiert in der Hoffnung eine gesteigerte Muskeldurchblutung und erhöhte Leistungsfähigkeit zu erreichen (Lorenzo Calvo, Alorda-Capo, Pareja-Galeano, & Jimenez, 2020). Insbesondere Ausdauerathleten könnten von einer Nitratsubstitution – vorzugsweise als Saft – profitieren. Inwieweit der Placebo-Effekt („die bittere Pille hilft“) und sekundäre Bestandteile der roten Beete mit nachgewiesenen Endothelverbesserungen wie etwa Polyphenole ((Lansley et al., 2011; Oberleithner, 2015b) Einfluss hatten sei dahingestellt, da in dem systematischen Review von Calvo nicht alle Studien verblindet waren.

Neben den zahlreichen Studien, die die Endothelfunktion oder aber die körperliche Betätigung auf einen Überlebensvorteil beleuchten, fehlen Interventionsstudien, welche die körperliche Leistungsfähigkeit auf die Langzeitadaption vaskulärer Strukturen u.a. der Glykokalyx untersuchen:

Lediglich eine Studie untersuchte die erythrozytäre Glykokalyxdicke, mittels des noninvasiven, sublingualen Echtzeit Blutfluss im SDF (engl. sidestream dark field) und der Mikrovaskularisierung im Rahmen eines vierwöchigen HIIT (engl. high intensity intervall training) Programms. Die Glykokalyxdicke kann als Endothelintegritätsparameter angesehen werden (Oberleithner & Wilhelmi, 2013),

von dem HIIT Programm erhoffte man sich neben einem stärkeren Fitnesszuwachs in kurzer Zeit (Ramos, Dalleck, Tjonna, Beetham, & Coombes, 2015) auch einen höheren shear stress auf das Endothel als in einem LIT (engl. low intensity training) Programm (Covert et al., 2018). Daneben wurden miRNA Spiegel, die mit der Glykokalyxdicke assoziiert sind, im Verlauf beobachtet. Es stellte sich heraus, dass eine verbesserte Leistungsfähigkeit (quantifiziert durch eine durchschnittlich verbesserte Laktatschwellenleistung, erhöhte maximale Sprintfähigkeit und erniedrigte HF an definierten Geschwindigkeiten) nach der Trainingsintervention mit erhöhter Glykokalyxdicke, miRNA-Spiegel und verstärkter Vaskularisierung verbunden waren (Schmitz et al., 2019).

Diese Resultate machen Hoffnung auch in unserer Studie eine veränderte erythrozytäre Glykokalyx über den SBT-Mini im Zusammenhang mit einem quantifizierbaren Leistungszuwachs durch ein hochpolarisiertes und periodisiertes Lauftraining beobachten zu können.

1.7 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es die Auswirkungen eines strukturierten, 10-wöchigen Lauftrainings mit Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit - quantifiziert durch wiederholte Laktatstufentests (siehe Methoden) – auf die Integrität der Glykokalyx zu untersuchen. Gemessen wird diese auf den Erythrozyten, stellvertretend für das gesamte Gefäßendothel, durch den SBT-Mini. Außerdem soll neben den Blutfett-, Entzündungs- und Zuckerwerten sowie einer Blutdruckverlaufskontrolle die Pulswellengeschwindigkeitsmessung Aufschluss über den generellen Gesundheitszustand der Probanden und Probandinnen geben. Es wird hierbei postuliert, dass eine verbesserte Leistungsfähigkeit mit einer Veränderung der Glykokalyx und einer Senkung der Gefäßsteifigkeit einhergeht

Allgemeine Arbeitshypothese 1: Sportliche Intervention führt zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit.

Spezielle Arbeitshypothese 1: Strukturiertes, 10-wöchiges, hochpolarisiertes und periodisiertes Lauftraining korreliert mit verbesserten Laktatschwellenleistungen (LT: engl. lactat threshold), geringeren Herzfrequenzen und niedrigeren Belastungsempfindungen bei gleichen Geschwindigkeitsstufen, sowie einer höheren Anzahl an absolvierten Geschwindigkeitsstufen.

Allgemeine Arbeitshypothese 2: Eine erhöhte Leistungsfähigkeit geht mit Verbesserung der allgemeinen Risikofaktoren für kardiale Ereignisse einher.

Spezielle Arbeitshypothese 2: Verbesserte Laktatschwellenleistungen korrelieren mit Senkung der Lipid-, Zucker- und Entzündungswerte.

Allgemeine Arbeitshypothese 3: Sportliche Intervention wirkt sich positiv auf die gängigen physiologischen Messgrößen aus.

Spezielle Arbeitshypothese 3: Strukturiertes, 10-wöchiges, hochpolarisiertes und periodisiertes Lauftraining führt zu Ruhepuls- und Blutdrucksenkungen

Allgemeine Arbeitshypothese 4: Eine erhöhte Leistungsfähigkeit geht mit Verbesserung der vaskulären Integrität einher.

Spezielle Arbeitshypothese 4: Eine verbesserte Laktatschwellenleistung führt über eine verbesserte erythrozytäre Glykokalyx zu geringeren SBT-Mini Prozenträngen.

Allgemeine Arbeitshypothese 5: Eine erhöhte Leistungsfähigkeit geht mit Abnahme der arteriellen Steifheit einher.

Spezielle Arbeitshypothese 5: Verbesserte Laktatschwellenleistungen führen zu niedrigeren PWV und Alx Werten.

Allgemeine Arbeitshypothese 6: Eine erhöhte arterielle Steifigkeit und Salzsensitivität korrelieren.

Spezielle Arbeitshypothese 6: Hohe PWV und Alx-Messungen stehen in Verbindung mit schlechten SBT-Mini-Ergebnissen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die Auswirkungen einer verbesserten Leistungsfähigkeit auf die Glykokalyx zu untersuchen, wurde eine interventionelle Längsschnittstudie durchgeführt, in der die Probanden und Probandinnen zunächst eine Eingangsuntersuchung, bestehend aus SBT-Mini, PWV-Messung, Blutentnahme, Blutdruck-Messung und einer ersten Leistungsdiagnostik in Form eines Laktatstufentests (Erläuterungen siehe „Durchgeführte Untersuchungen“) erhielten. Auch wurden die Probanden und Probandinnen gebeten einen Fragebogen auszufüllen. Danach durchliefen diese einen 10-wöchigen, kardiovaskulär wirksamen, polarisierten und periodisierten Trainingszyklus, welcher im Rahmen eines 2x wöchentlichen angeleiteten Lauftraining angeboten wurde. Hierbei wurde jeweils vor Trainingsbeginn der Blutdruck gemessen, um einen Blutdruckverlauf über die gesamte Studiendauer erheben zu können. Nach dieser sportlichen Intervention wurden die Probanden und Probandinnen erneut den oben genannten Untersuchungen unterzogen und ein zweiter Laktatstufentest durchgeführt.

Im Anschluss erfolgte die statistische Auswertung der erhobenen Daten und eine Interpretation hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz.

2.2 Probanden- und Probandinnen-Akquise, Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden gesunde Probanden >21 Jahren beiderlei Geschlechts, die durch gezielte Anwerbung auf die Studie aufmerksam gemacht wurden. Hierbei wurden Aushänge und Flyer in einem lokalen Laufladen („Zippels Läuferwelt Lübeck“), ein Informations- und Anmeldeaufruf über die Website desselbigen, sowie ein Zeitungsbericht über unser geplantes Projekt mit Verweis auf die Anmeldemöglichkeiten in den Lübecker Nachrichten genutzt. Gesucht wurde gezielt nach Sport- bzw. Laufeinsteigern (siehe 7.3 Flyer und Poster im Anhang).

Die Blutentnahmen der Kontrollgruppe wurden auf rein freiwilliger Basis nach Aufklärung (siehe. 7.4 Aufklärungsbogen) der Probanden und Probandinnen durchgeführt, die Entnahme von ca. 50µl Kapillarblut aus der Fingerbeere und 5-15 ml aus der Armvene wurde vom Ethikrat (siehe 7.1 Ethikratantrag und 7.2 Ethikratbewilligung) als unbedenklich eingestuft.

Ausschlusskriterien waren festgestellten Infektionskrankheiten, insbesondere HIV, Covid-19 oder Hepatitis. Dessen ungeachtet wurden alle Blutproben als potenziell infektiös eingeschätzt und entsprechend behandelt. Weitere Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre und renale Erkrankungen, Diabetes, Gefäßerkrankungen, Übergewicht sowie Rauchen.

2.3 Durchgeführte Untersuchungen

Die Probanden und Probandinnen wurden angewiesen zwei Tage vor den Untersuchungen und den Laktatstufentests keine körperlich erschöpfenden Tätigkeiten auszuführen, ebenso wurde ein vorheriger Koffein- oder Nikotinkonsum untersagt. Für die PWV-Messung sollte zudem auf opulente Mahlzeiten im Vorhinein verzichtet werden.

2.3.1 Blutentnahme aus der Armvene

Zum Start und Endpunkt der Studie wurden im Rahmen der Eingangs-/Ausgangsuntersuchung 5-15ml venöses Blut in Monovetten aufgenommen (Serum, EDTA, NaF).

Ein Labor wurde beauftragt folgende Untersuchungen durchzuführen: großes Blutbild, Cholesterin, LDL, HDL, TAG, Kalium, Natrium, Calcium, hochsensitives CRP, HBA1c, Blutzucker. Diese Parameter sollten zusätzlich Aufschluss über den allgemeinen Gesundheitszustand der Probanden und Probandinnen geben.

2.3.2 Blutdruckmessung

Nach einer Ruhephase von 15min wurde in einem halbabgedunkelten Raum eine automatisierte Blutdruckmessung mit dem Gerät MIT5 Connect der Firma OMRON ELECTRONICS GmbH (Elisabeth-Selbert-Str.17, 40764, Langenfeld, Deutschland) angelegt durch die Studienautoren durchgeführt. Dasselbe Protokoll wurde zu Follow-Up Untersuchung angewandt.

2.3.3 SBT-Mini

Der durch die Firma CARE diagnostica (Weseler Str. 110, 46562 Voerde, Deutschland) vertriebene und uns freundlicherweise kostenlos zur Verfügung gestellte SBT-Mini wurde durch Prof. em Hans Oberleithner im Rahmen der Forschung zur individuellen Salzsensitivitätsbestimmung entwickelt. Hierbei macht man es sich zunutze, dass die Erythrozyten in Ihrer Oberflächenstruktur Spiegel der

endothelialen Integrität sind, um eine unkomplizierte, für jeden zuhause durchführbare Salzsensitivitätsmessung zu ermöglichen.

50 µl Vollblut werden mit Hilfe einer Minivette aus der Fingerbeere entnommen und mit einem Na⁺-Cocktail versetzt. Im Anschluss wird dieses Gemisch in ein Hämatokritröhrchen aufgezogen und senkrecht positioniert. Nach 60minütiger Wartezeit wird die Länge des klaren Überstandes gemessen, welcher die Sedimentationsgeschwindigkeit der Erythrozyten widerspiegelt. Diese darf nicht fälschlicherweise mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) verwechselt werden, da beim SBT-Mini die unterschiedlichen Absenkungsgeschwindigkeiten nahezu ausschließlich durch das Natriumpufferverhalten der Erythrozytenoberfläche (infolge der spezifischen Zusammensetzung des Na⁺-Cocktails) und nicht durch die Zusammensetzung der Plasmaproteine durch Abstoßungsphänomene beeinflusst werden. Die Länge des oben erwähnten klaren Überstands wird daraufhin auf einen Standardwert bezogen, dem Messungen an 90 gesunden Probanden und Probandinnen (39 Männer, 51 Frauen, Durchschnittsalter 23J.) zugrunde liegen und als Referenzwert fungiert. Dieser beträgt bei Männern 21,4mm und bei Frauen 26,1mm. Das Verhältnis (gemessene Länge/Standard) wird mit 100 multipliziert und spiegelt die individuelle Salzsensitivität und damit auch den funktionellen Zustand der Glykokalyx in Prozent. 100 Prozent entspricht dem Bevölkerungsdurchschnitt (Oberleithner & Wilhelmi, 2016).

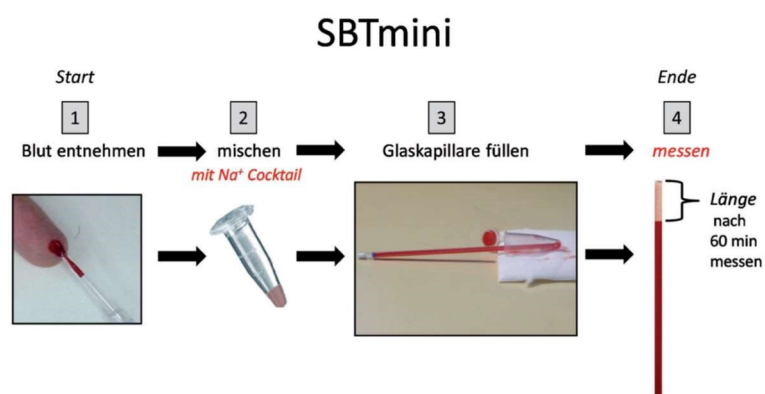


Abbildung 3 Durchführung des SBT-mini. Modifiziert nach Oberleithner und Wilhelmi, 2016

2.3.4 Messung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem VASCASSIST2

Die Messung der zentralen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit sowie des ABI (engl. anklebrachial-index) wurde unter Zuhilfenahme des Geräts VASCASSIST2 der Firma iSYMED GmbH (Gebrüder-Freitag-Straße 1, 35510 Butzbach, Deutschland) vorgenommen. Dieses besitzt insgesamt vier Blutdruckmanschetten, sodass an allen vier Extremitäten der Blutdruck gemessen werden kann. Hierdurch kann neben dem Blutdruck auch die periphere PWV und

der ABI der rechten und linken Körperhälfte vergleichend betrachtet werden. Damit kann nichtinvasiv der prognostische Parameter der Gefäßsteifigkeit ermittelt werden. Dass dieser eine zunehmende Bedeutung in der kardiovaskulären Risikostratifizierung einnimmt, zeigt die Aufnahme der PWV-Messung in die Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC), bei der eine PWV >12m/s als vaskulärer Endorganschaden festgelegt wurde (B. Williams et al., 2018).

Die Pulswellengeschwindigkeit - welche als Ausbreitungsgeschwindigkeit des Druckpulses über das arterielle System definiert ist - darf nicht mit der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verwechselt werden. Über die Pulswellengeschwindigkeit können Rückschlüsse auf die Elastizität des arteriellen Gefäßsystems genommen werden. Das Volumenelastizitätsmodul κ leitet sich vom Volumen des Systems (V) multipliziert mit dem Quotienten der durch die Volumenänderung ΔV hervorgerufene Druckänderung ΔP ab, sodass sie mathematisch als $\kappa = V \times \Delta P / \Delta V$ definiert ist. Bei bekannter Blutdichte (ρ im Blut 1060 kg/m³) und gemessener PWV = c lässt sich κ leicht errechnen: $\kappa = \rho \times c^2$. Da die Arteriensteifigkeit in der Peripherie zunimmt, steigt auch die PWV in der Peripherie. Damit ist die Betrachtung der Gefäß-Compliance möglich. Diese unterliegt den Einflussgrößen des Ortes der Messung, den vorherrschenden Druckverhältnissen und dem Probandenalter. Mit größerer Entfernung, höherem arteriellen Druck und Probandenalter steigt auch die PWV. Bei gesunden normotensiven Personen beträgt die aortale Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) altersabhängig je nach Literatur 4-9 m/s, Werte über 10 m/s werden als pathologisch angesehen (Baulmann et al., 2010; Mengden et al., 2016). Periphere Messungen liegen aus den oben genannten Gründen dementsprechend höher.

2.3.5 Laktatstufentest (Feldtest)

Die ursprünglich geplante komplexe Leistungsdiagnostik, bestehend aus Spiroergometrie und Laktatstufentest auf dem Laufband, konnten aufgrund der Corona-bedingten Hygienevorschriften nicht im Labor mit der Probandenkohorte durchgeführt werden. Stattdessen wurde ein Laktatstufenfeldtest auf einer 400m Laufbahn durchgeführt, welcher bei korrekter Ausführung eine nahezu gleiche Genauigkeit garantiert (Siragusa & Gutzwiller, 2004). Neben der Kosteneffizienz und der Praktikabilität war der Feldtest für unser Probandenkollektiv jedoch gut geeignet, da es sich um Laufeinsteiger handelte, welche Laufband-unerfahren waren. Dies kann die Qualität einer Labormessung beeinträchtigen. Ansonsten

galten die üblichen Standards der sportmedizinischen Diagnostik (Roecker, 2013): Die Stufenlänge sollte >3 Min liegen, das Lauftempo wurde mit jeder Stufenzunahme um 1km/h gesteigert und die Einstiegsstufe so gewählt, dass innerhalb von 4-7 Stufen eine Ausbelastung möglich war. Für unsere Probanden und Probandinnen bedeutete dies im Regelfall ein Start bei 7km/h. Die Stufen wurden durch eine fixe Länge (800m) definiert, sodass sich die Stufendauern mit ansteigender Geschwindigkeit verkürzten. Zwar kann sich die Zeitabhängigkeit der Blut-Laktat-Konzentration auf die Interpretation von Laktat-Leistungskurven auswirken (Beneke, 2003a, 2003b), da die meisten Probanden und Probandinnen jedoch nach 4-5 Stufen ausbelastet waren, lagen die Stufendauern durchweg deutlich über dem anvisierten Mindestwert von 3 min Belastung. Nach jeder Stufe wurde neben der Kapillarblutentnahme am Ohrläppchen auch eine Herzfrequenzmessung durchgeführt. Zur Ermittlung der individuellen Belastungsintensität sollten die Probanden und Probandinnen ihre Anstrengung nach jeder Stufe auf der von Foster modifizierten Borg-Skala von 1-10, die auch die Berechnung der Session-RPE (engl. Rate of perceived exertion) ermöglicht, angeben (Borg, 2004; Foster, 1998; 1996). Darüber hinaus gab es eine Ruhelaktatmessung und Ruheherzfrequenzbestimmung. Die Laktatkonzentrationen im Kapillarblut wurden mit dem BIOSEN C-Line (EKF Diagnostics, Barleben, Deutschland) analysiert.

Im Anschluss erfolgte die Auswertung der Leistungsfähigkeit der Probanden und Probandinnen mithilfe der modifizierten Dmax Methode, sodass aerobe (AeS/LT1) als auch die anaerobe Schwelle (AnS/LT2), sowie interpolierte Geschwindigkeiten bei 2 mmol bzw. 4mmol ermittelt werden konnten (Clénin, 2019).

2.3.6 Fragebogen

Alle Probanden und Probandinnen haben im Rahmen der Eingangsuntersuchung einen Fragebogen (siehe 7.9) ausgefüllt. Neben Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden auch um Einschätzung des täglichen Salzkonsums (auf einer Skala von 1-5), Angabe der gegenwärtigen sportlichen Aktivität (in h/Woche), Medikamenteneinnahme, spezielle Ernährungsformen sowie dem Bekanntsein des bisherigen Blutdrucks in Ruhe gebeten. Probandinnen wurden zusätzlich nach Verhütungsmittelbenutzung, Hormoneinnahme und den Zeitpunkt ihrer letzten Regelblutung befragt. Alle Probanden und Probandinnen wurden auf die Freiwilligkeit der Angabe dieser Daten hingewiesen.

2.4 Sportliche Intervention

Nach der Eingangsuntersuchung und der ersten Leistungsdiagnostik begann der 10-wöchige Trainingszeitraum im Rahmen eines 2x wöchentlich angeleiteten Lauftrainings. Wir entschieden uns für ein polarisiertes und periodisiertes Lauftraining mit zwei Trainingseinheiten in der Woche, bestehend aus einer hochintensiven Intervalleinheit und einem niedrigintensiven Dauerlauf. Hierbei orientierten wir uns an den von Seiler definierten Zonen 1-3, der diese anhand der Foster Belastungsskala festlegte (Zone 1 ≤ 4 ; > 4 Zone 2 < 7 ; ≥ 7 Zone 3). Diese wurden auch zur Belastungssteuerung herangezogen und bieten den Vorteil, dass die Zonen scheinbar gut mit folgenden Laktatkonzentrationen korrelieren: Zone 1 $\leq 2,0\text{mmol/l}$; Zone 2 $>2\text{mmol/l}$ und $<7\text{mmol/l}$; Zone 3 $\geq 7\text{ mmol/l}$) (Seiler & Kjerland, 2006). Ebenso korrelieren diese fixen Laktatwerte von 2 und 4mmol/l , welche auch in der vorangegangenen Leistungsdiagnostik interpoliert wurden, gut mit den LT1 und LT2 (engl. Lactat Threshold) (Lucia, Hoyos, Carvajal, & Chicharro, 1999; Lucia, Sanchez, Carvajal, & Chicharro, 1999). Die an LT1 und LT2 orientierten Zonen und das polarisierte Trainingsmodell nach Sailer wurden in Abb. 4 grafisch dargestellt. Sowohl die Belastungszeit im hochintensiven Bereich als auch die Dauer der niedrigintensiven Einheit wurde über den Trainingszeitraum gesteigert. Nach einer Einführungswoche, um den Probanden und Probandinnen das bisher unbekannte Intervalltraining näher zu bringen, folgten drei Wochen Belastung mit zunehmendem Umfang, danach eine Entlastungswoche, gefolgt von einem weiteren Zyklus der Belastungssteigerung über drei Wochen mit anschließender Erholungswoche. Nach einer Erwärmungsphase wurden die hochintensiven Einheiten in Form von Minutenläufen absolviert und konnten während des gesamten Belastungszeitraums von $10 \times 1\text{min}$ intensiv (Foster Skala >7 / $>\text{LT2}$ / Zone 3) / 1min lockeres Traben auf bis zu $12 \times 2\text{min}$ intensiv / 1min lockeres Traben gesteigert werden. Ebenso wurde die Dauer der Dauerläufe von 30min auf bis zu 45min (Foster Skala <4 / $<\text{LT1}$ / Zone 1) angehoben, sodass die Trainingszeit recht konstant um 70% in der Zone 1 und 30% in der Zone 3 undulierte. Diese Wirksamkeit dieser hochpolarisierte Zonenverteilung mit Aussprung des Trainings an der individuellen anaeroben Schwelle hat sich in der Vergangenheit als besonders wirksam erwiesen (Seiler & Kjerland, 2006). Der vollständige Trainingsplan ist im Anhang einzusehen (siehe 7.10 und 7.11).

Die Probanden und Probandinnen trainierten mindestens einmal pro Woche unter der Aufsicht der Studienleitung und wurden gebeten auf zusätzliche, im Alltag ausgeführte kardiovaskulär wirksame Reize während des Studienzeitraums zu

verzichten, ansonsten aber diese in einem Trainingsprotokoll zu vermerken. Außerdem wurde wöchentlich eine Ruheblutdruckmessung vor dem Training angefertigt, um so einen Blutdruckverlauf über den gesamten Trainingszyklus zu erfassen.

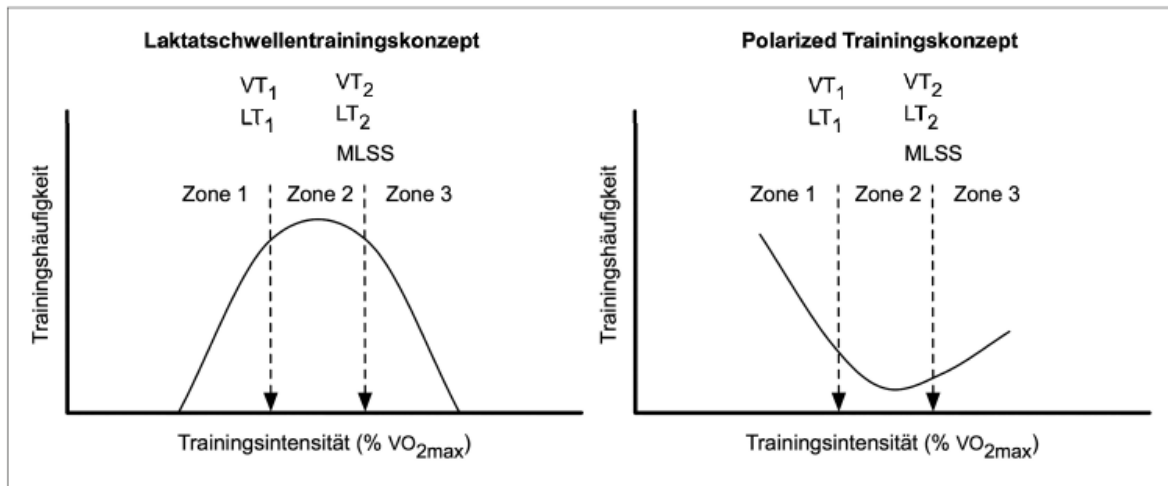


Abbildung 4: Laktatschwellentrainingskonzept (links) und Polarized Training Konzept (rechts) im Vergleich, unter Berücksichtigung der Intensitätsbereiche nach dem 3-Zonen-Modell (mod. nach Seiler & Kjerland, 2006).

Abkürzungen: LT1: aerobe Schwelle; LT2: anaerobe Schwelle; MLSS: maximales Laktat-Steady-State; VO_{2max}: maximale Sauerstoffaufnahme; VT1: ventilatorische Schwelle 1; VT2: ventilatorische Schwelle 2.

2.5 Datenerfassung, -haltung und -transfer sowie Einwilligungserklärungen

Die Arbeiten dienen ausschließlich wissenschaftlichen und keinerlei kommerziellen Zwecken. Die Blutproben wurden entsprechend den Bestimmungen des Datenschutzes ausschließlich anonym gesammelt. Den Probanden und Probandinnen entstanden dadurch keinerlei zusätzliche Risiken oder Belastungen. Zwischen Spendern und Blutprobe kann keine nachvollziehbare Verbindung mehr bestehen, sodass aus unserer Sicht keine Maßnahmen hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) ergriffen werden müssen. Die Blutproben wurden als anonymes ex vivo Biomaterial eingestuft. Die Arbeiten zur Verwendung und Aufbereitung der gewonnenen Blutproben und deren Nutzung zur Erforschung zellbiologischer Aspekte im Rahmen der Herz-Kreislaufforschung wurden nach den Regeln anerkannter wissenschaftlicher Praxis durchgeführt und dienen ausschließlich dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn. Da diese universitäre Forschung im öffentlichen Interesse erfolgte, werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen in anerkannten wissenschaftlichen Journalen veröffentlicht.

Alle Probanden und Probandinnen unterzeichneten eine Einwilligungserklärung (siehe 7.5), dass sie ein schriftliches Merkblatt zur Patienteninformation (Aufklärungsbogen siehe 7.4) erhalten, gelesen und verstanden haben und mit der anonymen Nutzung ihrer Blutproben und Werte der Pulswellengeschwindigkeitsmessung einverstanden sind. Ihre Einwilligung erfolgte auf rein freiwilliger Basis und konnte jederzeit bis zur Übergabe der Blutprobe von ihnen widerrufen werden. Daneben erklärten sich die Probanden und Probandinnen damit einverstanden, dass das Training auf Ihre eigene Gefahr hin durchgeführt wird (siehe 7.6) und füllten eine Selbstauskunft zur Gefährdungsbeurteilung (siehe 7.8) im Rahmen des Infektionsschutzes hinsichtlich des Hygienekonzepts (siehe 7.7) der Coronavirusprophylaxe aus.

3. Ergebnisse

3.1 Vorbemerkungen

Für die Durchführung der Studie wurden 23 Probanden und Probandinnen akquiriert, von denen zwei in der Auswertung aufgrund fehlender Datensätze (ein Proband war durch eine aufkommende Verletzung nicht in der Lage das Trainingsprotokoll zu erfüllen, der Andere konnte durch eine Corona-Quarantäne nicht zur Follow-Up Untersuchung erscheinen) nicht berücksichtigt wurden, sodass sich eine Untersuchungsgruppe von $n = 21$ ergab. Da sich die Probanden und Probandinnen in zwei klare Altersgipfel aufteilten (siehe 3.2.1), wurde zur isolierten Betrachtung dieser beiden Gruppen ein Trennwert von 45 Jahren benutzt.

Die präsentierten Grafiken wurden mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 27 erstellt. Die Daten werden im Folgenden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD), 95% Konfidenzintervall (CI) oder Whisker-Boxs-Plots, wie an der jeweiligen Stelle angegeben, präsentiert. Auf die Anzahl (n) der in die Betrachtung einbezogenen Individuen in den einzelnen Analysen (Baseline-/Follow-Up Untersuchungen) wird in jeder Grafik explizit hingewiesen. Wenn eine Normalverteilung vorlag (Analyse mit dem Shapiro-Wilk-Test), wurde der zweiseitige t-Test zur Prüfung der Signifikanz verwendet - andernfalls der nichtparametrische Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Korrelationsanalysen wurden mit dem Spearman-Rangtest durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.2 Beschreibung der Charakteristika des Probandenkollektives

3.2.1 Probanden- und Probandinnen-Charakteristika und physiologische Parameter zur Eingangsuntersuchung

In Tabelle 1 wurden die wichtigsten deskriptiven Daten der Probandenkohorte zusammengestellt. Ungleich stellte sich die Verteilung zwischen Frauen und Männer dar: hier war das weibliche Geschlecht mit $n=14$ ($\approx 66,6\%$) gegenüber dem männlichen mit $n=7$ ($\approx 33,3\%$) stärker vertreten.

Unser Kollektiv von $n=21$ teilte sich im Wesentlichen in zwei Altersgruppen. Der Großteil der Probanden und Probandinnen ($n=12$) war zwischen 23-29 Jahre alt, ein zweiter Altersgipfel ($n=8$) lag zwischen 48-62 Jahren, wobei die 23- und die 62-Jährigen auch das Minimum und Maximum der Kohorte markierten.

Tabelle 1: Probanden- und Probandinnen-Charakteristika und physiologische Parameter zur Eingangsuntersuchung

	Geschlecht					
	Gesamt		weiblich		männlich	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
	21		14		7	
Alter	37,71	±13,42	35,57	±13,30	42,00	±13,61
Größe in m	1,76	±0,095	1,72	±0,09	1,83	±0,05
Gewicht in kg	75,10	±11,52	68,36	±6,70	88,57	±5,26
BMI	24,26	±2,32	23,20	±1,96	26,37	±1,31
Ruhepuls in S/min	69,67	±13,71	69,93	±14,80	69,14	±12,31
systolischer Blutdruck in mmHG	128,33	±17,02	133,50	±17,98	118,00	±8,87
diastolischer Blutdruck in mmHG	81,57	±6,39	82,71	±6,51	79,29	±5,94
mittlerer arterieller Blutdruck in mmHG	104,95	±10,49	108,11	±11,14	98,64	±5,31

SD, standard deviation (Standardabweichung)

BMI, Body-Mass-Index

3.2.2 Statistik zum Laktatstufentest

Bei der Leistungsdiagnostik wurde ein Herzfrequenzwert und drei Laktatmesspunkte aufgrund fehlender physiologischer Plausibilität ausgeschlossen (z.B. der Laktatwert war nur ein Fünftel so hoch wie auf der Stufe zuvor, sodass ein deutlicher Hinweis auf einen Messfehler vorlag). Bei den Berechnungen der Schwellenwerte wurden in der Folge diese Geschwindigkeitsstufen nicht beachtet, sondern die Auswertung nur mit den vorliegenden Daten vorgenommen.

In Abb. 5 wurden die Differenzen der Mittelwerte der Herzfrequenz, der subjektiven Belastungsintensität (Borgskala 1-10, Erläuterung siehe Methoden 2.3.5) und der Laktatkonzentration der Kohorte zur Baseline und Follow-Up Untersuchung dargestellt. Hierbei ist ersichtlich, dass sowohl die Herzfrequenzen als auch die Laktatkonzentrationen in der Follow-Up Untersuchung durchschnittlich niedriger waren, wobei gleichzeitig die subjektive Belastung als geringer empfunden wurde. Abb. 6 zeigt die aus den Laktatwerten ermittelten Schwellenwerte (LT1/2 und 2mmol-/4mmol-Schwelle, Erläuterung siehe Methoden 2.3.4) zur Baseline und Follow-Up Untersuchung. Hier konnten verbesserte Leistungsfähigkeiten an allen Schwellen – mit Ausnahme der LT1 – verzeichnet werden. Lag etwa die durchschnittliche Leistung an der anaeroben Schwelle - je nach Schwellenmodell - zur Baseline-Messung noch bei $9,64 \pm 1,06$ (LT2) bzw. $10,17 \pm 1,34$ km/h (4mmol Schwelle), so waren diese bei der Follow-Up Untersuchung auf $10,18 \pm 1,38$ (LT2)

bzw. $10,73 \pm 1,32$ km/h (4mmol Schwelle) angestiegen ($p(\text{LT2}) = 0,007$; $p(4\text{mmol-Schwelle}) = 0,05$)

Ebenso waren die Probanden und Probandinnen in der Lage höhere Geschwindigkeitsstufen innerhalb der Laktatleistungsdiagnostik zu erreichen. Während die Probanden und Probandinnen bei der Baseline Untersuchung beginnend von 7km/h im Mittel $5,6 \pm 0,74$ Stufen (Steigerung pro Stufe: je 1km/h) absolvieren konnten, schafften sie in der Follow-Up Untersuchung im Durchschnitt $6,3 \pm 0,96$ Stufen. Der Unterschied war hochsignifikant ($p=0,002$).

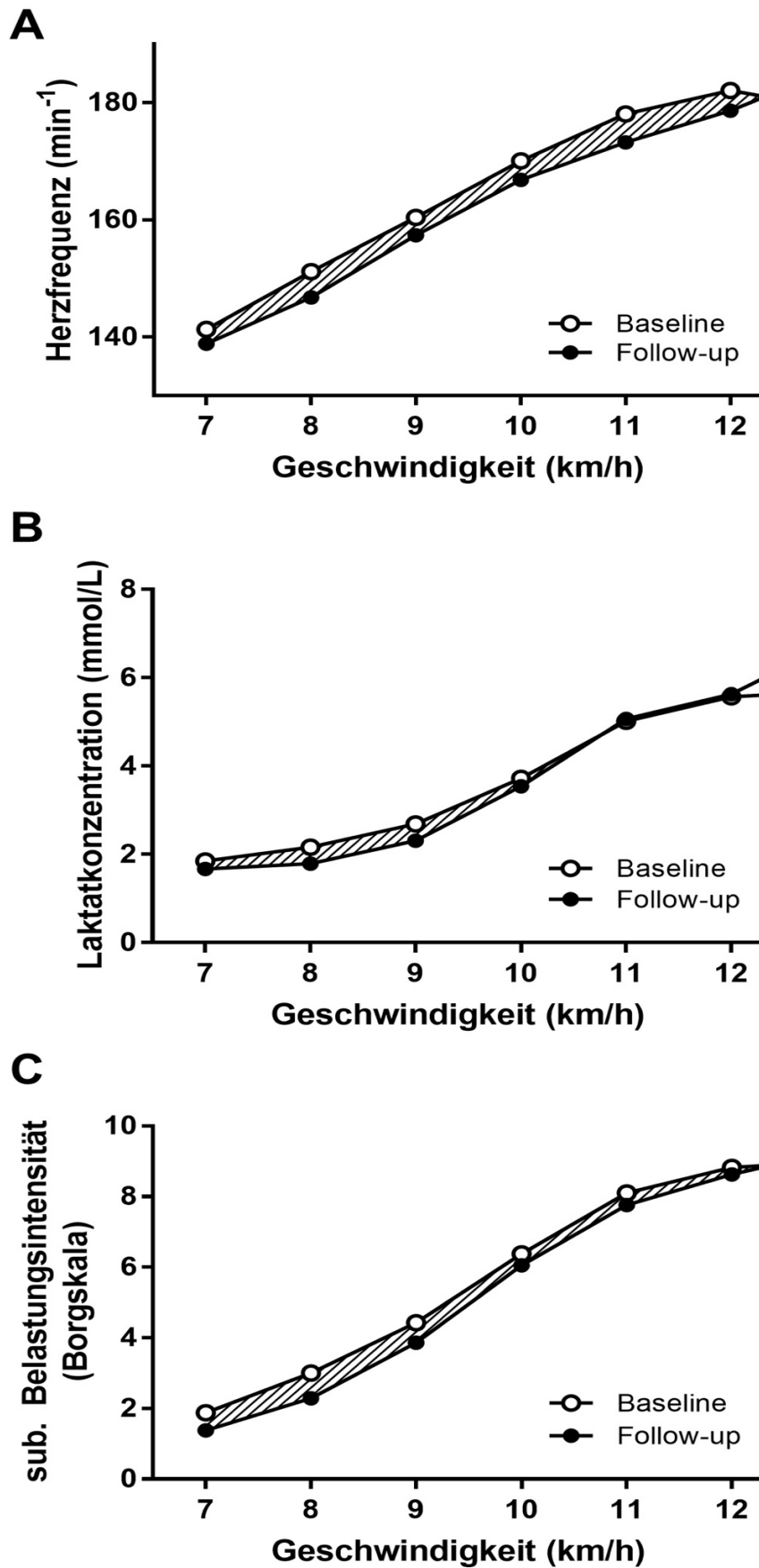


Abbildung 5: Differenzen der Mittelwerte der Herzfrequenz (A), der Laktatkonzentration (B) und der subjektiven Belastungsintensität (Borgskala 1-10) (C) der Kohorte zur Baseline und Follow-Up Untersuchung.

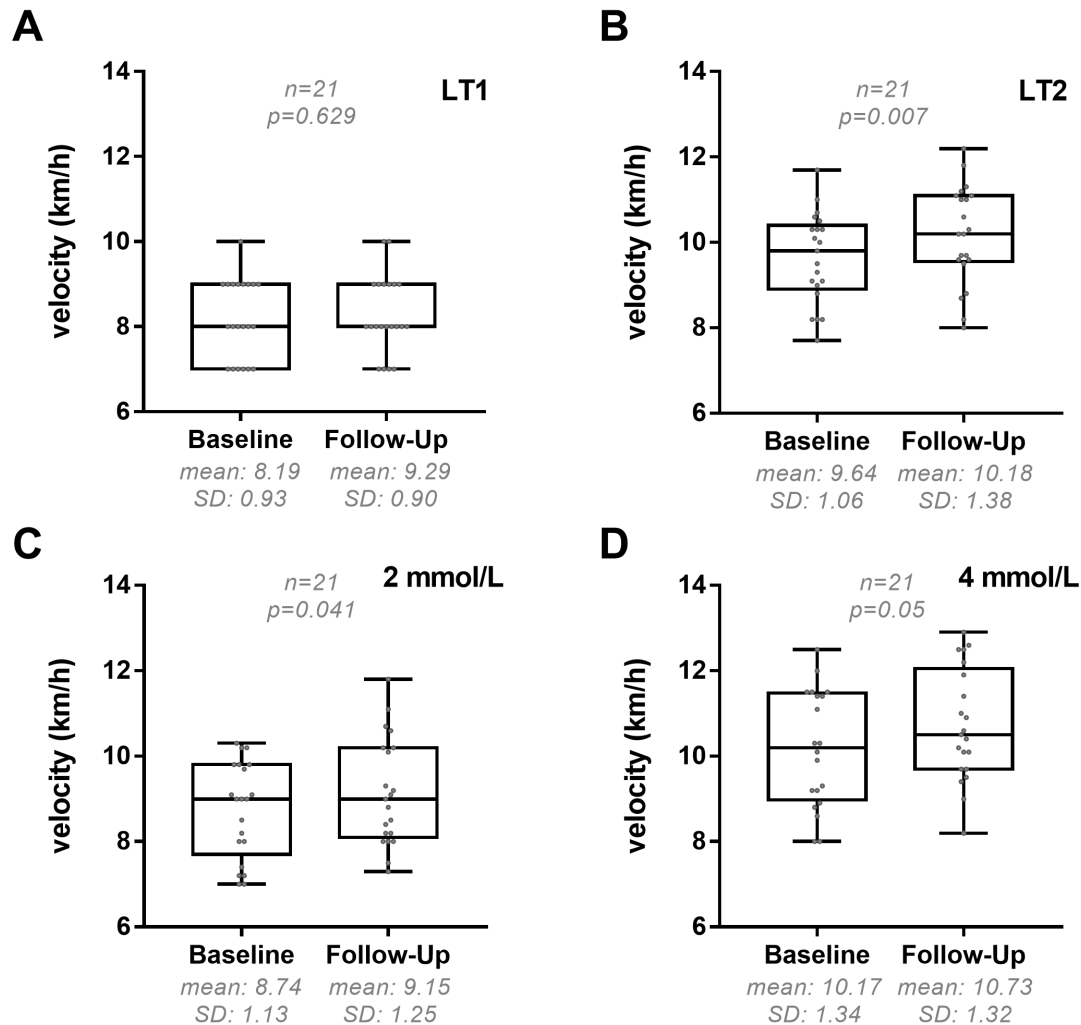


Abbildung 6: Effekte eines 10-wöchigen, polarisierten Ausdauertrainings auf die Leistungsfähigkeit der Probanden und Probandinnen hinsichtlich Ihrer Schwellenwerte (oben Grafik A+B: LT1/LT2 und unten Grafik C+D: 2mmol/4mmol-Schwelle) zur Baseline und Follow-Up Untersuchung. Hier dargestellt als Box-Plot sind die Geschwindigkeitsmediane an den jeweiligen Schwellen mit Whiskern der Länge $1,5 \times IQR$ unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD). Alle Schwellenwerte bis auf die LT1 konnten verbessert werden (t-Test).

3.2.3 Statistik zu den untersuchten Blutparametern

Insgesamt konnten für die untersuchten Blutparameter zwischen 15-17 vollständige Datensätze erhoben werden (ausgenommene Werte siehe 3.1). Die darüber hinaus fehlenden vier Datensätze sind in den schwierige Venenverhältnisse der Probanden und Probandinnen begründet: bei diesen konnte gefäßbedingt kein Probenmaterial gewonnen werden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen zur Baseline und Follow-Up Untersuchung wurden in Tabelle 2 zusammengestellt. Veränderungen waren bei den Cholesterin- ($p=0,008$) und HDL-Werten ($p<0,001$) ersichtlich. Auswirkungen auf den Entzündungsparameter CRP konnten nicht festgestellt werden (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 2: Blutparameter zur Baseline und Follow-Up Untersuchung mit Standardabweichungen und p-Werten unter Angabe der zugehörigen Referenzwerte (t-Test)

	Baseline			Follow-Up			Referenzwerte *
	n	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p	
HbA1c in %	17	5,40	±2,35	5,36	±2,36	0,47	Bewertung: Gut < 6,5%, akzeptabel < 7,5% Schlecht > 7,5%
Cholesterin in mg/dl	16	198,61	±35,02	190,25	±29,94	0,008	130-200 mg/dl
Triglyceride in mg/dl	15	95,67	±43,05	90,47	±31,21	0,314	40-150 mg/dL
LDL in mg/dl	15	123,4	±26,03	123,9	±24,60	0,236	<115 mg/dL Referenzintervalle (NCEP): < 100 mg/dl Optimal (Zielwert) 100-129 mg/dl Annähernd Optimal 130-159 mg/dl Grenzwertig 160-189 mg/dl Hoch >190 mg/dl Sehr hoch
HDL in mg/dl	17	78,00	±17,27	67,67	±11,87	<0,001	>35 mg/dL

*angegebene Referenzwerte des beauftragten Labors (Laborärztliche Gemeinschaftspraxis Lübeck)
SD, standard deviation (Standardabweichung)
LDL, Low Density Lipoprotein
HDL, High Density Lipoprotein
NCEP, National Cholesterol Education Program

3.2.4 Statistik zum Verlauf physiologischer Messgrößen

Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Blutdrucks zur Baseline und Follow-Up Untersuchung wurden in Tabelle 3 zusammengestellt. Beim systolischen Blutdruck war keine ($p=0,138$), beim diastolischen Blutdruck ($p=0,015$) und MAP ($p=0,024$) hingegen eine Reduktion über den Studienverlauf zu verzeichnen. Auswirkungen auf den Ruhepuls waren nicht zu beobachten (Baseline: $69,7 \pm 13,71$ S/min; Follow-Up $70,4 \pm 11,26$ S/min; $p=0,42$).

Tabelle 3: Blutdruckmessungen mit Standardabweichungen zur Baseline und Follow-Up Untersuchung und p-Werten (t-Test)

	Baseline			Follow-Up		p
	n	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Systolischer Blutdruck in mmHG	20	128,33	±17,02	123,85	±14,09	0,138
Diastolischer Blutdruck in mmHG	20	81,57	±6,39	77,10	±8,75	0,015
Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHG	20	104,95	±10,49	100,48	±10,19	0,024

SD, standard deviation (Standardabweichung)

3.2.5 Statistik zu der SBT-Mini Untersuchung

Für die gesamte Kohorte konnte keine ($p=0,122$) Erhöhung der Baselinewerte ($129,88 \pm 27,11\%$) im Vergleich zur Follow-Up Untersuchung ($143,21 \pm 28,29\%$) beobachtet werden.

Signifikante Ergebnisse konnten jedoch bei der nach Geschlecht getrennten Betrachtung verzeichnet werden: Die Prozentwerte der Probandinnen erhöhten sich ($p=0,005$) über den Trainingszeitraum, während der Mittelwert und Median der Männer recht konstant blieb (siehe Abb.7).

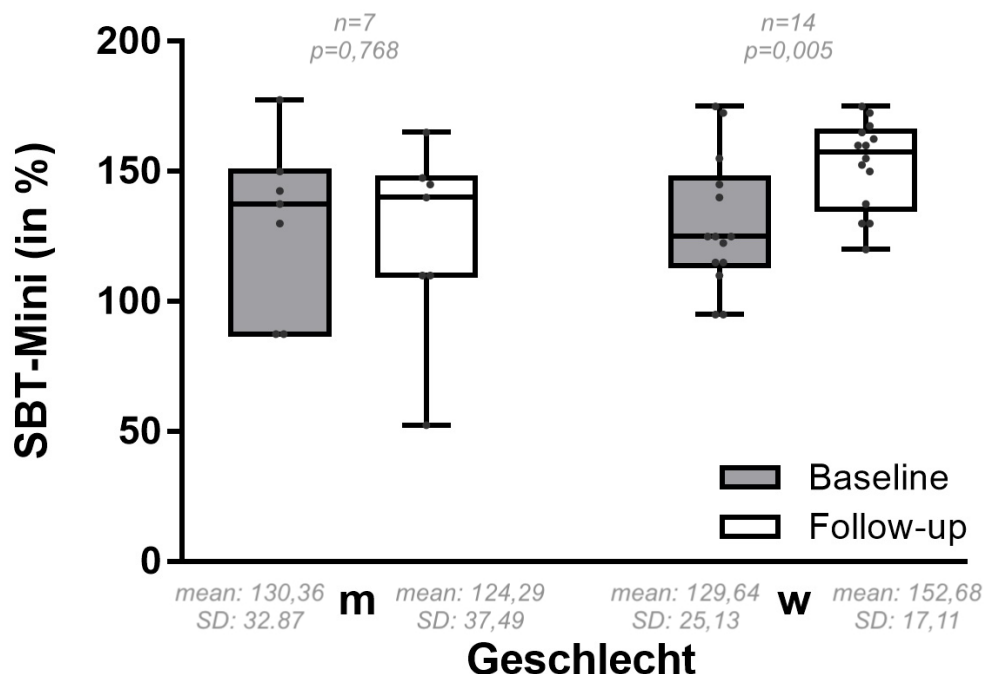


Abbildung 7: Nach Geschlecht getrennte SBT-Mini Ergebnisse zur Baseline und Follow-Up Untersuchung Zusätzlich zu den Medianen (Line innerhalb der Box-Plots, Whisker der Box-Plots mit der Länge $1,5 \times IQR$) sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der SBT-Mini Ergebnisse in % (100% entspricht dem Bevölkerungsdurchschnitt, Werte $>100\% \approx$ erhöhte Salzsensitivität, $<100\% \approx$ erniedrigte Salzsensitivität) für Männer und Frauen zu beiden Messzeitpunkten angegeben (t-Test)

3.2.6 Statistik zur VASCASSIST2 Messung

Bei der Pulswellenuntersuchung konnten lediglich zehn Datensätze vollständig erfasst werden, da Manschettendruckprobleme des VASCASSIST2 nach den ersten zehn Probanden und Probandinnen weitere Messungen unmöglich machten. Die in der Eingangsuntersuchung PWV-untersuchten Probanden und Probandinnen wurden allerdings in der Follow-Up Untersuchung mit repariertem VASCASSIST2 erneut erfasst. In den durch die VASCASSIST2 Messung erfassten Gefäßparametern konnten keine Veränderungen aufgefunden werden (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Gefäßparameter der VASCASSIST2 Messung mit Standardabweichungen zur Baseline und Follow-Up Untersuchung und p-Werten (t-Test)

	Baseline			Follow-Up		p
	n	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Aortale PWV in m/s	10	6,46	±0,93	6,52	±1,09	0,745
Periphere PWV in m/S	10	9,21	±0,77	9,11	±0,72	0,237
Vaskuläres Alter in Jahren	10	31,5	±10,48	30,0	±10,52	0,436
Aortaler MAP in mmHG	10	84,70	±38,17	84,23	±7,25	0,869

SD, standard deviation (Standardabweichung)

PWV, Pulse wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)

MAP, mittlerer arterieller Blutdruck

Bei der Auswertung des Augmentationsindex (AIX) waren Veränderungen, nämlich eine Reduktion des AIX von $6,01 \pm 10,94$ auf $-7,39 \pm 21,67$ % über den Trainingszeitraum, ersichtlich (siehe Abb. 8).

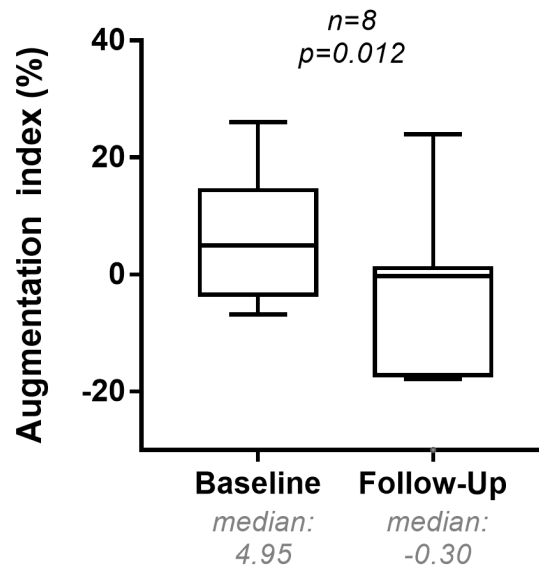


Abbildung 8: Augmentationsindex der Probanden und Probandinnen zur Baseline und Follow-Up Untersuchung Medianen = Linie innerhalb der Box-Plots, Whiskern der Box-Plots mit der Länge $1,5 \times \text{IQR}$ (Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Tests).

3.3 Korrelationen physiologischer Parameter

3.3.1 Korrelation erhöhter systolischer Blutdruckwerte zur Eingangsuntersuchung

Ein im Vergleich zur Eingangsuntersuchung erhöhter systolischer Blutdruck stand in Zusammenhang mit höherem Lebensalter (Abb. 9A), einer erhöhten peripheren Pulswellengeschwindigkeit (Abb. 9B), sowie erhöhten LDL- (Abb. 9C) und Cholesterinwerten (Abb. 9D).

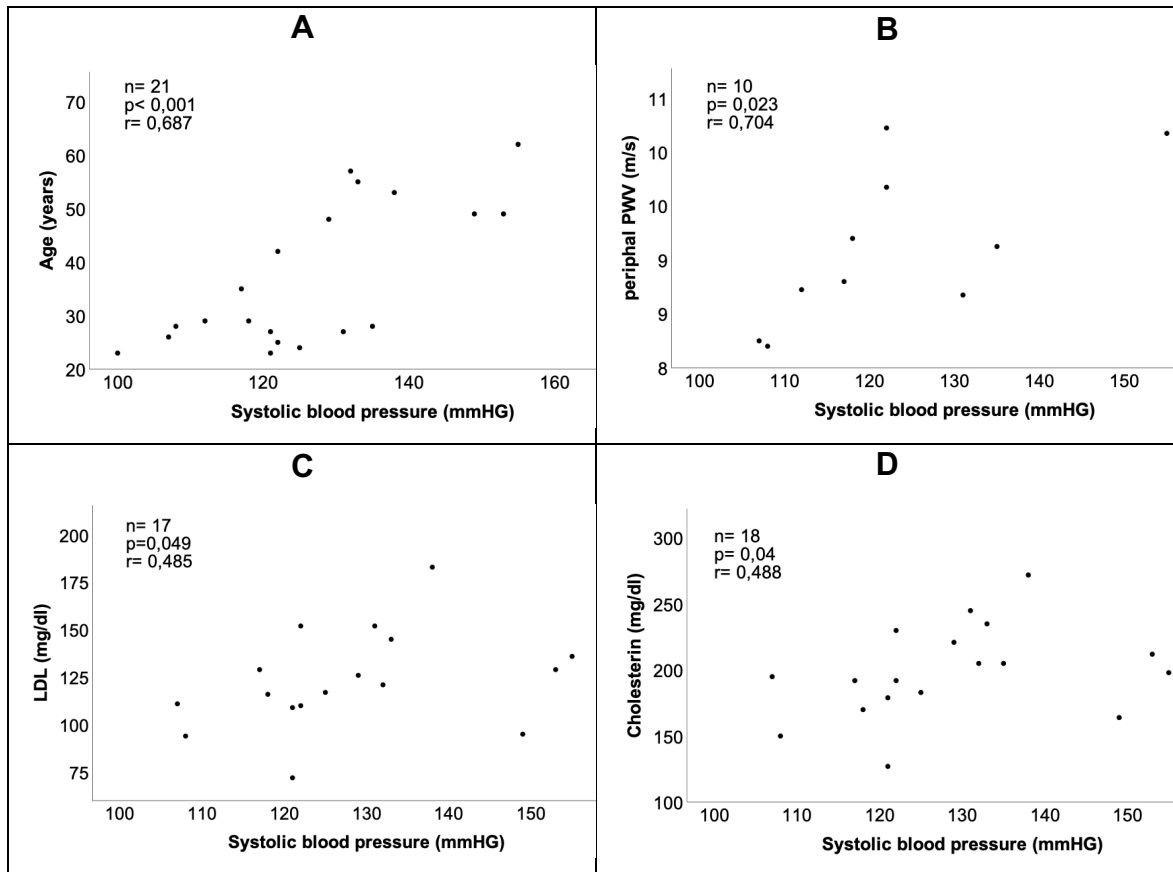


Abbildung 9: Korrelationen zwischen erhöhtem systolischem Blutdruck und A: Alter, B: peripherer Pulswellengeschwindigkeit (PWV), C: Low density lipoprotein (LDL) und D: Cholesterinwerten zur Eingangsuntersuchung Die Korrelationsanalyse fand mittels Spearman-Rang-Tests statt.

3.3.2 Korrelation mit Schwellenwertveränderungen

Veränderungen der Lactat-Threshold 2 (LT2) - Werte und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) zwischen der Baseline und Follow-Up Untersuchung zeigten einen Zusammenhang: Hier korrelierten erhöhte Geschwindigkeiten an der LT2- und erniedrigte aPWV-Werte. Dieser Zusammenhang betraf die gesamte Kohorte (siehe Abb. 10A).

Weiterhin in Abbildung 10 dargestellt sind einige Korrelationen, die ausschließlich die weiblichen Studienteilnehmerinnen betrafen: Veränderungen über den Trainingszeitraum der LT2 und der Triglycerid (TAG)-Werte (Abb. 10B) sowie zwischen der 2mmol-Schwellenwertveränderung und den HDL-Wert- (Abb. 10C) und Cholesterinwertdifferenzen (Abb. 10D) werden dort präsentiert. Hierbei zeigten sich Zusammenhänge zwischen einem Leistungszuwachs an den beiden Schwellen und Reduktionen der zuvor genannten Blutparameter über den Studienverlauf.

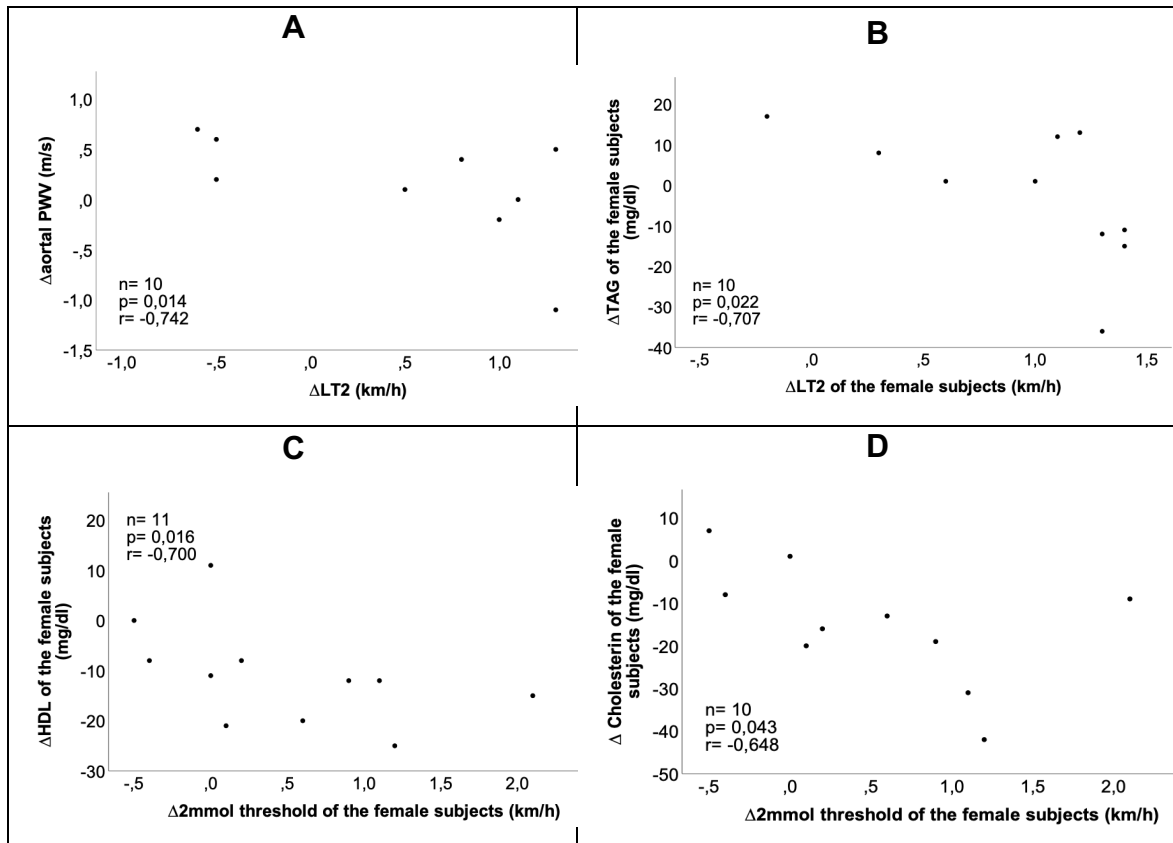


Abbildung 10: Korrelationen mit Schwellenwertveränderungen. Die Korrelationsanalyse fand mittels Speareman-Rang-Tests statt.

A: Korrelation der Lactat-Threshold 2- (LT2) und aortalen Pulswellengeschwindigkeits- (PWV) Veränderungen

B: Korrelation der Lactat-Threshold 2- (LT2) und Triglycerid- (TAG) Veränderungen bei den weiblichen Probanden

C: Korrelation der 2mmol-Schwellen- und high density lipoprotein (HDL) Veränderungen bei den weiblichen Probanden

D: Korrelation der 2mmol-Schwellen- und Cholesterinwert-Veränderungen bei den weiblichen Probanden.

Außerdem konnten inverse Abhängigkeiten zwischen den 2mmol- (Abb. 11A) sowie der 4mmol- (Abb. 11B) Schwellenwertveränderungen und den SBT-Mini-Veränderungen bei der altersaufgetrennten Betrachtung (Trennwert: 45 Jahre) festgestellt werden. Probanden und Probandinnen unter 45 Jahren mit höheren Leistungssteigerungen an den genannten Schwellen zeigten auch eine stärkere Abnahme in den SBT-Prozenträngen. Ein ähnlicher Effekt war bei den über 45-Jährigen nicht zu beobachten.

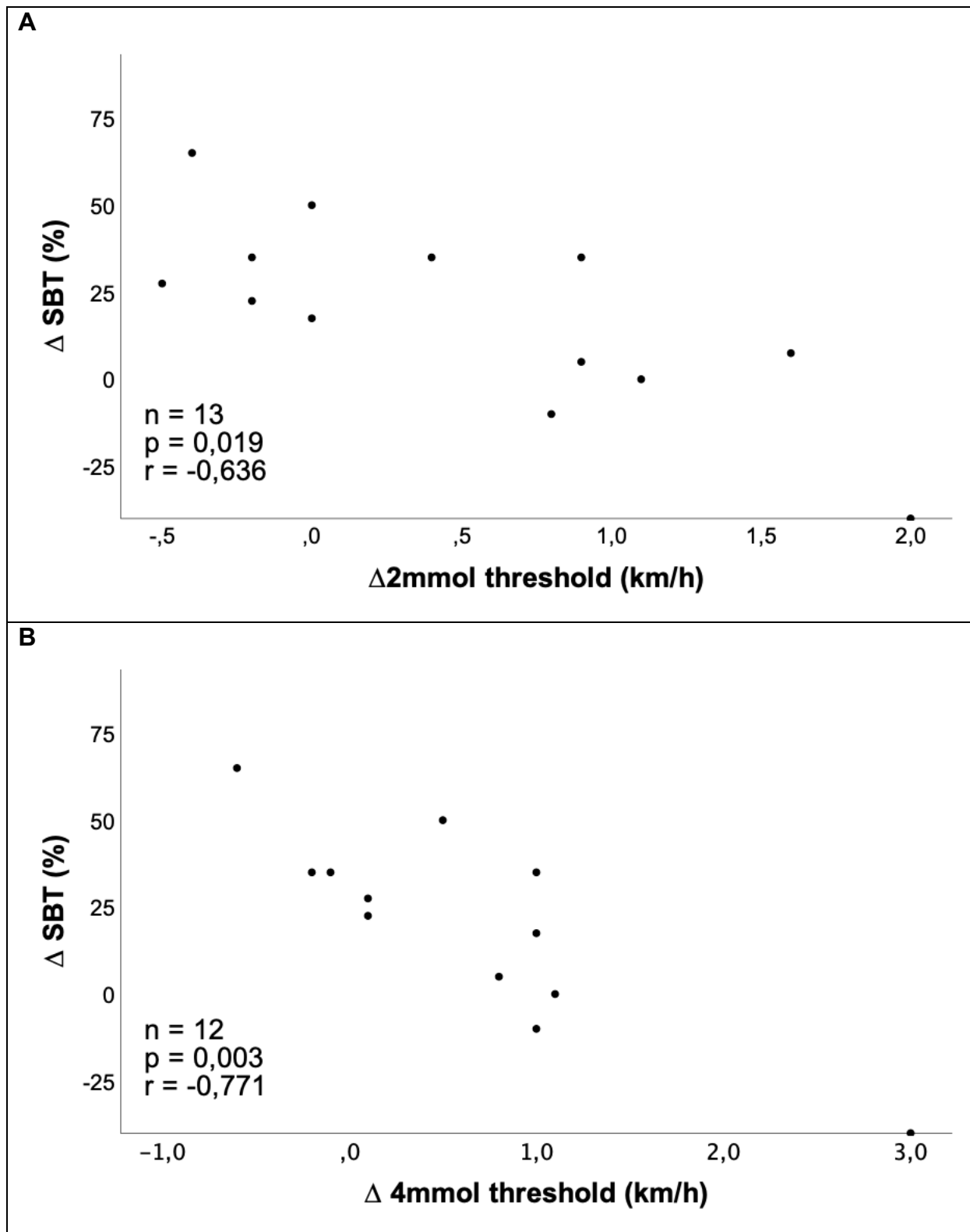


Abbildung 11: Altersaufgetrennte (Trennwert 45 Jahre) Korrelation der SBT-Mini-Wert-Veränderungen mit den 2 mmol-Schwellen- (A) und den 4mmol-Schwellen (B) -Veränderungen zwischen der Baseline- und Follow-Up Untersuchung. Die Korrelationsanalyse fand mittels Spearmen-Rang-Tests statt.

4. Diskussion

In der folgenden Diskussion werden die Haupteckkenntnisse des Studienprotokolls in derselben Abfolge der schon initial formulierten Arbeitshypothesen und Reihenfolge der präsentierten Ergebnisse in die gegenwärtige Studienlage einsortiert, die Arbeitshypothesen überprüft, versucht Erklärungsansätze zu finden und einen Ausblick zu den Erkenntnissen anzubieten. In den einzelnen Unterpunkten wird zusätzlich auch eine Diskussion der Methoden und eine kritische Beurteilung ebendieser bei der Datenerfassung der Parameter durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Limitationen und Stärken der Studie schließt daran an.

4.1 Leistungsfähigkeit der Probanden und Probandinnen über den Studienverlauf

Der Erfolg der sportlichen Intervention zeigte sich bei Betrachtung der durchgeführten Leistungsdiagnostik mit der Intention die Leistungssteigerung über den Studienverlauf quantitativ messbar zu machen: sowohl die Herzfrequenzen als auch die Laktatkonzentrationen in der Follow-Up Untersuchung waren durchschnittlich niedriger, wobei gleichzeitig auch subjektiv die Belastung als geringer empfunden wurde. Wie in Abb. 6 ersichtlich, konnten verbesserte Leistungsfähigkeiten an allen Schwellen – mit Ausnahme der LT1 – verzeichnet werden. Auch waren die Probanden und Probandinnen in der Lage höhere Geschwindigkeitsstufen innerhalb der Laktatleistungsdiagnostik zu erreichen – der dort festgestellte Unterschied war sogar hochsignifikant.

Die Wirksamkeit eines hochpolarisierten Programms mit Aussparung des Trainings an der individuellen anaeroben Schwelle (Seiler & Kjerland, 2006) wurde damit untermauert, ebenso kann die allgemeine und spezielle Arbeitshypothese 1 hiermit als angenommen betrachtet werden.

Allerdings lassen sich durch unsere Studie nur Aussagen über den absoluten Fitnesszuwachs machen. Aussagen darüber, wie sich dieser zu anderen Interventionsformen darstellt, lässt sich ohne Kontrollgruppen, in denen ausschließlich nichtpolarisiertes Training, LIT oder RT (Resistance Training) durchgeführt wurde, natürlich nicht treffen. Dies war auch nicht Ziel unserer Studie, da der Vorteil von polarisiertem Training in der Literatur hinlänglich beschrieben wurde und wir uns für die kurze Interventionsdauer die größten Erfolge erhofften.

4.2 Blutparameterveränderungen

Die positiven Auswirkungen sportlicher Interventionen auf den Zucker- und Fettstoffwechsel sind vielfältig in der Literatur beschrieben. Die Blutparameter werden zur besseren Übersicht isoliert in einzelnen Abschnitten besprochen:

4.2.1 HbA1c

Veränderungen des HbA1c wurden in unserer Studie nicht beobachtet (Baseline: $5,4 \pm 2,36$; Follow-Up: $5,36 \pm 2,36\%$, siehe Tabelle 2). Eine durch strukturierte Sportprogramme erreichte Senkung des HbA1c, die in Verbindung mit einer verbesserten Insulinsensitivität bei an Typ 2 Diabetes Erkrankten in Verbindung gebracht wird (Colberg et al., 2010; Sigal et al., 2007), konnte in einer großen Metaanalyse durch Umpierre et al. 2011 aufgezeigt werden: Hier wurden über 47 RCTs (randomized controlled clinical trials) eine HbA1c Senkung von $-0,67\%$ insgesamt nachgewiesen (aerobe-, Kraft- und kombinierte Trainingsformen zusammengenommen), für rein aerobe Trainingsinterventionen konnte eine Verringerung von $-0,73\%$ und bei sportlicher Aktivität von $>2,5\text{h}/\text{Woche}$ sogar eine Reduktion von $-0,89\%$ vom Ausgangswert bei Typ 2 Diabetikern beschrieben werden (Umpierre, 2011). Schon der gewichtete Durchschnitt von $-0,67\%$ entspricht in etwa einer Ergänzungstherapie eines Nicht-Insulin Antidiabetikums zu einer Metforminmaximaldosis (Phung, Scholle, Talwar, & Coleman, 2010). Ein größerer Benefit durch high-Intensity (wie in unserer Studie) gegenüber low-Intensity Trainingsformen, der häufiger in der Literatur postuliert wird (Boule, Kenny, Haddad, Wells, & Sigal, 2003), fiel hierbei nicht auf.

Dass der HbA1c in unserer Studie unverändert blieb, war durchaus vorhersehbar: Zum einen befanden wir uns mit unserem 10-wöchigen Training eher am unteren Ende des Minimalzeitraums von 10-12 Wochen, in dem sich eine Intervention auf den Langzeitblutzucker niederschlägt, zum anderen muss berücksichtigt werden, dass es sich bei unserer Kohorte um Nicht-Diabetiker mit insgesamt niedrigen HbA1c Werten handelte, sodass eine ähnlich starke Reduktion nicht unbedingt im Rahmen des Erwartbaren war (Boniol, Dragomir, Autier, & Boyle, 2017; Weykamp, 2013).

4.2.2 Blutfette

Wir konnten eine signifikante Senkung des Gesamt- (Baseline: $198,61 \pm 35,02$; Follow-Up $190,25 \pm 29,94$ mg/dl $p=0,008$) und des HDL-Cholesterins (Baseline: $78,00 \pm 17,27$; Follow-Up $67,67 \pm 11,87$ mg/dl $p<0,001$) bei nahezu konstanter LDL-Konzentration (Baseline: $123,4 \pm 26,03$; Follow-Up $123,9 \pm 24,6$ mg/dl $p=0,236$) beobachten. Die Triglyceride sanken nicht im Studienverlauf (Baseline: $95,67 \pm 43,05$; Follow-Up $90,47 \pm 31,21$ mg/dl $p=0,314$).

Dass eine Senkung der Todesfälle infolge von Arteriosklerose auf dem Boden einer Dyslipidämie durch Aktivitätssteigerung mit Verbesserung des Lipidprofils erreicht werden kann, ist allgemeiner Konsens. Nach der Leitlinie der American Heart Association wird die LDL Senkung als Hauptziel erklärt (Stone et al., 2014), ebenso wird einem höheren HDL Spiegel eine günstige Prognose zugesprochen, auch wenn jüngere Studien einen höheren HDL-Spiegel nicht mit einem Überlebensvorteil in Verbindung bringen konnten (Keene, Price, Shun-Shin, & Francis, 2014). Insgesamt muss darauf hingewiesen werden, dass die Datenlage für alleinige sportliche Intervention auf Blutfettwerte eher dürftig aufgestellt ist.

Pressler A. hat in einem groß angelegten Review eine Übersicht über die gegenwärtige Studienlage geschaffen: Eine hohe körperliche Leistungsfähigkeit konnten in zahlreichen Arbeiten zwar mit HDL-Erhöhung und Triglycerid-Senkung, allerdings nicht mit LDL-Reduktion in Verbindung gebracht werden (Pressler, 2017; Wang & Xu, 2017; Wood, Murrell, van der Touw, & Smart, 2019).

Im Hinblick auf unser Trainingsprotokoll besonders interessant ist das Review von Kessler 2012 bezüglich der Wahl der Intervention: Keine der HIT-Interventionen konnte LDL-, TC- (Total-Cholesterin) oder Triglyceridveränderungen erreichen, nur in drei von 17 Studien konnte die sonst oft in der Literatur beschriebene HDL-Steigerung beobachtet werden, obwohl der Zuwachs der körperlichen Leistungsfähigkeit in der HIT-Gruppe im Vergleich zu den Gruppen mit moderaten Ausdauerbelastungen eher größer war. Erwähnenswert ist, dass bei diesen Studien eine Dauer von >8 Wochen und niedrige HDL Baselinewerte der Probanden und Probandinnen vorlagen. (Kessler, Sisson, & Short, 2012).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Kraus et al. 2002, bei dem sich HIT gegenüber LIT-Training in einer stärkeren Verbesserung des Fitnesslevels niederschlug, jedoch die Auswirkungen auf den Lipidspiegel vor allem sportumfangsabhängig war. Gleichzeitig wurde ausgeschlossen, dass

sportbedingter Gewichtsverlust als mögliche Störgröße die Lipidspiegel veränderte (Kraus et al., 2002).

Dem gegenüber steht die neuere Metaanalyse Woods 2019, in der ein signifikanter Vorteil in der HDL-Steigerung durch HIT gegenüber LIT gezeigt werden konnte, während die anderen Blutfettwerte in beiden Interventionstypen ebenfalls unberührt blieben. Auch in der TC/HDL- Ratio konnte kein Unterschied zwischen den Interventionstypen nachgewiesen werden (Wood et al., 2019)

Wir konnten einen Zusammenhang – basierend auf den in der Baseline-Untersuchung ermittelten Messwerten - zwischen hohen Cholesterin-sowie LDL-Werten und erhöhtem Blutdruck nachweisen (s. Abb. 9). Dies deckt sich mit den allgemein in den physiologischen Lehrbüchern beschriebenen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen basierend auf erhöhten Blutfettwerten mit nachfolgender Hypertonieentwicklung.

Auch ließ sich eine Absenkung der Cholesterine in unserer Studie beobachten. Dies ist ein in Effekt, der wie oben erläutert zwar weniger häufig bei sportlichen Interventionen auffindbar ist, jedoch, wie das Review von Leon 2001 zeigt, durchaus vorkommt. (Arthur S. Leon & Sanchez, 2001).

In unseren ermittelten Daten wurden wir darüber hinaus mit Veränderungen der HDL-Werte konfrontiert, jedoch nicht in die erwartete Richtung: Die Gesamtriglyceridemenge blieb unverändert, allerdings konnten wir eine Erniedrigung der HDL-Werte verzeichnen. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Baselinewerte unserer Probanden und Probandinnen im Vergleich zu den Ausgangswerten in Studien wie etwa Kraus et al. 2002 sehr hoch lagen und auch in der Follow-Up Untersuchung immer noch als deutlich über den Referenzwerten liegend einzustufen sind (Jalali, Honomaror, Rekabi, & Latifi, 2013). Ein mutmaßlicher Erklärungsansatz für diese allgemein eher als „Verschlechterung“ der Blutwerte anzusehende Veränderung könnte neben dem recht kurzen Zeitraum, der schon bei Kessler 2012 als limitierender Faktor der HDL-Veränderungen vermutet wurde, in dem Verhalten der Probanden und Probandinnen während der Studiendauer begründet sein: Einerseits könnte der Sporteinstieg und der gefühlte energetische Mehrverbrauch, andererseits die zu Studiendauer herrschenden, einschneidenden Corona-Beschränkungen Anlass gewesen sein, die Ernährungsqualität zu vernachlässigen und sich über Nahrungsmittel für die als gesundheitsfördernd betrachteten Maßnahmen zu belohnen. Diese Annahmen sind jedoch spekulativ. Gleichzeitig muss erwähnt werden, dass das Ansehen eines

hohen HDL-Cholesterins im Zuge neuerer Untersuchungen gelitten hat: Es zeigte sich, dass bei Werten über 60 mg/dl die Gesamtmortalität und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse anstieg (Allard-Ratick et al., 2018). Ebenso wurden in den oben dargestellten Studien, bei denen HDL-Erhöhungen zu beobachten waren, Probanden und Probandinnen mit ohnehin hohe Ausgangswerten untersucht. Vor diesem Hintergrund könnten unsere Ergebnisse möglicherweise doch als Verbesserung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos gedeutet werden. Trotzdem wäre eine Abfrage des Ernährungsverhaltens während der Studie, sowie eine in der Follow-Up Untersuchung durchgeführte Messung des Gewichts/ BMIs mit einer ggf. anthropometrischen Vermessung zur Erfassung und Veränderung der fett(-freien) Masse interessant gewesen. Dementsprechend kann die fehlende Erhebung dieser Daten als ein Schwachpunkt unserer Studie angesehen werden, zumal die von Kraus et al. 2002 beschriebene Störgröße eines Gewichtsverlustes durch die sportliche Intervention auf den Lipidspiegel bekannt ist.

Ebenfalls bemerkenswerte Ergebnisse ergaben sich bei der geschlechtsaufgetrennten Betrachtung zwischen Leistungszuwachs und Blutparameter: Hier war bei den Probandinnen, die während unserer Studie einen stärkeren Schwellenleistungsanstieg aufwiesen, auch ein größerer Effekt auf die Blutparameter auffindbar. So korrelierten ein stärkerer LT2-Schwellenleistungsanstieg mit einer größeren TAG-Reduktion, sowie ausgeprägte 2mmol-Schwellenleistungsanstiege mit größeren HDL- und Cholesterinwert Reduktionen (siehe Abb. 10). Mit Ausnahme der HDL-Reduktion (Erklärungsansätze hierfür s. vorheriger Abschnitt) spiegeln diese Ergebnisse auch die Erkenntnisse der Übersichtsarbeit von Pressler 2017 wider, dass hohe körperliche Leistungsfähigkeit mit TAG-Senkungen, nicht aber mit LDL-Reduktionen assoziiert sind. Warum dieser Effekt nur bei den weiblichen Teilnehmern unserer Studie nachweisbar ist, lässt einige Fragen offen: Haben sich die männlichen Teilnehmer während der Studie schlechter ernährt oder war die Teilnahme an einer sportwissenschaftlichen Studie für besonders motivierte Teilnehmerinnen Anlass gleichzeitig auch ihr Ernährungsverhalten stärker im Sinne eines gesundheitsbewussten „Life-Changes“ anzupassen? Dass der Zusammenhang bei Frauen in höheren Ausgangswerten gegenüber Männern begründet ist und deshalb nur stärker zur Geltung kam, konnte sich nicht erhärten (Daten nicht gezeigt).

4.2.3 Entzündungswerte

Es waren keine Veränderungen der Entzündungswerte bei unseren Probanden und Probandinnen aufzeigbar. Dies steht im Einklang mit der Metanalyse von Ramos et al. 2015, die bisweilen keine Auswirkungen oder Unterschiede einer HIT-, respektive einer LIT-Intervention auf den CRP-Spiegel beobachten konnte (Ramos et al., 2015).

4.2.4 Bewertung und Ausblick der Blutparameterveränderungen

Die Arbeitshypothese 2, welche eine Korrelation erhöhter Leistungsfähigkeit mit einer Verbesserung der allgemeinen Risikofaktoren für kardiale Ereignisse postulierte, widerspiegelt in der speziellen Hypothese einer Senkung der Lipid-, Zucker- und Entzündungswerte, konnte damit nicht vollumfänglich bestätigt werden.

Insgesamt sind noch großflächigere Untersuchungen im Forschungsgebiet der isolierten Auswirkungen von sportlichen Interventionen und Leistungssteigerung auf die Blutfette gesunder Probanden und Probandinnen notwendig: Häufig sind die Resultate der Studien in Kombination mit medikamentösen Interventionen entstanden und/oder es wurden Probanden und Probandinnen mit ohnehin hohen LDL-, TAG- und Cholesterin- sowie niedrigen HDL-Werten zu Studienbeginn untersucht.

Es muss weiter überprüft werden, ob isoliert die Quantität der Lipide als Prognosemarker geeignet sind, da Hinweise vorliegen, dass belastungsinduzierte Subfraktionsverschiebungen mit Lipidqualitätsveränderungen stärkeren Einfluss auf die Prognose haben könnten (Pressler, 2017). Es bleibt zu ermahnen, dass der stärkste Prädiktor für kardiale Ereignisse jedoch die aerobe Kapazität zu bleiben scheint. Folglich formulieren einige Studien dies als vorrangige Zielgröße interventioneller Therapien (Tjonna et al., 2008). Hier kommt auch die Wahl der Interventionsart zum Tragen, da die aerobe Kapazitätssteigerung zwar - wie oben beschrieben - erfolgreicher durch HIT-Training erreicht werden kann, die Auswirkungen auf die Lipidspiegel jedoch stärker mit dem generellen Sportumfang zu korrelieren scheint.

Auch wenn wir mit unserer Studie lediglich den allgemeinen Gesundheitszustand unserer Probanden und Probandinnen über den Studienverlauf beobachten wollten, sichern einige Ergebnisse, wie etwa Zusammenhänge zwischen hohen Cholesterin- sowie LDL-Werten und erhöhtem Blutdruck oder Leistungszuwachs-abhängige TAG- und Cholesterinreduktionen, die Durchführungsgenauigkeit und Plausibilität

unserer Messungen und auch den Erfolg der sportlichen Intervention ab. Andere Resultate, insb. die HDL-Veränderungen, werfen Fragen auf. Auf mögliche Zusammenhänge zwischen HDL- und SBT-Mini-Veränderungen wird nach der Diskussion der SBT-Mini-Ergebnisse in 4.5 eingegangen. Sicherlich wäre im Nachhinein der Vergleich mit einer sportlich inaktiven und einer nicht Trainingspolarisierte-Interventionsgruppe interessant gewesen.

4.3 Auswirkungen auf physiologische Messgrößen

Beim systolischen Blutdruck war keine (Baseline: $128,33 \pm 17,02$; Follow-Up $123,85 \pm 14,09$ mmHG $p=0,138$), beim diastolischen Blutdruck (Baseline: $81,57 \pm 6,39$; Follow-Up $77,10 \pm 8,75$ mmHG $p=0,015$) und MAP (Baseline: $104,95 \pm 10,49$; Follow-Up $100,48 \pm 10,19$ mmHG $p=0,024$) hingegen eine Reduktion über den Studienverlauf zu verzeichnen. Auswirkungen auf den Ruhepuls waren nicht zu beobachten (Baseline: $69,7 \pm 13,71$ S/min; Follow-Up $70,4 \pm 11,26$ S/min; $p=0,42$).

Auswirkungen sportlicher Intervention auf den Ruheblutdruck sind umfassend in der Literatur beschrieben: So hat Kelley et al. 2001 in einer groß angelegten Metaanalyse den Effekt aerober Trainingsformen auf den systolischen und diastolischen Ruheblutdruck untersucht. Hier ließen sich signifikante Reduktionen, nicht nur in der Sekundärprophylaxe bei bereits an Hypertonie leidenden (systolisch -6 mmHG, 95% CI = -8 bis -3 ; diastolisch -5 mmHG, 95% CI = -7 bis -3), sondern auch in der Primärprophylaxe normotensiver Probanden und Probandinnen nachweisen, auch wenn die absolute Reduktion bei diesen geringer ausfiel (systolisch, -2 mmHG, 95% CI = -3 bis -1 ; diastolisch, -1 mmHG, 95% CI = -2 bis -1). Größere Effekte konnten beobachtet werden, wenn die Probanden und Probandinnen initial einen höheren Blutdruck, ein höheres Alter oder größerer Reduktion in der Ruheherzfrequenz aufwiesen, sowie einen höheren Trainingsumfang im Studienprotokoll durchführten (Kelley, Kelley, & Tran, 2001). Die Ergebnisse und Korrelationen wurde durch die neuere, noch umfassendere Metaanalyse von Cornelissen et al. 2013 bestätigt. Hier ergaben sich zusätzlich Hinweise darauf, dass aerobes Ausdauertraining dem Krafttraining, sowie hochintensives dem niedrigintensiven Ausdauertraining überlegen war. In beiden Studien konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen größerer Blutdruckabnahme und Gewichtsverlust über den Studienzeitraum beobachtet werden (Cornelissen & Smart, 2013).

In unserer Studie durften wir zwar keine Veränderung des systolischen, wohl aber eine Reduktion des diastolischen und mittleren arteriellen Drucks (s. Tabelle 3) verzeichnen. Damit konnten wir die oben beschrieben und auch von uns in der Arbeitshypothese 3 postulierten Auswirkungen bestätigen; dies unterstreicht den Nutzen sportlicher Intervention auch in der Sekundärprophylaxe. Ebenso standen zur Eingangsuntersuchung erhöhte systolischer Blutdrücke in Zusammenhang mit höherem Lebensalter, einer erhöhten peripheren Pulswellengeschwindigkeit, sowie erhöhten LDL- und Cholesterinwerten (Abb. 9). Die Korrelation zwischen hohem Alter und Blutdruck deckt sich mit den präsentierten Metaanalysen, eine höhere Blutdruckreduktion bei >45-Jährigen konnten wir jedoch nicht nachweisen (Daten nicht gezeigt). Die Zusammenhänge zwischen Blutdruck und Blutfetten wurde bereits im vorherigen Abschnitt, das Verhältnis von Blutdruck und PWV bei der Analyse der VASCASSIST2 Messung diskutiert. Besonders interessant sind die in den Metaanalysen beschriebenen Zusammenhänge von Blutdrucksenkung und Art der Intervention. Hier liegen klare Schwächen in unserer Studie: zwar erhofften wir uns durch polarisiertes Training mit hohen Intensitäten stärkere Effekte, können diese aber ohne Kontrollgruppe nicht in Relation zu anderen Interventionsformen stellen. Auch das Nichterfassen des Körpergewichts in der Follow-Up Untersuchung ist zu bemängeln, welches nicht nur hinsichtlich der Blutdruckentwicklung spannende Einblicke hätte geben können.

Es stellt sich jedoch die Frage, warum die in den Metaanalysen und in unserer Arbeitshypothese 3 beschriebenen Ruhepulsreduktion nach sportlicher Intervention sich bei uns nicht nachweisen ließ. Als möglicher Störfaktor lässt sich hierbei die eigene Erwartungshaltung der und eine darin begründete Aufregung der Probanden und Probandinnen argumentieren, die gefühlten sportlichen Verbesserungen in der gut zu begreifenden Messgröße des Ruhepulses niedergeschlagen zu sehen.

Vollumfänglich lässt sich damit die Arbeitshypothese 3 nicht verifizieren, da eine signifikante Senkung nach der Intervention nur beim Ruheblutdruck und nicht beim Puls nachweisbar war. Dennoch stützen die signifikanten und quantifizierbaren Ergebnisse die Qualität und Wirksamkeit unserer sportlichen Intervention im Studienprotokoll.

Die in den Metastudien und auch in unserer Studie nachweisbare Evidenz positiver Auswirkungen körperlicher Betätigungen auf den Blutdruck in Primär- und Sekundärprophylaxe muss deshalb noch einmal betont werden: schon lange bekannt ist die Vergesellschaftung einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um

5mmHg mit einer Mortalitätssenkung für koronare Herzerkrankungen (9%) und einem Schlaganfällen (14%) (Stamler et al., 1989). Gleiches gilt für den diastolischen Blutdruck: eine 5mmHg Senkung steht im Zusammenhang einer Mortalitätssenkung von 34% für Schlaganfälle und 21% für koronare Herzerkrankungen (MacMahon et al., 1990). Dass eine aktive, sportbetonte Lebensführung den arteriellen Hypertonus gleichermaßen senken kann wie eine medikamentöse Monotherapie (Cornelissen & Smart, 2013), zeigt auch die gesellschaftspolitische Bedeutung sportlicher Intervention: diese kostengünstigste Therapieform sollte - auch im Interesse der Krankenversicherungen - stärker subventioniert werden und zur Entlastung des Gesundheitssystem beitragen.

4.4 Auswirkungen auf die Integrität der Glykokalyx

Für die gesamte Kohorte konnte keine ($p=0,122$) Erhöhung der Baselinewerte des SBT-Minis ($129,88 \pm 27,11\%$) im Vergleich zur Follow-Up Untersuchung ($143,21 \pm 28,29\%$) beobachtet werden. Ergebnisse konnten jedoch bei der nach Geschlecht getrennten Betrachtung verzeichnet werden: Die SBT-Mini-Prozentränge der Probandinnen erhöhten sich (Baseline: $129,64 \pm 25,13$; Follow-Up $152,68 \pm 17,11\%$ $p=0,005$) über den Trainingszeitraum, während der Mittelwert und Median der Männer konstant blieb (siehe Abb. 7). zu verzeichnen. Inverse Abhängigkeiten zwischen den 2mmol- ($r = -0,636$, $p=0,019$) sowie der 4mmol- ($r = -0,771$, $p = 0,003$) Schwellenwert-veränderungen und den SBT-Mini-Veränderungen bei den <45-jährigen Probanden und Probandinnen (siehe Abb. 11) waren zu beobachten

Anlass für die von uns postulierte Hypothese einer verbesserten vaskulären Integrität, widergespiegelt in der erythrozytären Glykokalyx mit resultierenden geringeren SBT-Mini Prozenträngen durch erhöhte Leistungsfähigkeit, ergab sich aus begründeten Überlegungen und Beschäftigung mit der fast nicht existenten Studienlage auf diesem Gebiet: Da das endotheliale Remodeling durch shear stress mit der besonderen Rolle der NO-Freisetzung induziert werden kann und dies wiederum insbesondere durch körperliche Aktivität erhöht induziert wird (Niebauer & Cooke, 1996), lag die Vermutung nahe, dass eine sportliche Intervention sich in einer verbesserten endothelialen Integrität niederschlagen sollte. Der SBT-Mini sollte als zweckentfremdete Messmethode zum Einsatz kommen, da dieser als Indikator für die endotheliale Integrität betrachtet werden kann (genauere Ausführung siehe 1.4) (Oberleithner & Wilhelmi, 2013). Die einzig auffindbare Studie zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die erythrozytäre Glykokalyxdicke, in

der jedoch der Blutfluss im SDF als Messmethode benutzt wurde, konnte eine Korrelation zwischen verbesserter Leistungsfähigkeit und erhöhter Glykokalyxdicke nachweisen (Schmitz et al., 2019) und machte Hoffnung, dass auch wir in unserer Studie ähnliche Auswirkungen im SBT-Mini abbilden könnten. Die Studienautoren benutzten ein HIT-Programm aus ähnlichen Überlegungen wie wir: neben einem stärkeren Fitnesszuwachs in kurzer Zeit (Ramos et al., 2015) sollte ein höherer shear stress auf das Endothel als in einem reinen LIT-Programm erzielt werden (Coover et al., 2018).

Ein Erklärungsmodell für die als verschlechtert anzusehenden Werte könnte im Immunsystem als Störgröße liegen: So können inflammatorische und immunologische Erkrankungen, u.a. durch TNF- α -Freisetzung, mit resultierenden Schädigungen der erythrozytären Glykokalyx, Einfluss auf die SBT-Mini Messungen nehmen (Oberleithner & Wilhelmi, 2016). Deshalb gilt es unterschiedliche Ursachen einer stärkeren Aktivierung des Immunsystems mit resultierender Einflussnahme auf den SBT-Mini zu diskutieren:

1. Ein Faktor könnte in der Art der Trainingsintervention gelegen haben: von einem polarisierten Training mit gezielten HIT- Einheiten versprochen wir uns neben dem größeren Effekt auf den Fitnesszuwachs auch einen stärkeren Reiz auf das vaskuläre Endothel durch höheren shear stress. Shear stress wird nach transienter Degradierung der Glykokalyx im Sinne einer Superkompensation in Verbindung mit einer Langzeitadaptationsreaktion gebracht (Reitsma et al., 2007). Hierbei könnte es – trotz vorsichtig progressiver und periodisierter Trainingsplanung mit gezielten Entlastungswochen – zu Überforderungen insbesondere bei den absoluten Sporteinsteigern mit ausbleibenden Anpassungserscheinungen gekommen sein. Auf dieser Vermutung aufbauenden Analysen hinsichtlich der von den Probanden und Probandinnen im Eingangsfragebogen angegeben wöchentlichen Sportstunden vor Studienbeginn führten bei Definitionen unterschiedlicher Sportstunden-Trennwerte zu keinen nachweislichen Zusammenhängen mit den SBT-Veränderungen (Daten nicht gezeigt). Wenn auch die signifikant positiven Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit insgesamt eher gegen ein Übertraining spricht, wäre eine Kontrollgruppe mit reiner LIT-Intervention mit äquivalentem energetischem Umsatz zu Abklärung wünschenswert gewesen. Zusätzlich muss betont werden, dass oxidativer Stress und inflammatorische Reaktionen – Prozesse, die sich in

der SBT-Messung negativ niederschlagen würden – in der Metastudie von Ramos et al. nachweislich nach HIT-Interventionen stärker reduziert waren als nach LIT-Interventionen.

2. Einfluss könnte auch der Zeitpunkt der SBT-Messung gehabt haben. Wie oben dargestellt geht eine Superkompensationsreaktion mit einem transienten Nadir einher. Eine Messung innerhalb dieses Zeitfensters spiegelt damit nur die kurzfristige Verschlechterung wider. Auch wenn versucht wurde, durch Entlastungswochen und explizite Mahnung (sowohl vor der Baseline- als auch der Follow-Up Untersuchung) am Tag unmittelbar vor der SBT-Messung keinen Sport zu betreiben, möglichst einen regenerierten Zustand abzupassen, gibt dies keine Garantie den „richtigen Zeitpunkt“ gewählt zu haben. Umgekehrt könnte neben einer zu kurzen Interventionsdauer für eine Langzeitanpassung ebenfalls die finale Regenerationsphase im Sinne einer Erholungswoche zu lang gewesen sein, als dass die positiven Auswirkungen des Trainings sich noch im Test niedergeschlagen hätten. Hier sind großflächige Daten zur Regenerationsgeschwindigkeit der Glykokalyx notwendig, um den Fehler zu minimieren: Erste Untersuchungen zeigten nach enzymatischer Degradierung oder TNF- α Applikation der Glykokalyx von Maus-Endothelzellen eine vollständige Regeneration erst nach 5-7 Tagen. Da die Hyaluronsynthese im Zentrum der Bildung einer hydrodynamisch relevanten Schicht steht, jedoch in der Lage sein sollte diese innerhalb von 24 Stunden wieder aufzubauen, wurden in dieser Studie neben durch die enzymatische Degradierung initiierten Entzündungsprozessen auch die Auswirkungen auf sekretorische Organe wie die Leber, die durch die fehlende antioxidative Wirkung der Glykokalyx beeinflusst werden, als Ursache der prolongierten Regeneration der Glykokalyx postuliert (Potter, Jiang, & Damiano, 2009). Wir versuchten die Bedingungen der Baseline und Follow-Up Untersuchung möglichst vergleichbar zu halten und baten die Probanden und Probandinnen ein Trainingsprotokoll zu führen, damit die Adhärenz der Studienteilnehmenden am Trainingsplan objektiv nachvollzogen werden könnte, jedoch bekamen wir nur vereinzelt ausgefüllte Protokolle zurück. Obwohl die Probanden und Probandinnen uns kollektiv zusicherten das Protokoll strikt eingehalten zu haben lässt sich im Nachhinein nicht mit letzter Sicherheit abklären, inwieweit zusätzliche körperliche Betätigungen (wie

Pendelwege mit dem Fahrrad o.ä.) nicht als zusätzliche Belastung wahrgenommen wurden und so keinen Einzug in die Betrachtung der Gesamtbelastung gehalten haben.

Zusammenfassend bleibt zu vermerken, dass tiefergehende Analysen zur Regenerationsgeschwindigkeit der Glykokalyx und möglichst standardisierte Messungen studienübergreifend notwendig sind, um die Auswirkungen sportlicher Intervention auf die Glykokalyx zum regenerierten Zeitpunkt valide messen und vergleichen zu können.

3. Beachtung muss auch den äußeren Bedingungen der Intervention gegeben werden, da sämtlichen Trainingseinheiten im Freien ausgeübt wurden und die Intervention sich auf den Zeitraum von September bis Ende November erstreckte. Hier findet sich eine häufig in der Literatur postulierte erhöhte Vulnerabilität des Immunsystems in niedrigeren Temperaturen als zusätzlicher Stressor zur sportlicher Betätigung (LaVoy, McFarlin, & Simpson, 2011).

An dieser Stelle muss der Begriff des „Open Windows“ genannt werden, der die transiente Empfindlichkeitssteigerung des Immunsystems gegenüber Pathogenen nach sportlicher Belastung beschreibt. Kausal liegt diesem eine erniedrigte Konzentration und Aktivität natürlicher Killerzellen, eine Abnahme der Phagozytose durch Neutrophile und niedrigere IgA-Konzentrationen zugrunde. Die Zeitspanne dieses „offenen Fensters“ erstreckt sich auf bis zu 24h nach Belastung und scheint durch Phasen intensiven Trainings bzw. Übertrainings sogar noch zu verlängert zu werden und mit einer größeren Gefahr eine Infektion verbunden zu sein, während ein moderates Training eher protektiv zu wirken scheint. (Grosset-Janin, Nicolas, & Saraux, 2012; Peake, Neubauer, Walsh, & Simpson, 2017). Vor dem Hintergrund der isolierten Verschlechterung der Probandinnen konnten bei Literaturrecherche keine Daten darüber, ob Frauen stärker dem „Open Window“-Effekt unterliegen, gefunden werden. Inwieweit ein vulnerables Immunsystem mit eventuell auch subklinischen Infektionen Einfluss auf die SBT-Werte genommen haben könnte, müsste in folgenden Studien genauer beleuchtet werden.

Auch das Geschlecht scheint Einfluss auf die Veränderung der SBT-Werte über die Studiendauer gehabt zu haben. So waren bei geschlechteraufgetrennter Betrachtung Prozentrang-Erhöhen der Probandinnen über den Studienverlauf ersichtlich während Mittelwerte und Mediane bei den männlichen Studienteilnehmern konstant blieben. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Glykokalyx zyklusabhängigen Schwankungen unterlegen sein könnte. Die Schlussfolgerung wird gestützt durch neueste Erkenntnisse hinsichtlich Menge freier Glykokalyxbestandteile und Dicke in den einzelnen Zyklusphasen: In den Östrogen-dominanten Phasen zeigten sich die Serumspiegel von Syndecan-1 und Heperansulfat signifikant erniedrigt, während sie in den Progesteron-dominanten Phasen signifikant erhöht waren. Es konnten direkte Korrelationen zwischen Progesteronanstieg und Syndecan-1 bzw. Heperansulfat-Spiegel hergestellt werden (Hulde et al., 2021). Dies lässt – vereinbar mit den Ergebnissen derselben Studiengruppe in der zuvor durchgeführten CYCLOCALYX Studie – die Schlussfolgerung einer Glykokalyx degradierenden Wirkung des Progesterons in der Lutealphase und einer protektiven Wirkung des Östrogens auf die Glykokalyx zu (Hulde et al., 2018). Hierbei muss zusätzlich beachtet werden, dass der Zyklus in Verbindung mit erhöhten inflammatorischen Bedingungen während des LH-Peaks und kurz vor der Menstruation gebracht wird (Vinatier et al., 1995; Wander, Brindle, & O'Connor, 2008). Auch konnten Korrelationen zwischen Östrogen und TNF- α Reduktionen festgestellt werden (Srivastava et al., 1999). So scheinen Degradierungen der Glykokalyx auch über eine TNF- α Freisetzung bei inflammatorische Bedingungen Teil des normalen weiblichen Zyklus zu sein. Syndecan-1 und Hyaluronan-Blutspiegel sind bei prämenopausalen, aber nicht bei postmenopausalen Frauen bzw. Männern zeitlichen Schwankungen unterlegen (Huxley & Kemp, 2018). Hier ist eine vertiefende Erforschung der Einflussnahme zyklusabhängiger Schwankungen der Glykokalyx auf den SBT-Mini notwendig, damit diese Störgröße eliminiert werden und isoliert die Auswirkungen sportlicher Intervention auf die Integrität der Glykokalyx untersucht werden kann. Ein weiterer Erklärungsansatz für die geschlechtsabhängige Verschlechterung könnte auch im Essverhalten der Probandinnen gelegen haben: Denkbar wäre hier, dass mit der Teilnahme an einer Sportstudie einhergehende, selbstauferlegte kalorische Restriktion im Sinne eines besonders auf die Gesundheit- und Gewichtsoptimierung ausgerichteten Lebensstils einen zusätzlichen Stressor zur körperlichen Belastung dargestellt haben könnte (weitführende Überlegungen hierzu finden sich unter Punkt 4.5.) Hier zeigen sich hier einige Schwachpunkte unserer Studie: Zwar war

uns bekannt, dass die Glykokalyx hormonellen Schwankungen unterliegt, jedoch war uns das Ausmaß nicht bewusst. So wurde der Zeitpunkt der letzten Regelblutung der Probandinnen nur bei der Baseline-Untersuchung abgefragt, sodass zykluszeitpunktabhängige Schwankungen nicht valide rekonstruiert werden konnten. Gleichzeitig bestand die Annahme, dass die Probandinnen sich zum Startpunkt an unterschiedlichen Zykluszeitpunkten befänden, sodass der Zykluszeitpunkt - im Sinne eines „statistischen Rauschens“ - sich nicht allzu stark auf die Ergebnisse durchschlagen würde. Zum aktuellen Forschungsstand, an dem der Einfluss des weiblichen Zyklus auf den SBT-Mini weitgehend unbekannt ist, hätten lediglich Männer akquiriert und erst zu einem späteren Zeitpunkt Frauen mit einbezogen werden sollen. So stellte die männliche Subgruppe einen nur kleinen Teil der Studienteilnehmer dar ($n=7$), sodass hier kaum signifikante Ergebnisse zu erwarten waren. Auch darüber, inwieweit sich das Immunsystem an den Reiz des Ausdauersports und der äußeren Umstände auf lange Sicht anpasst oder supprimiert bleibt, kann unsere Studie keinen Aufschluss geben. Hier müsste eine Langzeitstudie mit in regelmäßigen Abständen stattfindenden SBT-Mini Messungen - idealerweise mit Erfassung der Parameter des Immunsystem und Sexualhormone - angelegt werden.

Die Sinnhaftigkeit einer Langzeitstudie und der vielleicht bemerkenswerteste Befund im Hinblick auf den SBT-Mini zeigt sich jedoch durch die inverse Abhängigkeit bei Probanden und Probandinnen unter 45 Jahren zwischen höheren Leistungssteigerungen an der 2mmol- und 4mmol-Schwelle und einer Glykokalyx Verbesserung. So scheinen junge Probanden und Probandinnen von einem höheren Leistungsfähigkeitszuwachs im Hinblick auf die vaskuläre Funktion zu profitieren, während ein ähnlicher Effekt für die Älteren nicht zu beobachten war. Ob dies in der Lebenszeit des Endothels (100-1000 Tage) und einer längere Regenerationsdauer der Glykokalyx der Älteren begründet liegt (Kliche, Jeggle, Pavenstadt, & Oberleithner, 2011), gilt es nun in großflächig und langfristig angelegten Untersuchungen von Leistungsfähigkeit auf den SBT-mini abzuklären. So ist es nicht ausgeschlossen, dass ein ähnlicher Effekt sich nach längerer Interventionsdauer auch bei Älteren einstellt. Dass Training (bezüglich Endothelalterung) ausschließlich jungen Probanden und Probandinnen hilft, kann nicht abgeleitet werden, da einerseits die Fallzahlen zu niedrig und andererseits die Studiendauer wahrscheinlich zu kurz war.

Insgesamt muss die allgemeine und spezielle Arbeitshypothese 4 damit abgelehnt werden. Ungeachtet dessen hat unsere Studie hier viele Fragen aufgeworfen und sollte als Startpunkt gesehen werden, die oben ausgeführten, tiefergreifenden Untersuchungen zu Zusammenhängen von körperlicher Fitness und Langzeitanpassung der vaskulären Integrität, abgebildet durch die erythrozytäre Glykokalyx mit SBT-Mini Prozentrangermittlung, durchzuführen.

4.5 Überlegungen zum Zusammenhang der HDL und SBT-Mini-Ergebnisse

Wir wurden innerhalb der Auswertung mit der oben diskutierten Verminderung des HDLs konfrontiert. Anlass einer möglichen Einflussnahme auf die endotheliale Integrität nachzugehen war eine Untersuchung des Einflusses von dysfunktionalem HDL auf die endotheliale Integrität. Hierbei fiel auf, dass intaktes HDL von gesunden Spendern die Glykokalyx aufrechterhält, während isoliertes und dysfunktionales HDL von Hämodialysepatienten und exogenes symmetrisches Dimethylarginin die Glykokalyx der Endothelzellen in dosisabhängige Weise schädigt. Die Daten der Studie wiesen auf eine resultierende Entzündungsreaktion in vivo durch eine verringerte leukozytäre Rollgeschwindigkeit und konsekutiven Verlust der Mechanotransduktion durch verringerte NO-Verfügbarkeit hin (Hesse et al., 2020). Gleichzeitig gilt es zu berücksichtigen, dass HDL auch als negatives Akut-Phase-Protein angesehen wird (Jahangiri, 2010). Vor diesem Hintergrund könnten die Probandinnen und Probanden durch das hochintensive Training einem starken körperlichen Stress ausgesetzt gewesen sein, der sich in einer HDL-Reduktion bemerkbar gemacht hat. Hieraus ergeben sich in Verbindung mit unseren Studienergebnissen unter anderem folgende Fragen: Haben die HDL-Veränderungen die Integrität der Glykokalyx geschädigt und wurde dies vom SBT-Mini erfasst? Hat ein Übertraining zu dysfunktionalem HDL geführt? In dieser Frage nach dem tatsächlichen Ursachenzusammenhang („Henne-Ei-Frage“) werden vertiefende Untersuchungen zum direkten Zusammenhang zwischen Training(-form), HDL und SBT-Mini-Veränderungen notwendig sein.

4.6 Auswirkungen auf die Gefäßparameter der VASCASSIST2 Messung

Bei den durch die VASCASSIST2 Messung erfassten Gefäßparametern konnten keine signifikanten Veränderungen aufgefunden werden (siehe Tab. 4). Bezüglich der Erfassung des Augmentationsindex (AIX) waren Veränderungen, nämlich eine Reduktion des AIX ($p = 0,012$) über den Trainingszeitraum, ersichtlich (siehe Abb.

8). Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung konnten in unserer Studie Zusammenhänge zwischen Blutdruck und Alter, sowie zwischen Blutdruck und PWV festgestellt werden (siehe Abb. 9 A+B).

Letzteres ist passend zu der in der Literatur postulierten pathophysiologischen Kaskade: altersabhängige strukturelle Veränderung, im Sinne einer „Materialermüdung“ durch erhöhte Elastin-Fragmentation (Shapiro et al., 1991) und Kollagenablagerungen, sowie funktionelle Veränderungen über verminderte NO-Bioverfügbarkeit, erhöhte vasokonstriktorische Endothelin-Spiegel, eine verminderte Baroreflexsensitivität und erhöhte Sympathikusaktivierung, münden in einer erhöhten arteriellen Steifigkeit. Ebenso scheint das Altern auch mit oxidativem Stress und Inflammationen vergesellschaftet zu sein mit nachfolgender endothelialer Dysfunktion. Dies sind allesamt Prozesse, die durch aerobe Trainingsformen inhibiert werden können und die Steifigkeitszunahme mit resultierender Blutdruckerhöhung zu verhindern vermögen. So scheint Ausdauertraining seine CVD-Risikosenkung nicht nur durch positive Wirkung auf die klassischen Risikoparameter (Blutdruck, Gewicht, Blutzucker usw.), sondern auch durch Aufbau einer Art Widerstandsfähigkeit gegen diese zu entfalten (Santos-Parker et al., 2014).

Der Goldstandard zur Beurteilung arterieller Steifigkeit ist die PWV, die damit ein starker Prädiktor für CVDs ist: So ist eine um 1m/s reduzierte PWV mit einer 14%igen Mortalitätssenkung verbunden (Vlachopoulos, Aznaouridis, & Stefanadis, 2010). Relevant im Hinblick auf unsere Untersuchung sind hier die Erkenntnisse der Studiengruppe um Kim et al.: Dort konnten in einer Interventionsstudie PWV Senkungen und Compliance-Erhöhen durch isokalorisches, moderates Ausdauertraining erreicht werden, während solche Veränderung bei hochintensiven Belastungen (trotz größeren Fitnesszuwachs in dieser Gruppe) nicht zu beobachten waren. Ruheblutdruck und Puls blieben in beiden Gruppen gleich. Als Ursache für die ausbleibenden Anpassungen in der HIT-Intervention vermuteten die Studienautoren den höheren shear stress und stärkere Sympathikusaktivierung. Ein weiterer Erklärungsansatz war die höhere Trainingsdauer in der Gruppe mit moderaten Ausdauerbelastungen, um isokalorische Zustände zu erreichen. Daraus ergab sich die Vermutung, dass ein Fitnesszuwachs keine Aussage über die Gefäßsteifigkeitsveränderung erlaubt, sowie dass die Gefäßsteifigkeitsabnahme nicht durch strukturelle, sondern auf dem Boden der oben aufgeführten funktionellen Einflussgrößen entstanden sind, da die Interventionsdauer hier zu kurz

war, als dass die Elastin- und Kollagenadaptionen hätten stattfinden können (Kim et al., 2017).

Deiseroth et al. 2019 führten vertiefende Untersuchungen zu dieser Thematik mit dem Schwerpunkt der Langzeitanpassung körperlicher Aktivität auf die PWV mittels einer 12-wöchigen HIT-Intervention durch. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zu Studienbeginn zwischen höherer absoluter kardiovaskulärer Fitness, sowie geringerer Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren und einer niedrigeren PWV (Steigerung der VO₂max um 10 ml/min/kg war assoziiert mit einer Senkung der PWV von 0,8 m/s; $p < 0.001$) beobachtet werden, jedoch spiegelte sich eine signifikante Leistungsfähigkeitssteigerung durch HIT-Intervention nicht in Veränderungen der PWV nieder. Interessanterweise stellte sich aber als zentrale Determinante größerer PWV-Veränderungen nach der Intervention die Reduktion des systolischen Blutdrucks dar. Dies ließ die Autoren zum Schluss kommen, dass 1. HIT-Interventionen sich nicht auf die arterielle Steifheit auswirken, 2. langfristige körperliche Aktivität notwendig ist, um eine erhöhte PWV zu bekämpfen und 3. kurzfristige belastungsinduzierte Reduktionen der arteriellen Steifheit von einer gleichzeitigen Senkung des Blutdrucks abzuhängen scheinen und nicht auf strukturelle Veränderungen zurückzuführen sind (Deiseroth et al., 2019).

Beachtenswert sind ebenso die Ergebnisse der Metaanalyse von Pierce et al. 2018, in der neben der Darstellung der Auswirkungen aeroben Trainings auf die PWV auch ein Überblick über die AIX-Veränderungen gegeben wurde. So waren aerobe Trainingsformen nicht in der Lage die PWV zu verändern. Hier wurde postuliert, dass Übungen mit erhöhten Muskelschädigungen auch mit erhöhten Entzündungsparametern und schlechterer NO-Bioverfügbarkeit einhergehen, welche wiederum mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit und PWV assoziiert sind. Gleichzeitig wurden noch einmal methodische Faktoren - wie der Zeitpunkt der Messung nach dem Training sowie die Dauer und Intensität des Trainings – als Einflussgröße auf das Fehlen signifikanter Veränderungen der cf-PWV (engl. carotid-femoral pulse wave velocity) betont. Dies ist relevant für die Bewertung unserer HIT-Intervention als starker Stressor.

Spannender sind die Unterschiede des AIX nach aeroben Übungen: Die Studienlage berichtet homogen von AIX Senkungen, welche eine wesentliche Verringerung der Wellenreflexion darstellt (Pierce, Doma, & Leicht, 2018). So scheint aerobes Training die NO-induzierte Vasodilatation durch erhöhten Blutfluss und Scherbelastung zu verbessern, was zu verringerten Wellenreflexionen führt (Munir et al., 2008). Vorteil der AIX- gegenüber der PWV-Messung scheint vor allem

in der frühen Erfassung von Gefäßveränderungen zu bestehen. Insgesamt ist in der derzeitigen Studienlage als der überragende Vorhersageparameter von kardiovaskulären Ereignissen sowie von Mortalität nur die PWV etabliert, der AIX wird dagegen aktuell nur für die Prognose bei Risikopopulationen eingesetzt (Baulmann et al., 2010).

Trotz des dem technischen Defekt geschuldeten kleinen Datensatzes ($n=10$) reihen sich unsere Studienergebnisse damit in die aktuelle Studienlage ein: So waren die VASCASSIST2 Messungen mit keinerlei Veränderungen der PWV über den Studienverlauf verbunden, während eine Reduktion des AIX beobachtbar war. PWV-Veränderungen waren nach den vorliegen Erkenntnissen nicht absehbar. Dies ist zum einen in der kurzen Studiendauer, die strukturelle Veränderungen nicht zuließ, zum anderen in der Intensitätsverteilung der Intervention begründet. Dass die zentrale Determinante größerer PWV-Veränderungen nach der Intervention die Reduktion des systolischen Blutdrucks darstellt, wie von Deiseroth et al. postuliert, konnten wir nicht nachweisen, wohl hingegen den Zusammenhang von initial hoher PWV und hohen systolischen Blutdruckwerten. Überraschend korrelierten aber in unserer Studie erhöhte Geschwindigkeiten an der LT2 mit erniedrigten PWV-Werten und stehen auf den ersten Blick im Widerspruch zu den Erkenntnissen von Kim et al. 2017, nach denen der Fitnesszuwachs keine Aussage über die Gefäßsteifigkeit erlaubt. Deiseroth et al. 2019 hingegen konnten in einer Studie bei signifikantem Leistungszuwachs zwar auch keine PWV-Veränderungen nachweisen, beobachteten aber einen Zusammenhang zwischen initial hoher Leistungsfähigkeit und niedriger PWV. Unsere Erkenntnisse stehen diesen Aussagen nicht diametral gegenüber: Auch bei uns waren über die gesamte Kohorte trotz signifikantem Leistungszuwachs keine PWV-Veränderungen nachweisbar. Diejenigen jedoch, die besonders starke Verbesserungen der Fitness erzielten (im Sinne einer high response Trainingsanpassung) hatten in der Follow-Up Untersuchung niedrigere PWV-Werte. Dies legt den Schluss nahe, dass der Zusammenhang zwischen absoluter Leistungsfähigkeit und PWV besteht. Bemerkenswert sind unsere Erkenntnisse hinsichtlich der AIX-Reduktion: Sie lassen die Vermutung zu, dass die AIX-Messung als ein geeigneter Frühparameter bei Gefäßveränderungen fungieren könnte. Aus den angeführten Gründen ist unsere Arbeitshypothese 5 somit nicht vollumfänglich haltbar. Der in der Arbeitshypothese 6 postulierte Zusammenhang zwischen hohen PWV- und AIX-Messungen mit schlechten SBT-Mini-Ergebnissen ließ sich auch bei Subgruppenanalyse nicht erhärten (Daten nicht gezeigt). Hier bleibt es zu

hinterfragen, wie repräsentativ unsere Ergebnisse aufgrund des kleinen Datensatzes wirklich sind. Da nach unserem Wissen zu diesem speziellen Zusammenhang noch keine Daten aus anderen Quellen vorliegen, war dies Anlass eine weitere Studie mit speziellem Fokus auf die in Arbeitshypothese 6 formulierten Beziehung ins Leben zu rufen. Unpublizierte Daten unserer Studiengruppe machen Hoffnungen, dass die Daten unsere schon hier postulierte Vermutung stützen.

4.7 Limitationen und Stärken

Unsere Studie unterlag einigen schon erwähnten methodischen Limitationen: So waren wir durch die herrschenden Corona-Hygienemaßnahmen gezwungen die Leistungsdiagnostik - statt wie geplant im sportmedizinischen Labor - als Feldmessung durchzuführen. Somit fiel die ursprünglich beabsichtigte Spiroergometrie aus, dennoch muss betont werden, dass unser Diagnostikprotokoll bei beiden Untersuchungen gute und schlüssige Ergebnisse erzielte, sodass der Mehrwert einer Spiroergometrie ohnehin als eher gering einzustufen ist. Als wesentlich dramatischer zeigte sich der nicht zu behebbende Defekt des VASCASSIST2, so dass der Datensatz unserer kleinen Kohorte für die PWV- und AIX-Messung zusätzlich reduziert wurde. Trotzdem war es möglich auch hieraus plausible Werte und Signifikanzen abzuleiten, auch wenn eine größere Population wünschenswert gewesen wäre. Die Aussagekraft unserer Studie hinsichtlich einer Leistungssteigerung zu anderen Interventionsformen ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Dies wurde uns von bewusst in Kauf genommen, da im Zentrum der Untersuchung die Auswirkungen auf das endotheliale System bei Leistungssteigerung stehen sollte und dafür lediglich ein signifikanter Fitnesszuwachs erforderlich war. Diesen konnten wir wie gezeigt nachweisen. Da jedoch einige Studien auch von fehlenden Anpassungserscheinungen in HIT- gegenüber LIT-Protokollen berichteten, wäre ergänzend eine Kontrollgruppe mit einer anderen Interventionsform von Interesse gewesen - dies musste aufgrund fehlender Ressourcen abgelehnt werden. Auch war uns die Störgröße des weiblichen Zyklus auf den SBT-Mini bekannt, jedoch nicht, dass die Auswirkungen sich als so dramatisch darstellen würden. Um zusätzliche Erkenntnisse zu erlangen haben wir dennoch Frauen zur Studie zugelassen. Bei einer ex-post-Betrachtung wäre es sicher sinnvoll gewesen, aufgrund der bisher nicht existenten Datenlage, diese Störgröße zu minimieren und nur Männer, einen zumindest ausgeglicheneren Männer-Frauen Anteil oder aber eine viel größere Probanden- und Probandinnen-Zahl (um den Einfluss des Zykluszeitpunktes zu minimieren) anzustreben. Da wir

mit unserer kurzen Interventionsdauer limitiert waren, können wir keine Aussage darüber treffen, inwieweit sich das Immunsystem an den Reiz des Ausdauersports und der äußeren Umstände auf lange Sicht anpasst oder supprimiert bleibt. Hier müsste eine Langzeitstudie – insbesondere vor dem Hintergrund altersabhängig unterschiedlicher Regenerationsgeschwindigkeiten der Glykokalyx - mit in regelmäßigen Abständen stattfindenden SBT-Mini Messungen und idealerweise mit Erfassung der Parameter des Immunsystem und Sexualhormone folgen. Ebenso wäre ergänzend eine Abfrage der Ernährungsqualität im Studienverlauf vor dem Hintergrund der allgemeinen Gesundheitsparameter interessant gewesen, genau wie eine erneute Gewichtsmessung in der Follow-Up Untersuchung.

Stärken der Studie liegen klar im Nachweis der Auswirkungen des körperlichen Trainings auf die Leistungsfähigkeit und die positive Beeinflussung physiologischer Parameter (v.a. des Blutdrucks). Dies bestätigt die Wirksamkeit unseres Studienprotokolls. Eine wichtige Erkenntnis und hervorzuheben ist unser Ergebnis hinsichtlich der AIX-Reduktion: Dieses lässt die Vermutung zu, dass die AIX-Messung als geeigneter Frühparameter bei Gefäßveränderungen eingesetzt werden könnte. Wertvoll sind unsere Beobachtungen bezüglich der Integrität der Glykokalyx im Zusammenspiel mit körperlicher Leistungsfähigkeit, da hier kaum Daten in der Literatur vorliegen. Gleiches gilt für die zweckentfremdete Nutzung des SBT-Minis außerhalb seines primären Einsatzbereiches - der Salzsensitivitätserfassung – als elegante Messmethode der Integrität der Glykokalyx. Besonders bemerkenswert ist hier der festgestellte Einfluss des Geschlechts und des Alters auf die Messergebnisse des SBT-Minis. Inwieweit Zusammenhänge zwischen HDL- und SBT-Mini-Veränderungen bestehen bedarf weiterer Abklärung. Damit darf die Studie als Startpunkt der weiteren Erforschung von Veränderungen der Glykokalyx nach sportlicher Intervention, einer großflächigen Erprobung des SBT-Minis außerhalb der Hypertonieforschung und dessen Zusammenhang mit PWV-Messungen verstanden werden. Unsere Forschungsgruppe hat bereits mit weiterführenden Studienprotokollen begonnen.

5. Zusammenfassung

Gegenwärtig finden sich zahlreiche Studien, die die Endothelfunktion oder aber die körperliche Betätigung im Hinblick auf einen Überlebensvorteil beleuchten. Es fehlen jedoch Interventionsstudien, welche den Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Langzeitadaption vaskulärer Strukturen u.a. der Glykokalyx untersuchen. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen eines strukturierten, 10-wöchigen Lauftrainings mit Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit - quantifiziert durch wiederholte Laktatstufentests - auf die Integrität der Glykokalyx zu untersuchen. Gemessen wurde diese auf den Erythrozyten, stellvertretend für das gesamte Gefäßendothel, durch den erstmalig in diesem Bereich eingesetzten SBT-Mini. Daneben gaben Blutzucker-, Entzündungs- und Fettwerte sowie Blutdruckverlaufskontrollen und die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) Aufschluss über den generellen Gesundheitszustand der Probanden und Probandinnen.

Die Ergebnisse lassen folgenden Aussagen zu: (i) Polarisiertes, periodisiertes Training führt zu einer Leistungssteigerung. (ii) Sportliche Intervention beeinflusst allgemeine Gesundheitsparameter und führt zu einer Blutdruckreduktion. Es bestehen Zusammenhänge zwischen Leistungszuwachs und Reduktion von TAG-, Cholesterin- und HDL-Werten. Blutzucker- und Entzündungswerte bleiben unverändert. (iii) Sportliche Intervention führt zu erhöhten SBT-Mini-Prozentwerten der weiblichen und konstanten Werten der männlichen Probanden. Es besteht eine Korrelation zwischen verbesserter vaskulärer Funktion und höheren Leistungssteigerungen für <45-Jährige. (iv) Es bestehen Zusammenhänge zwischen Blutdruck und der PWV sowie zwischen starker Leistungsverbesserung und einer Verringerung der PWV. Sportliche Intervention führt zu einem erniedrigten Augmentationsindex (AIX).

Die Arbeit zeigt erstmalig Veränderungen der Glykokalyx abgebildet im SBT-Mini bei objektivierbarer erhöhter Leistungsfähigkeit auf. Junge Probanden und Probandinnen profitieren von einem höheren Leistungsfähigkeitszuwachs im Hinblick auf die vaskuläre Funktion. Ob dies in einer altersabhängig längeren Regenerationszeit begründet liegt, gilt es in weiteren Untersuchungen abzuklären. Der Augmentationsindex ist ein zuverlässiger, vaskulärer Marker und damit für die Früherkennung von Gefäßveränderungen geeignet. Mögliche Zusammenhänge zwischen HDL- und SBT-Mini-Veränderungen sind abzuklären. Damit darf die Studie als Startpunkt weiterer Erforschung von Veränderungen der Glykokalyx nach sportlicher Intervention, großflächiger Erprobung des SBT-Minis außerhalb der Hypertonieforschung und dessen Zusammenhang mit der PWV-Messung verstanden werden.

6. Literaturverzeichnis

- Allard-Ratick, M., Khambhati, J., Topel, M., Sandesara, P., Sperling, L., & Quyyumi, A. (2018). 50Elevated HDL-C is associated with adverse cardiovascular outcomes. *European Heart Journal*, 39(suppl_1). doi:10.1093/eurheartj/ehy564.50
- Bae, S. W., Kim, H. S., Cha, Y. N., Park, Y. S., Jo, S. A., & Jo, I. (2003). Rapid increase in endothelial nitric oxide production by bradykinin is mediated by protein kinase A signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 306(4), 981-987. doi:[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01086-6](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01086-6)
- Baulmann, J., Nurnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksass, A., Baumgart, D., . . . Weber, T. (2010). Arterial stiffness and pulse wave analysis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135 Suppl 1, S4-14. doi:10.1055/s-0030-1249183
- Becker, E. (1993). Rohrströmung. In E. Becker & E. Piltz (Eds.), *Technische Strömungslehre: Eine Einführung in die Grundlagen und technischen Anwendungen der Strömungsmechanik* (pp. 107-125). Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag.
- Beneke, R. (2003a). Maximal lactate steady state concentration (MLSS): experimental and modelling approaches. *European Journal of Applied Physiology*, 88(4-5), 361-369. doi:10.1007/s00421-002-0713-2
- Beneke, R. (2003b). Methodological aspects of maximal lactate steady state-implications for performance testing. *European Journal of Applied Physiology*, 89(1), 95-99. doi:10.1007/s00421-002-0783-1
- Boniol, M., Dragomir, M., Autier, P., & Boyle, P. (2017). Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetologica*, 54(11), 983-991. doi:10.1007/s00592-017-1037-3
- Boo, Y. C., Sorescu, G., Boyd, N., Shiojima, I., Walsh, K., Du, J., & Jo, H. (2002). Shear stress stimulates phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase at Ser1179 by Akt-independent mechanisms: role of protein kinase A. *Journal of Biological Chemistry*, 277(5), 3388-3396. doi:10.1074/jbc.M108789200

- Borg, G. (2004). Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt International*, 101(15), 1016-. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=41326>
- Boule, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8), 1071-1081. doi:10.1007/s00125-003-1160-2
- Bramwell, J. C., & Hill, A. V. (1922). Velocity of Transmission of the Pulse-Wave. *The Lancet*, 199(5149), 891-892. doi:10.1016/s0140-6736(00)95580-6
- Carvajal, J. A., Germain, A. M., Huidobro-Toro, J. P., & Weiner, C. P. (2000). Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *Journal of Cellular Physiology*, 184(3), 409-420. doi:10.1002/1097-4652(200009)184:3<409::AID-JCP16>3.0.CO;2-K
- Chai, C. K., Akyildiz, A. C., Speelman, L., Gijzen, F. J., Oomens, C. W., van Sambeek, M. R., . . . Baaijens, F. P. (2013). Local axial compressive mechanical properties of human carotid atherosclerotic plaques-characterisation by indentation test and inverse finite element analysis. *Journal of Biomechanics*, 46(10), 1759-1766. doi:10.1016/j.jbiomech.2013.03.017
- Chappell, D., Jacob, M., Hofmann-Kiefer, K., Rehm, M., Welsch, U., Conzen, P., & Becker, B. F. (2009). Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovascular Research*, 83(2), 388-396. doi:10.1093/cvr/cvp097
- Clénin, G. (2019). Leistungsdiagnostik im Ausdauersport - anaerobe Schwelle, VO2max, aerobe Kapazität - wohin geht die Reise? *Swiss Sports & Exercise Medicine*, 67(1), 6-14. Retrieved from https://sgsm.ch/fileadmin/user_upload/Zeitschrift/67-2019-1/1-2019_1_Clenin.pdf
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . American Diabetes, A. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12), e147-167. doi:10.2337/dc10-9990

- Coover, D., Evans, L. D., Jarrett, S., Lima, C., Lima, N., & Gurovich, A. N. (2018). Blood flow patterns during incremental and steady-state aerobic exercise. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(10), 1537-1543. doi:10.23736/S0022-4707.17.07142-0
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 2(1), e004473. doi:10.1161/JAHA.112.004473
- Deiseroth, A., Streese, L., Kochli, S., Wust, R. S., Infanger, D., Schmidt-Trucksass, A., & Hanssen, H. (2019). Exercise and Arterial Stiffness in the Elderly: A Combined Cross-Sectional and Randomized Controlled Trial (EXAMIN AGE). *Frontiers in Physiology*, 10, 1119. doi:10.3389/fphys.2019.01119
- Dorn, J., Naughton, J., Imamura, D., & Trevisan, M. (1999). Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation*, 100(17), 1764-1769. doi:10.1161/01.cir.100.17.1764
- Engstrom, G., Hedblad, B., & Janzon, L. (1999). Hypertensive men who exercise regularly have lower rate of cardiovascular mortality. *Journal of Hypertension*, 17(6), 737-742. doi:10.1097/00004872-199917060-00003
- Fels, J., & Kusche-Vihrog, K. (2019). Endothelial Nanomechanics in the Context of Endothelial (Dys)function and Inflammation. *Antioxid Redox Signal*, 30(7), 945-959. doi:10.1089/ars.2017.7327
- Ferreira, I., Henry, R. M., Twisk, J. W., van Mechelen, W., Kemper, H. C., Stehouwer, C. D., . . . Health Longitudinal, S. (2005). The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(8), 875-882. doi:10.1001/archinte.165.8.875
- Foster, C. (1998). Monitoring training in athletes with reference to overtraining syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30(7), 1164-1168. doi:10.1097/00005768-199807000-00023

- Foster, C., Daines, E., Hector, L., Snyder, A. C., & Welsh, R. (1996). Athletic performance in relation to training load. *Wisconsin Medical Journal*, 95(6), 370-374. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8693756>
- Gotte, M. (2003). Syndecans in inflammation. *FASEB Journal*, 17(6), 575-591.
doi:10.1096/fj.02-0739rev
- Grosset-Janin, A., Nicolas, X., & Saraux, A. (2012). Sport and infectious risk: a systematic review of the literature over 20 years. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 42(11), 533-544. doi:10.1016/j.medmal.2012.10.002
- Gurubhagavatula, I., Amrani, Y., Pratico, D., Ruberg, F. L., Albelda, S. M., & Panettieri, R. A., Jr. (1998). Engagement of human PECAM-1 (CD31) on human endothelial cells increases intracellular calcium ion concentration and stimulates prostacyclin release. *Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 212-222. doi:10.1172/JCI269
- Hakim, A. A., Petrovitch, H., Burchfiel, C. M., Ross, G. W., Rodriguez, B. L., White, L. R., . . . Abbott, R. D. (1998). Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *New England Journal of Medicine*, 338(2), 94-99.
doi:10.1056/NEJM199801083380204
- Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., Linke, A., Hofer, J., Erbs, S., . . . Schuler, G. (2000). Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 342(7), 454-460.
doi:10.1056/NEJM200002173420702
- Hayashino, Y., Jackson, J. L., Fukumori, N., Nakamura, F., & Fukuhara, S. (2012). Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 98(3), 349-360. doi:10.1016/j.diabres.2012.10.004
- Hesse, B., Rovas, A., Buscher, K., Kusche-Vihrog, K., Brand, M., Di Marco, G. S., . . . Lukasz, A. (2020). Symmetric dimethylarginine in dysfunctional high-density lipoprotein mediates endothelial glycocalyx breakdown in chronic kidney disease. *Kidney International*, 97(3), 502-515. doi:10.1016/j.kint.2019.10.017
- Higashi, Y., Sasaki, S., Kurisu, S., Yoshimizu, A., Sasaki, N., Matsuura, H., . . . Oshima, T. (1999). Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular

relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*, 100(11), 1194-1202.

doi:10.1161/01.cir.100.11.1194

Higashi, Y., Sasaki, S., Nakagawa, K., Matsuura, H., Chayama, K., & Oshima, T. (2001).

Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension¹. *American Journal of Hypertension*, 14(10), 1038-1045. doi:[https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02191-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02191-4)

Hulde, N., Rogenhofer, N., Brettner, F., Eckert, N. C., Fetz, I., Buchheim, J. I., . . . Thaler,

C. (2021). Effects of controlled ovarian stimulation on vascular barrier and endothelial glycocalyx: a pilot study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(9), 2273-2282. doi:10.1007/s10815-021-02233-x

Hulde, N., Rogenhofer, N., Brettner, F., Eckert, N. C., Gotzfried, I., Nguyen, T., . . . Thaler,

C. J. (2018). The CYCLOCALYX study: Ovulatory cycle affects circulating compartments of the endothelial glycocalyx in blood. *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(1). doi:10.1111/aji.12767

Huxley, V. H., & Kemp, S. S. (2018). Sex-Specific Characteristics of the Microcirculation.

Advances in Experimental Medicine and Biology, 1065, 307-328. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_20

Jahangiri, A. (2010). High-density lipoprotein and the acute phase response. *Current*

Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity, 17(2), 156-160.

doi:10.1097/MED.0b013e328337278b

Jalali, M. T., Honomaror, A. M., Rekabi, A., & Latifi, M. (2013). Reference Ranges for

Serum Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, and VLDL-Cholesterol and Triglycerides in Healthy Iranian Ahvaz Population. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(3), 277-282. doi:10.1007/s12291-012-0268-x

Keene, D., Price, C., Shun-Shin, M. J., & Francis, D. P. (2014). Effect on cardiovascular

risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*, 349, g4379. doi:10.1136/bmj.g4379

- Kelley, G. A., Kelley, K. A., & Tran, Z. V. (2001). Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Preventive Cardiology*, 4(2), 73-80. doi:10.1111/j.1520-037x.2001.00529.x
- Kellogg, D. L., Zhao, J. L., Coey, U., & Green, J. V. (2005). Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. *Journal of Applied Physiology*, 98(2), 629-632. doi:10.1152/jappphysiol.00728.2004
- Kessler, H. S., Sisson, S. B., & Short, K. R. (2012). The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Medicine*, 42(6), 489-509. doi:10.2165/11630910-000000000-00000
- Kim, H. K., Hwang, C. L., Yoo, J. K., Hwang, M. H., Handberg, E. M., Petersen, J. W., . . . Christou, D. D. (2017). All-Extremity Exercise Training Improves Arterial Stiffness in Older Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(7), 1404-1411. doi:10.1249/MSS.0000000000001229
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakan, H., Yosef, N., Linker, R. A., . . . Hafler, D. A. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496(7446), 518-522. doi:10.1038/nature11868
- Kliche, K., Jeggle, P., Pavenstadt, H., & Oberleithner, H. (2011). Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 462(2), 209-217. doi:10.1007/s00424-011-0929-2
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., . . . Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301(19), 2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681
- Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., . . . Slentz, C. A. (2002). Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *New England Journal of Medicine*, 347(19), 1483-1492. doi:10.1056/NEJMoa020194
- Lai, T. S., Lindberg, R. A., Zhou, H. L., Haroon, Z. A., Dewhirst, M. W., Hausladen, A., . . . Greenberg, C. S. (2017). Endothelial cell-surface tissue transglutaminase inhibits

- neutrophil adhesion by binding and releasing nitric oxide. *Scientific Reports*, 7(1), 16163. doi:10.1038/s41598-017-16342-0
- Lakka, T. A., Venalainen, J. M., Rauramaa, R., Salonen, R., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (1994). Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 330(22), 1549-1554. doi:10.1056/NEJM199406023302201
- Lansley, K. E., Winyard, P. G., Bailey, S. J., Vanhatalo, A., Wilkerson, D. P., Blackwell, J. R., . . . Jones, A. M. (2011). Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(6), 1125-1131. doi:10.1249/MSS.0b013e31821597b4
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., . . . Benetos, A. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241. doi:10.1161/01.hyp.37.5.1236
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., . . . European Network for Non-invasive Investigation of Large, A. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
- LaVoy, E. C., McFarlin, B. K., & Simpson, R. J. (2011). Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness and Environmental Medicine*, 22(4), 343-351. doi:10.1016/j.wem.2011.08.005
- Leon, A. S., Franklin, B. A., Costa, F., Balady, G. J., Berra, K. A., Stewart, K. J., . . . Pulmonary, R. (2005). Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*, 111(3), 369-376. doi:10.1161/01.CIR.0000151788.08740.5C

- Leon, A. S., & Sanchez, O. A. (2001). Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(Supplement), S502-S515. doi:10.1097/00005768-200106001-00021
- Lewis, T. V., Dart, A. M., Chin-Dusting, J. P., & Kingwell, B. A. (1999). Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(11), 2782-2787. doi:10.1161/01.atv.19.11.2782
- Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M. I., & Nourshargh, S. (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews: Immunology*, 7(9), 678-689. doi:10.1038/nri2156
- Löllgen, H., Dickhuth, H.-H., & Dirschedl, P. (1998). Serie: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung - Vorbeugung durch körperliche Bewegung. *Dtsch Arztebl International*, 95(24), A-1531. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=11800>
- London, G. M., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., & Safar, M. E. (2001). Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 38(3), 434-438. doi:10.1161/01.hyp.38.3.434
- Lorenzo Calvo, J., Alorda-Capo, F., Pareja-Galeano, H., & Jimenez, S. L. (2020). Influence of Nitrate Supplementation on Endurance Cyclic Sports Performance: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(6). doi:10.3390/nu12061796
- Lucia, A., Hoyos, J., Carvajal, A., & Chicharro, J. L. (1999). Heart rate response to professional road cycling: the Tour de France. *International Journal of Sports Medicine*, 20(3), 167-172. doi:10.1055/s-1999-970284
- Lucia, A., Sanchez, O., Carvajal, A., & Chicharro, J. L. (1999). Analysis of the aerobic-anaerobic transition in elite cyclists during incremental exercise with the use of electromyography. *British Journal of Sports Medicine*, 33(3), 178-185. doi:10.1136/bjism.33.3.178
- Lüllmann-Rauch, R. (2012). *Taschenlehrbuch Histologie* (4. Auflage ed.). Stuttgart: Thieme

- MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., . . . Stamler, J. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335(8692), 765-774. doi:10.1016/0140-6736(90)90878-9
- Majerczak, J., Grandys, M., Frolow, M., Szkutnik, Z., Zakrzewska, A., Nizankowski, R., . . . Zoladz, J. A. (2019). Age-Dependent Impairment in Endothelial Function and Arterial Stiffness in Former High Class Male Athletes Is No Different to That in Men With No History of Physical Training. *J Am Heart Assoc*, 8(18), e012670. doi:10.1161/JAHA.119.012670
- Mannaioni, P. F., Bello, M. G., Di Bello, M. G., Mirabella, C., Gai, P., Schunack, W., & Masini, E. (1997). Interaction between Histamine and Nitric Oxide in Rat Mast Cells and in Isolated Guinea Pig Hearts. *International Archives of Allergy and Immunology*, 113(1-3), 297-299. doi:10.1159/000237580
- McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & Investigators, A. (2005). Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 1753-1760. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.037
- Meneton, P., Jeunemaitre, X., de Wardener, H. E., & MacGregor, G. A. (2005). Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiological Reviews*, 85(2), 679-715. doi:10.1152/physrev.00056.2003
- Mengden, T., Hausberg, M., Heiss, C., Mitchell, A., Nixdorff, U., Ott, C., . . . Wassertheurer, S. (2016). Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Der Kardiologe*, 10(1), 38-46. doi:10.1007/s12181-015-0041-5
- Meuwese, M. C., Mooij, H. L., Nieuwdorp, M., van Lith, B., Marck, R., Vink, H., . . . Stroes, E. S. (2009). Partial recovery of the endothelial glycocalyx upon rosuvastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research*, 50(1), 148-153. doi:10.1194/jlr.P800025-JLR200

- Mulivor, A. W., & Lipowsky, H. H. (2004). Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 286(5), H1672-1680. doi:10.1152/ajpheart.00832.2003
- Munir, S., Jiang, B., Guilcher, A., Brett, S., Redwood, S., Marber, M., & Chowienczyk, P. (2008). Exercise reduces arterial pressure augmentation through vasodilation of muscular arteries in humans. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 294(4), H1645-1650. doi:10.1152/ajpheart.01171.2007
- Niebauer, J., & Cooke, J. P. (1996). Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(7), 1652-1660. doi:10.1016/S0735-1097(96)00393-2
- Nieuwdorp, M., van Haeften, T. W., Gouverneur, M. C., Mooij, H. L., van Lieshout, M. H., Levi, M., . . . Stoes, E. S. (2006). Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*, 55(2), 480-486. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103
- Niu, X. F., Smith, C. W., & Kubes, P. (1994). Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circulation Research*, 74(6), 1133-1140. doi:10.1161/01.res.74.6.1133
- Nunes, V. W., Fortes, Z. B., Nigro, D., Carvalho, M. H. C., Zorn, T. M. T., & Scivoletto, R. (2000). Influence of enalapril on the endothelial function of DOCA-salt hypertensive rats. *General Pharmacology: The Vascular System*, 34(2), 117-125. doi:[https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(00\)00053-7](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(00)00053-7)
- O'Rourke, M. F., & Hashimoto, J. (2007). Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(1), 1-13. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.050
- Oakes, P. W., & Gardel, M. L. (2014). Stressing the limits of focal adhesion mechanosensitivity. *Current Opinion in Cell Biology*, 30, 68-73. doi:10.1016/j.ceb.2014.06.003
- Oberleithner, H. (2014). Vascular endothelium: a vulnerable transit zone for merciless sodium. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 29(2), 240-246. doi:10.1093/ndt/gft461

- Oberleithner, H. (2015a). Salzsensitivität des Menschen. *Der Nephrologe*, 10(6), 510-512.
doi:10.1007/s11560-015-0010-9
- Oberleithner, H. (2015b). Sodium selective erythrocyte glycocalyx and salt sensitivity in man. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 467(6), 1319-1325.
doi:10.1007/s00424-014-1577-0
- Oberleithner, H., Peters, W., Kusche-Vihrog, K., Korte, S., Schillers, H., Kliche, K., & Oberleithner, K. (2011). Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 462(4), 519-528. doi:10.1007/s00424-011-0999-1
- Oberleithner, H., Walte, M., & Kusche-Vihrog, K. (2015). Sodium renders endothelial cells sticky for red blood cells. *Frontiers in Physiology*, 6, 188.
doi:10.3389/fphys.2015.00188
- Oberleithner, H., & Wilhelmi, M. (2013). Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 465(10), 1459-1466.
doi:10.1007/s00424-013-1289-x
- Oberleithner, H., & Wilhelmi, M. (2016). Salt Sensitivity Determined From Capillary Blood. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(4), 355-364. doi:10.1159/000443438
- Parish, C. R. (2006). The role of heparan sulphate in inflammation. *Nature Reviews: Immunology*, 6(9), 633-643. doi:10.1038/nri1918
- Peake, J. M., Neubauer, O., Walsh, N. P., & Simpson, R. J. (2017). Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 122(5), 1077-1087.
doi:10.1152/japplphysiol.00622.2016
- Phung, O. J., Scholle, J. M., Talwar, M., & Coleman, C. I. (2010). Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*, 303(14), 1410-1418.
doi:10.1001/jama.2010.405
- Pierce, D. R., Doma, K., & Leicht, A. S. (2018). Acute Effects of Exercise Mode on Arterial Stiffness and Wave Reflection in Healthy Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, 9, 73. doi:10.3389/fphys.2018.00073

- Potter, D. R., Jiang, J., & Damiano, E. R. (2009). The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. *Circulation Research*, 104(11), 1318-1325. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.191585
- Poulter, N. R., Prabhakaran, D., & Caulfield, M. (2015). Hypertension. *Lancet*, 386(9995), 801-812. doi:10.1016/S0140-6736(14)61468-9
- Pressler, A. (2017). A Run a Day Keeps Lipids at bay? Regular Exercise as a Treatment of Dyslipidaemias. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2017(11), 253-260. doi:10.5960/dzsm.2017.304
- Pries, A. R., Secomb, T. W., & Gaehtgens, P. (2000). The endothelial surface layer. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 440(5), 653-666. doi:10.1007/s004240000307
- Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1057-1069. doi:10.7150/ijbs.7502
- Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Tjonna, A. E., Beetham, K. S., & Coombes, J. S. (2015). The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 45(5), 679-692. doi:10.1007/s40279-015-0321-z
- Reitsma, S., Slaaf, D. W., Vink, H., van Zandvoort, M. A., & oude Egbrink, M. G. (2007). The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 454(3), 345-359. doi:10.1007/s00424-007-0212-8
- Riley, W. A., Freedman, D. S., Higgs, N. A., Barnes, R. W., Zinkgraf, S. A., & Berenson, G. S. (1986). Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc.*, 6(4), 378-386. doi:doi:10.1161/01.ATV.6.4.378

- Roecker, K. (2013). Die sportmedizinische Laktatdiagnostik: Technische Rahmenbedingungen und Einsatzbereiche. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2013(12). doi:10.5960/dzsm.2013.110
- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kizer, J. R., Lee, E. T., Galloway, J. M., Ali, T., . . . Howard, B. V. (2007). Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 50(1), 197-203. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078
- Safar, M. E., & Lacolley, P. (2007). Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. 293(1), H1-7. doi:10.1152/ajpheart.00063.2007
- Santos-Parker, J. R., LaRocca, T. J., & Seals, D. R. (2014). Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Advances in Physiology Education*, 38(4), 296-307. doi:10.1152/advan.00088.2014
- Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E. L., Kohl, H. W., 3rd, Haskell, W., & Lee, I. M. (2011). Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*, 124(7), 789-795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Remesy, C., & Jimenez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 287-306. doi:10.1080/1040869059096
- Schachinger, V., Britten, M. B., & Zeiher, A. M. (2000). Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101(16), 1899-1906. doi:10.1161/01.cir.101.16.1899
- Schachinger, V., & Zeiher, A. M. (1996). Alterations of coronary blood flow and myocardial perfusion in hypercholesterolaemia. *Heart*, 76(4), 295-298. doi:10.1136/hrt.76.4.295
- Schaefer, A., & Hordijk, P. L. (2015). Cell-stiffness-induced mechanosignaling - a key driver of leukocyte transendothelial migration. *Journal of Cell Science*, 128(13), 2221-2230. doi:10.1242/jcs.163055

- Schmitz, B., Niehues, H., Lenders, M., Thorwesten, L., Klose, A., Kruger, M., . . . Brand, S. M. (2019). Effects of high-intensity interval training on microvascular glycocalyx and associated microRNAs. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 316(6), H1538-H1551. doi:10.1152/ajpheart.00751.2018
- Schwingshackl, L., Dias, S., & Hoffmann, G. (2014). Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*, 3, 130. doi:10.1186/2046-4053-3-130
- Seiler, K. S., & Kjerland, G. O. (2006). Quantifying training intensity distribution in elite endurance athletes: is there evidence for an "optimal" distribution? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 16(1), 49-56. doi:10.1111/j.1600-0838.2004.00418.x
- Selzer, F., Sutton-Tyrrell, K., Fitzgerald, S., Tracy, R., Kuller, L., & Manzi, S. (2001). Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension*, 37(4), 1075-1082. doi:10.1161/01.hyp.37.4.1075
- Shapiro, S. D., Endicott, S. K., Province, M. A., Pierce, J. A., & Campbell, E. J. (1991). Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *Journal of Clinical Investigation*, 87(5), 1828-1834. doi:10.1172/JCI115204
- Shaw, S. K., Bamba, P. S., Perkins, B. N., & Luscinskas, F. W. (2001). Real-time imaging of vascular endothelial-cadherin during leukocyte transmigration across endothelium. *Journal of Immunology*, 167(4), 2323-2330. doi:10.4049/jimmunol.167.4.2323
- Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boule, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., . . . Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(6), 357-369. doi:10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005
- Siragusa, P., & Gutzwiller, F. (2004). *Vergleich von zwei unterschiedlich aufwändigen Ausdauertests (Feld vs. Labor) mit den Wettkampfleistungen von 14-18-jährigen*

- Song, J. W., Zullo, J. A., Liveris, D., Dragovich, M., Zhang, X. F., & Goligorsky, M. S. (2017). Therapeutic Restoration of Endothelial Glycocalyx in Sepsis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 361(1), 115-121. doi:10.1124/jpet.116.239509
- Srivastava, S., Weitzmann, M. N., Cenci, S., Ross, F. P., Adler, S., & Pacifici, R. (1999). Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *Journal of Clinical Investigation*, 104(4), 503-513. doi:10.1172/JCI7094
- Stamler, J., Rose, G., Stamler, R., Elliott, P., Dyer, A., & Marmot, M. (1989). INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*, 14(5), 570-577. doi:10.1161/01.hyp.14.5.570
- Stefanick, M. L., Mackey, S., Sheehan, M., Ellsworth, N., Haskell, W. L., & Wood, P. D. (1998). Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 339(1), 12-20. doi:10.1056/NEJM199807023390103
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., . . . American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
- Stroka, K. M., Hayenga, H. N., & Aranda-Espinoza, H. (2013). Human neutrophil cytoskeletal dynamics and contractility actively contribute to trans-endothelial migration. *PloS One*, 8(4), e61377. doi:10.1371/journal.pone.0061377
- Tarbell, J. M., & Pahakis, M. Y. (2006). Mechanotransduction and the glycocalyx. *Journal of Internal Medicine*, 259(4), 339-350. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01620.x

- Tjonna, A. E., Lee, S. J., Rognmo, O., Stolen, T. O., Bye, A., Haram, P. M., . . . Wisloff, U. (2008). Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*, *118*(4), 346-354. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822
- Tronc, F., Wassef, M., Esposito, B., Henrion, D., Glagov, S., & Tedgui, A. (1996). Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *16*(10), 1256-1262. doi:10.1161/01.atv.16.10.1256
- Umpierre, D. (2011). Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA1c Levels in Type 2 Diabetes. *JAMA*, *305*(17). doi:10.1001/jama.2011.576
- Vestweber, D., Wessel, F., & Nottebaum, A. F. (2014). Similarities and differences in the regulation of leukocyte extravasation and vascular permeability. *Seminars in Immunopathology*, *36*(2), 177-192. doi:10.1007/s00281-014-0419-7
- Vinatier, D., Dufour, P., Tordjeman-Rizzi, N., Prolongeau, J. F., Depret-Moser, S., & Monnier, J. C. (1995). Immunological aspects of ovarian function: role of the cytokines. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, *63*(2), 155-168. doi:10.1016/0301-2115(95)02227-9
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(13), 1318-1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
- Wander, K., Brindle, E., & O'Connor, K. A. (2008). C-reactive protein across the menstrual cycle. *American Journal of Physical Anthropology*, *136*(2), 138-146. doi:10.1002/ajpa.20785
- Wang, Y., & Xu, D. (2017). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*, *16*(1), 132. doi:10.1186/s12944-017-0515-5
- Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Berent, R., & Eber, B. (2004). Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, *109*(2), 184-189. doi:10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3

- Weinberger, M. H., Miller, J. Z., Luft, F. C., Grim, C. E., & Fineberg, N. S. (1986). Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*, 8(6 Pt 2), 1127-134. doi:10.1161/01.hyp.8.6_pt_2.1127
- Weykamp, C. (2013). HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Annals of Laboratory Medicine*, 33(6), 393-400. doi:10.3343/alm.2013.33.6.393
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., . . . List of authors/Task Force, m. (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36(12), 2284-2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
- Williams, M. R., Azcutia, V., Newton, G., Alcaide, P., & Luscinskas, F. W. (2011). Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends in Immunology*, 32(10), 461-469. doi:10.1016/j.it.2011.06.009
- Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H. W., Joffres, M., . . . Vescio, F. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 289(18), 2363-2369. doi:10.1001/jama.289.18.2363
- Wood, G., Murrell, A., van der Touw, T., & Smart, N. (2019). HIIT is not superior to MICT in altering blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 5(1), e000647. doi:10.1136/bmjsem-2019-000647
- World Health Organization. (2018, May 24). The top 10 causes of death. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Yang, Y., Haeger, S. M., Suflita, M. A., Zhang, F., Dailey, K. L., Colbert, J. F., . . . Schmidt, E. P. (2017). Fibroblast Growth Factor Signaling Mediates Pulmonary Endothelial Glycocalyx Reconstitution. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 56(6), 727-737. doi:10.1165/rcmb.2016-0338OC
- Zarbock, A., Ley, K., McEver, R. P., & Hidalgo, A. (2011). Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and

signaling under flow. *Blood*, 118(26), 6743-6751. doi:10.1182/blood-2011-07-343566

Zeng, Y., & Tarbell, J. M. (2014). The adaptive remodeling of endothelial glycocalyx in response to fluid shear stress. *PloS One*, 9(1), e86249.
doi:10.1371/journal.pone.0086249

Zhao, Y., Vanhoutte, P. M., & Leung, S. W. (2015). Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of Pharmacological Sciences*, 129(2), 83-94.
doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002

7. Anhang

7.1 Ethikratantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Anlage 1
Studienprotokoll

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck

Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx

Antragsteller

Frau Prof. Dr. rer. nat. Kristina Kusche-Vihrog,
Direktorin des Instituts für Physiologie; Universität zu Lübeck; Ratzeburger Allee 160; 23562 Lübeck

Phone: +49 451 3101 7300; Fax: +49 451 3101 7304;

E-mail: kristina.kuschevihrog@uniluebeck.de

Stellvertreter:

Herr Dr. rer. nat. Benedikt Fels,

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck; Ratzeburger Allee 160; 23562 Lübeck

Phone: +49 451 3101 7307; Fax: +49 451 3101 7304;

E-mail: benedikt.fels@uni-luebeck.de

Ziele der Studie

Herz-Kreislauferkrankungen sind weltweit Todesursache Nummer eins. Hauptursache ist der Verschleiß der arteriellen Blutgefäße im Laufe des Lebens. Spätfolgen geschädigter Gefäße sind Schlaganfälle und Herzinfarkt. Als wichtigster Faktor der Pathogenese wird der Bluthochdruck (arterielle Hypertonie) angesehen [1]. Nahezu die Hälfte aller über 50-jährigen Menschen weltweit hat Bluthochdruck und wird mit hoher Wahrscheinlichkeit an den Spätfolgen leiden. Darüber hinaus wird das Gesundheitssystem stark finanziell belastet. Die kostengünstigste und dennoch sehr effektive Behandlungsmethode des Bluthochdrucks ist eine nicht-medikamentöse Therapie. Dabei ist vor allem die körperliche Betätigung zu nennen. So berichtet die deutsche Hochdruckliga in ihrer „Nationalen Empfehlung für Bewegung und Bewegungsförderung“ von einer Gesamtmortalitätssenkung von bis zu 30%, sowie einer Risikosenkung von 20-33% an Herz-Kreislauferkrankungen zu erkranken durch regelmäßiges körperliches Training [2]. Im Vordergrund steht hier Verbesserung der Gefäß-Compliance und dadurch eine Senkung des Blutdrucks.

Als wichtiger Parameter für eine intakte Funktion der Vaskulatur konnte die endotheliale Glykokalyx identifiziert werden [3, 4]. Eine geschädigte Glykokalyx steht dementsprechend für eine endotheliale Dysfunktion. Die Integrität der Glykokalyx wiederum lässt sich einfach und unkompliziert mit dem sogenannten SBT-mini ermitteln [5, 6]. Daneben ist den letzten Jahren die Analyse der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als Möglichkeit der nicht-invasiven Bestimmung von Parametern der Gefäßsteifigkeit mit großer, klinisch prognostischer Bedeutung erkannt worden. In ihren neuesten Leitlinien hatten die European Society of Hypertension (ESH) und die European Society of Cardiology (ESC) eine PWV-Messung zur kardiovaskulären Risiko-Stratifizierung empfohlen und eine PWV von $>10\text{m/sec}$ als vaskulären Endorganschaden definiert [7].

Primäres Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen eines kardiovaskulär wirksamen Trainings über einen bestimmten Zeitraum auf die Integrität der Glykokalyx zu untersuchen. Um dabei die Leistungsfähigkeit der Probanden im Verlauf zu quantifizieren soll ein Laktatstufentest zusammen mit einer Spiroergometrie und der Cooper-Test durchgeführt werden. Als Sekundärparameter wird die Pulswellengeschwindigkeit, eine Blutfettwertbestimmung sowie eine Blutdruckverlaufskontrolle aufgenommen, um einen Aufschluss über den generellen Gesundheitszustand der Probanden zu bekommen.

Aktueller Stand der Forschung

Eine Schädigung und Versteifung des arteriellen Systems führt im Laufe der Jahre zu kardiovaskulären Pathologien wie Hypertonie und Schlaganfällen. Sind die Blutgefäße irreversibel geschädigt und der Bluthochdruck manifestiert, ist nur mehr „Schadensbegrenzung“ (durch die lebenslange Verabreichung von Medikamenten z.B. durch Antihypertensiva), aber nicht mehr Heilung im ursprünglichen Sinn möglich. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Endothelzellschicht, die das Innere von Blutgefäßen auskleidet, maßgeblich an den pathologischen Veränderungen der Vaskulatur beteiligt ist. So führt eine chronische Versteifung der Endothelzellen zu einer reduzierten Compliance des arteriellen Systems und dementsprechend zu einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit [8].

Das vaskuläre System trägt über eine Freisetzung vasoaktiver Substanzen, wie z.B. Stickstoffmonoxid, maßgeblich zur Regulation des Gefäßtonus bei. Eine wichtige Struktur hierbei ist die endotheliale Glykokalyx, die vorwiegend aus Proteoglykanen und Glykoproteinen besteht und als „Speicher“ für vasoaktive und pro-inflammatorische Substanzen anzusehen ist [9]. Damit ist sie eine wichtige vasoprotektive Barriere auf den Endothelzellen. Eine Schädigung der Glykokalyx führt neben einer erhöhten Permeabilität unter anderem zu einer stärkeren Adhäsion inflammatorischer Zellen und somit zu einer verstärkten Genese vaskulärer Entzündungsreaktionen. Die Entstehung eines Bluthochdrucks steht in einem direkten Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Gefäßwand. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer endothelialen Dysfunktion.

Der funktionelle Zustand der endothelialen Glykokalyx ist ein prognostischer Parameter einer „Bluthochdruck-Disposition“ und kann mit dem SBT-mini überprüft werden. Dieser Test basiert auf dem Konzept, dass Erythrozyten die Qualität des vaskulären Endothels widerspiegeln und somit ein leicht zugängliches Testsystem darstellen [5, 6]. Die Durchführung des Tests ist einfach und ausführlich getestet (siehe Abb. 1, Abschnitt „Geplante Untersuchungen“). Daneben sind in den vergangenen Jahren klinische Messmethoden zur Messung der arteriellen Steifigkeit von mehreren Firmen entwickelt worden. Mit der Analyse der PWV kann der strukturell/funktionelle Zustand des Gefäßsystems detailreich erfasst werden [10, 11]. Diese Methoden quantifizieren den Zustand der Blutgefäße und damit verbundene strukturelle Veränderungen der Gefäßwand. Außerdem ist eine Aussage über das biologische Alter der Blutgefäße möglich, was für die meisten Patienten ein gut greifbarer Parameter ist.

Sportliche Aktivität scheint hierbei durch mechanische Stimulation des Endothels die Tonusregulation desselbigen zu verbessern. Dies wird vor allem auf die endotheliale Freisetzung des atheroprotektiven Stickstoffmonoxid (nitric oxide, NO) und anderer Mediatoren zurückgeführt, die durch die Scherkräfte des Blutstroms freigesetzt werden. So konnte bereits gezeigt werden, dass ein 10-wöchiges Training (tägl. drei Meilen Laufen, sowie Kraft/Ausdauerübungen des Oberkörpers) bei 20-jährigen gesunden Rekruten zu einer verbesserten Gefäßreaktivität führten [12]. Auch bei bereits an Bluthochdruck Erkrankten konnte eine Verbesserung der endothelabhängigen Blutflussrate an trainierten hypertensiven Patienten im Vergleich zu untrainierten Hypertonikern gezeigt werden [13].

Fragestellungen und Hypothesen

Schäden des Blutgefäßsystems und Hypertonie sind weltweit Todesursache Nummer eins. Die Glykokalyx ist eine vasoprotektive Barriere auf dem vaskulären Endothel und schützt im intakten Zustand vor inflammatorischen Prozessen, die zur Entwicklung kardiovaskulärer Pathologien maßgeblich beitragen. Der funktionelle Zustand, i.e. die Integrität der Glykokalyx kann effizient und unkompliziert mit dem SBT-mini bestimmt werden. Der Zustand des arteriellen Systems, seine Compliance und das biologische Gefäßalter können mit dem Verfahren der Pulswellenanalyse quantifiziert werden. In der vorliegenden Studie soll primär ein Bezug zwischen der Ausdauerleistungsfähigkeit und der Integrität der Glykokalyx (gemessen auf Erythrozyten, stellvertretend für das gesamte Gefäßendothel) und sekundär die PWV und Blutdruck betrachtet werden. Es wird hierbei postuliert, dass ein regelmäßiges herzkreislaufwirksames Training mit Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit mit einer Veränderung der Glykokalyx einhergeht sowie zu einer Senkung der Gefäßsteifigkeit führt.

Studiendesign

Beschreibung des Vorhabens

Ein gesundes Kollektiv (männlich und weiblich, > 21 Jahre) soll über einen Zeitraum von 10 – 12 Wochen ein 2-3x wöchentliches kardiovaskulär wirksames Training im Rahmen eines angeleiteten Laufprogramms absolvieren. Die Teilnehmer erhalten je zum Start und zum Ende des Studienprotokolls eine Leistungsdiagnostik bestehend aus einem Laktatstufentest und einer Spiroergometrie verbunden mit einer Messung der PWV und einem Blutbild. Darüber hinaus soll ein Cooper-Test zum Start der Studie sowie nach vier, acht und zwölf Wochen durchgeführt werden. Der SBT-mini mit Kapillarblut aus der Fingerbeere zusammen mit einer Blutdruckmessung soll einmal wöchentlich durchgeführt werden.

Danach erfolgt die statistische Auswertung der erhobenen Parameter und eine Interpretation hinsichtlich einer klinischen Relevanz.

Geplante Untersuchungen

1. Blutentnahme aus Armvene/Blutuntersuchung

Zum Start und Endpunkt der Studie werden im Rahmen der spiroergometrischen und laktatstufenbasiererten Leistungskontrolle 5-15 ml venöses Blut aus der Armvene in einem Vacutainer aufgenommen.

Folgende Parameter werden im Blut untersucht:

Blutfette, Elektrolyte, hochsensitives CRP, Blutzucker, HBA1c, Hämoglobin, Differentialblutbild.

2. Messung des funktionellen Zustandes der Glykokalyx auf Erythrozyten mit dem SBT-mini aus Kapillarblut der Fingerbeere

Der SBT-mini wurde ursprünglich von Prof. em. Hans Oberleithner entwickelt, um die persönliche Salzsensitivität zu bestimmen. In dieser Studie dient der Test der Bestimmung des funktionalen Zustands der Glykokalyx auf Erythrozyten. 50 µl Vollblut aus der Fingerbeere werden mit einem sogenannten Na⁺-Cocktail vermischt, das Gemisch in ein Hämatokritröhrchen aufgenommen, letzteres in vertikale Position gebracht und nach 60 Minuten die Länge des klaren Überstandes (in Millimeter) gemessen. Die Länge des klaren Überstandes kommt durch die Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen zustande. Sie ist nicht vergleichbar mit der herkömmlichen Messung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Im Gegensatz zur (Vollblut) BSG kommt beim SBT-mini das unterschiedlich schnelle Absinken der roten Blutkörperchen nicht durch Ladungsphänomene von Eiweißbestandteilen des Blutplasmas zustande, sondern (aufgrund der Zusammensetzung des Natriumcocktails) beinahe vollständig

durch das Natriumpufferverhalten der Erythrozytenoberflächen. Der oben erwähnte individuelle Längenwert wird auf einen Standardwert bezogen, welcher an 90 gesunden Testpersonen (39 Männer, 51 Frauen, Durchschnittsalter 23 J.) ermittelt wurde. Der jeweilige Standardwert ist für Männer 21,4 mm bzw. für Frauen 26,1 mm [11]. Wird dieses Verhältnis (Länge/Standard) mit 100 multipliziert, so ergibt sich daraus der funktionale Zustand der Glykokalyx auf Erthrozyten des getesteten Individuums in Prozent. 100 Prozent entspricht der durchschnittlichen Bevölkerung. Der Standardwert ist der Referenzwert.

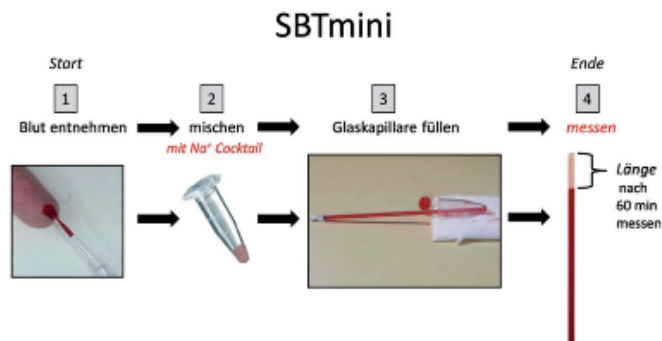


Abb.: 1 Durchführung des SBT-mini. Modifiziert nach Oberleithner und Wilhelmi, 2016 [11]

3. Messung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem VASCASSIST2

Die Bestimmung der peripheren/zentralen PWV und des Knöchel-Arm-Index (ABI, engl. ankle-brachial-index) erfolgt mit Hilfe des Gerätes VASCASSIST2 der Firma iSYMED. VASCASSIST2 ist ein Blutdruckmessgerät mit vier Manschetten zur Messung an allen vier Extremitäten, so dass der Blutdruck, die periphere PWV und der ABI zudem auf der rechten und linken Körperseite miteinander verglichen werden können. Damit besteht die Möglichkeit der nichtinvasiven Bestimmung von Parametern der Gefäßsteifigkeit, welche von klinisch prognostischer Bedeutung ist. In ihren neuesten Leitlinien hatten die European Society of Hypertension (ESH) und die European Society of Cardiology (ESC) eine PWV-Messung zur kardiovaskulären Risikostratifizierung empfohlen und eine PWV von $>12\text{m/sec}$ als vaskulären Endorganschaden definiert [7]. Die PWV gibt dabei die Geschwindigkeit an, mit der sich der Druckpuls über die Arterien fortbewegt. Sie darf nicht mit der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verwechselt werden. Die PWV gibt Hinweise auf die Gefäßwandelastizität des arteriellen Systems: Das Volumenelastizitätsmodul κ , definiert als $\kappa = V \times \Delta P / \Delta V$ (V = Volumen des Systems, ΔP = Druckänderung hervorgerufen durch die Volumenänderung ΔV), ist über die Dichte ρ (im Blut 1060 kg/m^3) aus der $PWV = c$ zu berechnen: $\kappa = \rho \times c^2$. Die Arterien werden zur Peripherie hin steifer. Damit nimmt die PWV zur Peripherie hin zu. Aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulsweite entlang der Arterien lassen sich Rückschlüsse auf das elastische Verhalten der Gefäße ziehen. Die PWV ist abhängig vom Ort

der Messung, den vorherrschenden Druckverhältnissen und vom Alter des Probanden. Die PWV steigt mit zunehmender Entfernung, zunehmendem arteriellen Druck und zunehmendem Lebensalter an. Bei jungen Menschen beträgt die PWV in der Aorta 3-5 m/s (4-6 m/s; je nach Literatur), peripher z.B. in der A. radialis, der A. femoralis oder A. tibialis beträgt sie zwischen 7 und 10 m/s.

4. Cooper-Test

Der nach dem Sportmediziner Kenneth H. Cooper benannte Cooper-Test ist ein in der Durchführung praktikabler Test zur Einschätzung der Ausdauerleistung und findet häufig in der Sportwissenschaft Anwendung [14].

Hierbei absolvieren die Teilnehmer einen Lauf auf einer 400m Bahn, bei dem die in zwölf Minuten maximal zurückgelegte Strecke gemessen wird. Die folgende Tabelle (Abb. 2) zeigt eine mögliche Bewertung der Laufleistung nach Alter und Geschlecht:

Alter	Sex	Sehr Gut	Gut	Durchschnitt	Schlecht	Sehr schlecht
13-14	M	> 2700 m	2400-2700 m	2200-2399 m	2100-2199 m	< 2100 m
	W	> 2000 m	1900-2000 m	1600-1899 m	1500-1599 m	< 1500 m
15-16	M	> 2800 m	2500-2800 m	2300-2499 m	2200-2299 m	< 2200 m
	W	> 2100 m	2000-2100 m	1700-1999 m	1600-1699 m	< 1600 m
17-20	M	> 3000 m	2700-3000 m	2500-2699 m	2300-2499 m	< 2300 m
	W	> 2300 m	2100-2300 m	1800-2099 m	1700-1799 m	< 1700 m
20-29	M	> 2800 m	2400-2800 m	2200-2399 m	1600-2199 m	< 1600 m
	W	> 2700 m	2200-2700 m	1800-2199 m	1500-1799 m	< 1500 m
30-39	M	> 2700 m	2300-2700 m	1900-2299 m	1500-1899 m	< 1500 m
	W	> 2500 m	2000-2500 m	1700-1999 m	1400-1699 m	< 1400 m
40-49	M	> 2500 m	2100-2500 m	1700-2099 m	1400-1699 m	< 1400 m
	W	> 2300 m	1900-2300 m	1500-1899 m	1200-1499 m	< 1200 m
50+	M	> 2400 m	2000-2400 m	1600-1999 m	1300-1599 m	< 1300 m
	W	> 2200 m	1700-2200 m	1400-1699 m	1100-1399 m	< 1100 m

Abb. 2: Cooper Test Tabelle, Laufen (nach K. H. Cooper, 1968)

5. Spiroergometrie und Laktatstufentest

Zur Leistungsdiagnostik außerdem eine Laktatleistungsdiagnostik und eine Spiroergometrie durchgeführt. Die Diagnostik erfolgt nach den üblichen Standards der Sportmedizin (15,16). Das Lauftempo wird in Stufen mit einer Dauer von 3 Minuten gesteigert. Die Einstiegsstufe wird so gewählt, dass in 4-7 Stufen eine Ausbelastung erfolgen kann. Die Steigerung der Geschwindigkeit erfolgt üblicherweise in Schritten von 1 km/h. Bei sehr leistungsstarken Individuen kann in Ausnahmen auch eine Steigerung von 2 km/h erfolgen. Während der Stufen werden Herzfrequenz und alle üblichen Parameter der Spiroergometrie (Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, VO₂, VCO₂ sowie abgeleitete Parameter wie respiratorischer Quotient, Sauerstoffpuls und Atemäquivalent) gemessen. Am Ende der Stufe wird der Blutdruck gemessen

und ein Tropfen Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen. Es gelten die üblichen Abbruchkriterien.

Beschreibung der Intervention (falls zutreffend)

Blutentnahme aus Fingerbeere, Ohrläppchen und Armvene

Outcomes (Merkmale, Messgrößen), Erhebungszeitpunkte

Entfällt

Studienteilnehmer(Probanden/Patienten), Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden gesunde Probanden beiderlei Geschlechts (Alter über 21 Jahre), die im Rahmen einer Laufschulgruppe rekrutiert werden.

Die Blutentnahmen der Kontrollgruppe werden auf rein freiwilliger Basis nach Aufklärung der Probanden durchgeführt, die Entnahme von ca. 50µl Kapillarblut aus der Fingerbeere und 5-15 ml aus der Armvene wird als unbedenklich eingestuft.

Ausschlusskriterien: Bei einer festgestellten Infektionskrankheit insbesondere HIV, Covid-19 oder Hepatitis findet keine Verwendung der Blutprobe statt. Dessen ungeachtet werden alle Blutproben als potentiell infektiös eingeschätzt und entsprechend behandelt. Weitere Ausschlusskriterien sind kardiovaskuläre und renale Erkrankungen, Diabetes, Gefäßerkrankungen, Übergewicht sowie Rauchen.

Fallzahlberechnung

Es wird eine Fallzahl von $n=30$ - aufgeteilt in zwei nacheinander untersuchten Kohorten à 15 Probanden - angestrebt. Diese ist ausreichend, um bei einer Korrelation von 0.9 ein ausreichend präzises Konfidenzintervall zu schätzen, was wahre Korrelationen unter 0.8 bzw. über 0.95 mit einer Sicherheit von 95% ausschließt.

Studienablauf und Zeitplanung

Auswertungsplan

Entfällt

Datenerfassung, -haltung und -transfer

Die beantragten Arbeiten dienen ausschließlich wissenschaftlichen und keinerlei kommerziellen Zwecken. Die Blutproben werden entsprechend den Bestimmungen des Datenschutzes ausschließlich anonym gesammelt. Den Probanden entstehen dadurch keinerlei zusätzliche Risiken oder Belastungen.

Zwischen Spendern und Blutprobe wird keine nachvollziehbare Verbindung mehr bestehen, sodass aus unserer Sicht keine Maßnahmen hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung

Hinweis

(DSGVO) ergriffen werden müssen. Die Blutprobe wird als anonymes ex vivo Biomaterial eingestuft.

Die Arbeiten zur Verwendung und Aufbereitung der gewonnenen Blutproben und deren Nutzung zur Erforschung zellbiologischer Aspekte im Rahmen der Herz-Kreislaufforschung werden nach den Regeln anerkannter wissenschaftlicher Praxis durchgeführt werden und ausschließlich dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dienen. Da diese universitäre Forschung im öffentlichen Interesse erfolgt, werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen in anerkannten wissenschaftlichen Journalen veröffentlicht.

References

1. Poulter, N.R., D. Prabhakaran, and M. Caulfield, *Hypertension*. Lancet, 2015. **386**(9995): p. 801-12.
2. Ruetten, A.P., K., *Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung*. Das Gesundheitswesen, 2016.
3. Fels, J. and K. Kusche-Vihrog, *Endothelial Nanomechanics in the Context of Endothelial (Dys)function and Inflammation*. Antioxidants & Redox Signaling, 2018.
4. Zhang, X., et al., *Endothelial cell dysfunction and glycocalyx - A vicious circle*. Matrix Biol, 2018. **71-72**: p. 421-431.
5. Oberleithner, H., *Sodium selective erythrocyte glycocalyx and salt sensitivity in man*. Pflugers Arch, 2014.
6. Oberleithner, H. and M. Wilhelmi, *Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man*. Pflugers Arch, 2013.
7. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur. Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-2219.
8. Lenders, M., et al., *Differential response to endothelial epithelial sodium channel inhibition ex vivo correlates with arterial stiffness in humans*. J. Hypertens, 2015.
9. Kabedev, A. and V. Lobaskin, *Structure and elasticity of bush and brush-like models of the endothelial glycocalyx*. Scientific Reports, 2018. **8**.
10. Figueiredo, V.N., et al., *Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure*. Blood Press, 2012. **21**(1): p. 31-38.
11. McEniery, C.M., et al., *Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans*. Hypertension, 2006. **48**(4): p. 602-608.
12. Clarkson, P., et al., *Exercise training enhances endothelial function in young men*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(5): p. 1379-85.
13. Higashi, Y., et al., *Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1194-202.
14. Cooper, K.H., *A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing*. JAMA, 1968. **203**(3): p. 201-4.
15. Röcker, K., Dickhuth HH. *Praxis der Laktatmessung*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2001. **52**: p 33-34
16. Scharhag-Rosenberger, F., Schommer, K. *Die Spiroergometrie in der Sportmedizin*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2013. **64**: p362-366.

7.2 Ethikratbewilligung



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Prof. Dr. Kusche-Vihrog
Direktorin des Institutes für Psychologie

im Hause

kristina.kuschevihrog@uni-luebeck.de

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 20-221

Datum: 09. Juli 2020

Sitzung der Ethik-Kommission am 02. Juli 2020

Antragsteller: Frau Prof. Dr. Kusche-Vihrog

Titel: Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx

Sehr geehrte Frau Prof. Kusche-Vihrog,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat **nach der Berücksichtigung der folgenden Hinweise** keine Bedenken:
Auf die Freiwilligkeit der Teilnahme ist bei einer Rekrutierung unter Institutsmitgliedern besonders zu achten.

Die Aufklärung sollte nicht erst unmittelbar vor Beginn der Testreihen erfolgen. Die angegebene Zielgröße für die Rekrutierung (N=30) berücksichtigt noch nicht den erwarteten Drop-out (vermutlich zu erhöhen auf N=60).

☒ Herr Prof. Dr. Katalinic (Sozialmedizin, Vorsitzender)
Hr. Prof. Dr. Gieseler (Onkologie, Stellv. Vorsitzender)
☒ Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte)
☒ Hr. Prof. Dr. Dr. Habermann (Humangenetik)
☒ Fr. Hendelkes (Richterin)
Herr PD Dr. Hummel (Chirurgie)
☒ Frau Prof. Dr. Krämer (Neurologie)

Hr. Prof. Dr. Lauten (Pädiatrie)
Frau Martini (Laiin)
Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
☒ Hr. Petit (Richter)
☒ Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie)
☒ Hr. Prof. Dr. Rehmann-Sutter (Medizinethik)
☒ Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
☒ Hr. PD Dr. Vonthein (Biometrie)

Die allfälligen Einschränkungen des öffentlichen Lebens haben auch Auswirkungen auf eine Protokoll-konforme Durchführung von Studienvorhaben. Die Kommission erwartet von den Antragstellern, dass bei anstehenden Entscheidungen zuallererst die Sicherheit und das Wohlergehen der Studienteilnehmenden sichergestellt werden. Dies kann u.a. eine Verschiebung des Studienstarts verlangen.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.3 Flyer und Poster der Probandenakquise



Lauftraining für Einsteiger

professionell angeleitetes Lauftraining für Einsteiger im
Rahmen einer wissenschaftlichen Studie



Wir suchen für eine gemeinsame sportmedizinische Untersuchung durch die Universität zu Lübeck und der CAU zu Kiel männliche, mindestens 21 Jahre alte Probanden.

Ihr **Mehrwert**:

- professionelle Anleitung
- hochwertiges Gruppentraining
- individuelle Rückmeldungen
- **hochwertige und teure medizinische Untersuchungen** zur Beurteilung ihrer Gefäßgesundheit
- **zwei Leistungsdiagnostiken** im Wert von mehreren Hundert Euro
- **komplett kostenfrei!**

Ihre Gegenleistung:

- Teilnahme an 1-2x Lauftraining pro Woche für 10 Wochen
- Teilnahme an zwei Untersuchungen
- Teilnahme an zwei Leistungsdiagnostiken

Sprechen Sie uns an und profitieren Sie von hochwertigen Untersuchungen und einem professionell angeleiteten Trainingseinstieg!

Kostenloses, wissenschaftlich begleitetes Laufraining für Laufanfänger

Liebe Kunden,

Wir suchen für eine gemeinsame sportmedizinische Untersuchung durch die Universität zu Lübeck und der CAU zu Kiel männliche, mindestens 21 Jahre alte Probanden.

Sie sind:

- Laufanfänger
- Suchen den idealen Einstieg in den Laufsport (Tipps/Tricks)
- haben Interesse an professionell angeleitetem Lauftraining (Durch leistungssportliche Langstreckenläufer und lizenzierte Übungsleiter)
- möchten mehr zu Ihrem aktuellen Gesundheitszustand und ihrer Leistungsfähigkeit erfahren, sowie deren Verbesserung in einem 10 wöchigen Trainingszeitraum

Die Studie beschäftigt sich mit dem Zusammenhang der Gefäßgesundheit und der Ausdauerleistung

Die Teilnahme beinhaltet

- einen **umfangreichen Gesundheitscheck** mit umfangreichem Blutbild und einer detaillierten Analyse ihres Blutdruckes und ihres Gefäßalters, Sie profitieren von der **Früherkennung möglicher Risikofaktoren**
- jeweils zu Beginn und Ende einen SBT-mini-Test (kleiner Piks in den Finger) und eine Messung der Pulswellengeschwindigkeit (wie eine Blutdruckmanschette am Oberarm), sodass sie mehr über Ihre **Gefäßgesundheit** erfahren
- jeweils zu Beginn und Ende eine **Laktatleistungsdiagnostik**, welche ein sehr genaues Bild ihrer Leistungsfähigkeit und Ihrer Entwicklung zeigt und Ihnen konkrete Hinweise für Ihr weiteres Training liefern kann
- Ein 10-wöchiges, **angeleitetes Lauftrainingsprogramm** mit 1-2x wöchentlich in **Lübeck** stattfindenden gemeinsamen Trainingseinheiten angeleitet von lizenzierten Trainern

Die Teilnahme ist für Sie kostenlos und Sie profitieren von hochwertigen und aussagekräftigen Untersuchungen sowie von einem gezielten Training.

Bei Interesse melden sich bitte direkt unter simon.baecker96@gmail.com oder Lars.Schwalm@gmx.de

7.4 Patientenaufklärung



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Version 1; 04.06.2020

Anlage 2
Studien-Information

Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck

Sehr geehrte/r Proband*in,

Vielen Dank für Ihr Interesse an unserem Forschungs-Vorhaben.

Mit dieser Studien-Information möchten wir Sie um Unterstützung bei unserer Arbeit zum Projekt **„Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx“** an der Universität zu Lübeck bitten. Wir möchten Sie um Ihr Einverständnis bitten, dass Ihre Blutprobe und die Werte verschiedener Leistungstests, sowie die Pulswellengeschwindigkeit (PWV)-Analyse für die Forschung verwendet werden können.

Ihre Zustimmung zur wissenschaftlichen Verwendung der Blutprobe und zugehöriger Daten **ist völlig freiwillig**. Für Sie entsteht durch die geplante Untersuchung und deren Ergebnisse kein persönlicher Nutzen, der über die Bedeutung für die Allgemeinheit hinausgeht. Aus einer Ablehnung unserer Bitte werden Ihnen keinerlei Nachteile entstehen. Der Rücktritt von einer Einwilligung kann zu jedem Zeitpunkt bis zur Übergabe der Blutprobe an das Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck erfolgen.

Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie die **freiwillige und ungezwungene Teilnahme** an oben genannter Studie.

Um welche Untersuchung handelt es sich und wofür werden die Daten genutzt?

In einem Zeitraum von 10 – 12 Wochen soll ein 2-3x wöchentliches kardiovaskulär wirksames Training im Rahmen eines angeleiteten Laufprogramms absolviert werden. Sie erhalten je zum Start und zum Ende des Studienprotokolls eine Leistungsdiagnostik bestehend aus einem Laktatstufentest und einer Spiroergometrie verbunden mit einer Messung der PWV und einer Blutuntersuchung. Darüber hinaus soll ein Cooper-Test zum Start der Studie sowie nach vier, acht und zwölf Wochen durchgeführt werden. Der SBT-mini Test mit Kapillarblut aus der Fingerbeere zusammen mit einer Blutdruckmessung soll einmal wöchentlich durchgeführt werden.

1. Blutentnahme aus Armvene/Blutuntersuchung (jeweils Start und Ende)

Es werden 10-20 ml venöses Blut aus der Armvene von geschultem Personal unter ärztlicher Aufsicht in einem Vacutainer aufgenommen. Folgende Parameter werden im Blut untersucht:

Blutfette, Elektrolyte, hochsensitives CRP, Blutzucker, HBA1c, Hämoglobin, Differentialblutbild.

2. SBT-mini (wöchentlich)

Die Entnahme der Blutproben aus der Fingerbeere erfolgt durch eine geschulte Fachkraft unter ärztlicher Aufsicht. Mit diesen Blutproben wird die Bestimmung des funktionalen Zustands der

Glykokalyx, einer Zuckerschicht auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), mittels eines handelsüblichen Testverfahrens bestimmt (Abb. 1, SBT-mini, CARE diagnostica Laborreagenzien, Voerde).

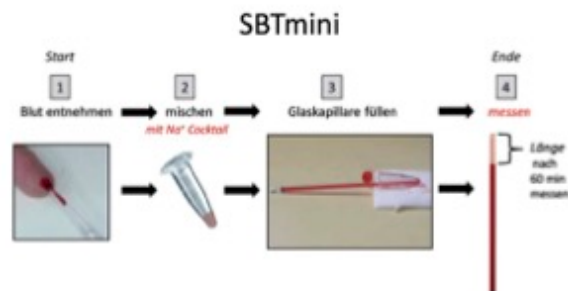


Abb.: 1 Durchführung des SBT-mini. Modifiziert nach Oberleithner und Wilhelmi, 2016 [11]

3. Messung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem VASCASSIST2 und des Blutdrucks (jeweils Start und Ende)

In der gleichen Sitzung wird die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit gemessen. Die Bestimmung der PWV erfolgt mit Hilfe des Gerätes VASCASSIST2 der Firma iSYMED. VASCASSIST2 ist ein Blutdruckmessgerät mit vier Manschetten zur Messung an allen vier Extremitäten, so dass der Blutdruck und die PWV zudem auf der rechten und linken Körperseite miteinander verglichen werden können. Die Gesamtdauer der Sitzung beträgt 60 – 90 min. Alternativ wird der Blutdruck mit einem zertifizierten Blutdruckmessgerät bestimmt.

4. Cooper-Test (Start der Studie sowie nach 4, 8 und 10, bzw. 12 Wochen)

Dieser Test wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sportwissenschaft, CAU Kiel, Prof. Dr. med. Burkhard Weisser durchgeführt. Der nach dem Sportmediziner Kenneth H. Cooper benannte Cooper-Test ist ein in der Durchführung praktikabler Test zur Einschätzung der Ausdauerleistung. Hierbei absolvieren Sie einen Lauf auf einer 400m Bahn, bei dem die in zwölf Minuten maximal zurückgelegte Strecke gemessen wird.

5. Spiroergometrie und Laktatstufentest (jeweils Start und Ende)

Dieser Test wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sportwissenschaft, CAU Kiel, Prof. Dr. med. Burkhard Weisser durchgeführt. Für die Laktatleistungsdiagnostik und die Spiroergometrie laufen die Probanden auf einem Laufband. Das Lauftempo wird in Stufen mit einer Dauer von 3 Minuten gesteigert. Die Einstiegsstufe wird so gewählt, dass in 4-7 Stufen eine Ausbelastung erfolgen kann. Die Steigerung der Geschwindigkeit erfolgt üblicherweise in Schritten von 1 km/h. Während der Stufen werden Herzfrequenz und alle üblichen Parameter der Spiroergometrie (Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, VO₂, VCO₂ sowie abgeleitete Parameter wie

respiratorischer Quotient, Sauerstoffpuls und Atemäquivalent) gemessen. Um mehrere Sportler parallel zu untersuchen und um möglichst reale Bedingungen zu genießen, wird ein Laktat-Feldtest auf einer definierten Laufstrecke und/oder Geschwindigkeit durchgeführt. Am Ende der Tests wird der Blutdruck gemessen und ein Tropfen Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen. Es gelten die üblichen Abbruchkriterien.

Wie werden die Blutproben und Daten verwendet?

Die von Ihnen zur Verfügung gestellte Blutprobe und die Werte der PWV-Analyse werden ausschließlich für die Erforschung der Endothelfunktion und endothelspezifischer Erkrankungen sowie Interaktionen verwendet. Es soll eine Korrelation zwischen funktionellem Zustand der Glykokalyx und der PWV hergestellt werden.

Aus logistischen Gründen ist es uns nicht möglich, individuelle Eingrenzungen (z.B. Ausschluss bestimmter Forschung, Ausschluss der Weitergabe der Materialien an Dritte) vorzunehmen. Wenn Sie mit der beschriebenen Art und Dauer der Nutzung nicht in vollem Umfang einverstanden sind, sollten Sie Ihre Einwilligung nicht erteilen.

Die geplanten Arbeiten **dienen rein wissenschaftlichen und keinen kommerziellen Zwecken**. Die Untersuchungsergebnisse werden in Forschungsberichten zusammengefasst und in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht. Eine **Anonymisierung Ihrer Daten** hat aber zur Folge, dass Ihnen keine Auskunft über das einzelne Untersuchungsergebnis gegeben werden kann.

Welche Risiken sind mit Ihrer Spende verbunden?

Die Durchführung dieses Versuchs (inklusive der Blutabnahme) ist gesundheitlich völlig unbedenklich. Die Blutprobe wird **entsprechend den Bestimmungen des Datenschutzes völlig anonym** verarbeitet, mit anderen Worten **es kann keine Beziehung zu Ihrem Namen oder zu Ihrer Person erfolgen**.

Weitere Risiken

Bei jeder Erhebung, Speicherung und Übermittlung von Daten im Rahmen von Forschungsprojekten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, Sie zu identifizieren), insbesondere im Hinblick auf die Information zu Ihrer Erbsubstanz. Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können, insbesondere auch dann, wenn Sie selbst (z.B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen.

Welcher Nutzen ergibt sich für Sie persönlich?

Persönlich können Sie keinen unmittelbaren Nutzen für die eigene Gesundheit aus der Spende Ihres Bluts oder Ihrer Daten erwarten. Deren Auswertung dient ausschließlich Forschungszwecken und nicht dazu, Rückschlüsse auf Ihre Gesundheit zu ziehen.

Medizinisch-wissenschaftliche Forschungsvorhaben zielen auf eine Verbesserung unseres Verständnisses der Krankheitsentstehung und der Diagnosestellung und auf dieser Basis auf die Entwicklung von verbesserten Behandlungsansätzen.

Wer hat Zugang zu Ihrem Blut und Ihren Daten und wie werden sie geschützt?

Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift etc.) werden unverzüglich nach Gewinnung der Blutprobe und der PWV-Analyse vernichtet und die Probe anonymisiert.

Eine Weitergabe der Ihre Person identifizierenden Daten an Forscher oder andere unberechtigte Dritte, etwa Versicherungsunternehmen oder Arbeitgeber, erfolgt nicht.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgen ausschließlich anonymisiert, also in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt. Das gilt insbesondere auch für genetische Informationen. Möglich ist allerdings eine Aufnahme genetischer Informationen in besonders geschützte wissenschaftliche Datenbanken, die für die Allgemeinheit nicht zugänglich sind.

Wir müssen Sie darauf hinweisen, dass trotz Anonymisierung eine spätere Zuordnung zu einer Person formal nicht völlig ausgeschlossen werden kann, jedoch kann eine erneute Zuordnung nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft vorgenommen werden.

Was beinhaltet Ihr Widerrufsrecht?

Sie können Ihre Einwilligung zur Verwendung Ihrer Blutprobe und Daten bis zum Zeitpunkt der Anonymisierung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen.

Im Falle des Widerrufs wird die Blutprobe vernichtet und die Daten gelöscht. Eine Datenlöschung kann allerdings nur erfolgen, soweit dies mit zumutbarem technischem Aufwand möglich ist. Zudem können Daten aus bereits durchgeführten Analysen nicht mehr entfernt werden.

Für die Beantwortung weiterer Fragen stehen Ihnen die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unseres Institutes gern zur Verfügung.

Universität zu Lübeck
Institut für Physiologie
Direktorin: Prof. Dr. Kristina Kusche-Vihrog
Ratzeburger Allee 160
D-23562 Lübeck
Tel: 0451-3101 7300
Email: kristina.kuschevihrog@uni-luebeck.de

7.5 Einwilligungserklärung

Version 1; 13.08.2019



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Anlage 3
Einwilligungserklärung

Studientitel: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit und funktionellem Zustand der endothelialen Glykokalyx

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck

Einwilligungserklärung

Proband*in:

Geb.-Datum:

Ich bin durch die/den Ärztin/Arzt

Frau/Herr Dr.

über Wesen, Zielsetzung und Ablauf, Bedeutung und Tragweite der Nutzung meines Blutes für die Gefäß-Forschung mündlich zur Fragestellung der „Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit und funktionellem Zustand der endothelialen Glykokalyx“ aufgeklärt worden, und habe darüber hinaus ein schriftliches Merkblatt zur Patienteninformation (Aufklärungsbogen) erhalten, gelesen und verstanden. Ich bin mit der anonymen Nutzung meiner Blutprobe und Werte der Pulswellengeschwindigkeitsmessung für die geplanten wissenschaftlichen Untersuchungen einverstanden. Meine Einwilligung erfolgt auf rein freiwilliger Basis und kann jederzeit bis zur Übergabe der Blutprobe von mir widerrufen werden.

Lübeck, den

.....
(Unterschrift Ärztin/Arzt)

.....
(Unterschrift des/der Patient/in)

7.6 Sporttauglichkeitserklärung



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck

Erklärung

Proband*in:

Geb.-Datum:

„Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx“

Eine Einschränkung der Sporttauglichkeit aus medizinischen Gründen ist bei mir nicht gegeben.

Mir ist bewusst, dass ich am Lauftraining auf eigene Gefahr teilnehme und dass kein

Versicherungsschutz besteht

Lübeck, den

.....

(Unterschrift des/der Proband/in)

7.7 Hygienekonzept



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck

Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx

Liebe Proband*innen,

Wir bitten um Kenntnisnahme und strikter Befolgung folgender Punkte im

Rahmen unseres **Hygienekonzepts**:

- ✓ Sie werden einzeln am Eingang von Haus 61 abgeholt
- ✓ Beim Betreten des Gebäudes 61 und während der Untersuchung, ist eine MNB zu tragen und ein Mindestabstand von 1,5 m einzuhalten
- ✓ Sie müssen im Vorfeld unterschreiben, dass sie keinerlei Krankheitssymptome haben und auch keinen Kontakt mit Menschen mit Krankheitssymptome hatten
- ✓ Sie werden im Vorfeld darauf hingewiesen, dass sie den Campus zügig betreten und wieder verlassen sollen
- ✓ Sie bekommen vor Beginn der Untersuchungen eine Einweisung in die Hygieneregeln, die auch in den Räumen aushängen
- ✓ Die Untersuchung wird einzeln mit den Proband*innen durchgeführt, so dass es zu keinem Kontakt zwischen den Teilnehmern kommen kann (Einbestellung im 60 min Takt)
- ✓ Nach jeder Untersuchung werden die Geräte desinfiziert
- ✓ Nach spätestens 90 Minuten ist die Untersuchung abgeschlossen. Die Räume müssen durchlüftet werden, Geräte desinfiziert und alle Proband*innen verlassen den Hochschulbereich
- ✓ Die Untersuchungsräume haben eine Größe von 30 m², so dass der Mindestabstand zwischen Proband*in und Untersucher*in leicht eingehalten werden kann.
- ✓ Im Flurbereich (Haus 61) ist ein Rundweg etabliert, um den Bereich für betretende und verlassende Personen zu trennen
- ✓ Namenslisten werden mit Anwesenheitszeiten geführt und datenschutzrechtlich behandelt

7.8 Selbstauskunft zur Gefährdungsbeurteilung eines Infektionsrisikos



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Selbstauskunft zur Gefährdungsbeurteilung eines Infektionsrisikos

Angabe Ihrer Personalien

Vorname Name

Straße Hausnummer

PLZ Ort

Mobilnummer

Im Zuge der COVID-19-Pandemie sind Sie als Teilnehmerin bzw. Teilnehmer einer Veranstaltung an der UZL verpflichtet, die nachfolgende Selbstauskunft zu erteilen. Falls erforderlich, wird das zuständige Gesundheitsamt Maßnahmen ergreifen. Sie sind verpflichtet die nachfolgenden Fragen wahrheitsgemäß zu beantworten:

Ja	Nein	
☐	☐	Haben Sie akute Erkältungssymptome, wie Fieber, starken Husten/Halsschmerzen, Atemnot, Kurzatmigkeit, Muskel-/Gelenkschmerzen?
☐	☐	Leben Sie in häuslicher Gemeinschaft mit einer Corona-infizierten Person (bestätigter COVID-19-Fall)?
☐	☐	Hatten Sie innerhalb der letzten 14 Tage persönlichen Kontakt mit einer Corona-infizierten Person (bestätigter COVID-19-Fall)?
☐	☐	Haben Sie sich innerhalb der letzten 14 Tage in einem Corona-Risikogebiet gemäß RKI aufgehalten?
		Ich war von _____ bis _____ in _____

Ort, Datum

Uhrzeit (von – bis)

Unterschrift

Bitte halten Sie Ihren Personalausweis oder ein anderes amtliches Ausweisdokument bereit.

Erklärung zum Datenschutz:

Die obigen Angaben werden lediglich zum Zweck der Gefährdungsbeurteilung im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie erhoben. Eine elektronische Speicherung der Daten erfolgt nicht. Die Selbstauskunft wird vernichtet, sobald sie nicht mehr benötigt wird.

Version: 2020_01

7.9 Fragebogen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Fragebogen

Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562

Lübeck

Studie zur Korrelation einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit und dem funktionellen Zustand der endothelialen Glykokalyx

Liebe Probanden und Probandinnen,

Im Folgenden werden einige Parameter, die Einfluss auf die Gefäßgesundheit haben können, abgefragt. Wir bitten Sie diese möglichst genau zu beantworten.

1. **Probanden/innen- Nummer:** _____
2. **Alter:** _____
3. **Geschlecht:** _____
4. **Wie hoch würden Sie ihren täglichen Salzkonsum einschätzen? (Skala 1-5)**

1

2

3

4

5

niedrig_____hoch
5. **Wie viele Stunden Sport betreiben Sie gegenwärtig pro Woche: _____h**
 - ☐ Falls sportlich inaktiv, seit wie vielen Jahren: _____
 - ☐ Falls sportlich aktiv, welche Sportart: _____
6. **Ist Ihnen Ihr normaler Blutdruck in Ruhe bekannt? (falls zutreffend bitte angeben)**
 - ☐ Nein
 - ☐ Ja: _____
7. **Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche?**
 - ☐ Nein
 - ☐ Ja: _____

Abschnitt für die weiblichen Teilnehmer der Studie:

Folgende Fragen sind freiwillig zu beantworten, können uns jedoch wichtige Information bezüglich des Gefäßstatus liefern, da dieser von den normalen Schwankungen weiblicher Hormone beeinflusst wird. Hierbei sei noch einmal betont, dass alle Angabe anonymisiert werden.

1. **Werden gegenwärtig Verhütungsmittel benutzt, wenn ja welche? (z.B. welche Pille, Spirale, Pflaster Implantat usw.)**
 - ☐ Nein
 - ☐ Ja: _____
2. **Wann erfolgte Ihre letzte Regelblutung: _____**
3. **Werden derzeit Hormone eingenommen, wenn ja welche?**
 - ☐ Nein

Liegen besondere Ernährungformen vor?

- ☐ Nein
- ☐ Wenn Ja welche: _____

Größe: _____

Gewicht: _____

Gemessener Blutdruck: _____

Gemessener ABI:

Rechts: _____

Links: _____

Gemessene PWV:

Rechts: _____

Links: _____

7.10 Rahmentrainingsplan-Legende

EL	Einlaufen
AL	Auslaufen
Gym	Gymnastik/Dehnen/Mobility
STL	Steigerungsläufe
Koo	Koordination/Laufstiltraining
DL	Dauerlauf
TL	Tempoläufe
TDL	Tempodauerlauf
gest.	gesteigert
HR	Herzfrequenz
P	Pause (Stehen/Gehen)
TP	Trabpause (locker joggen)

7.11 Rahmentrainingsplan

Trainingsplan: 10 Wochen Lauftraining im Rahmen der Gefäßgesundheit-Studie										2020
	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So			
07.09.-13.09.	30min DL			10min EL						
bei <2mmol/L				10x 1min on / 1min off						
Einstiegswoche										
Z1= 50	30			20						
Z2										
Z3= 10				10						
Gesamt-Bel.:										
60										
14.09.-20.09.	30min DL			10min EL						
bei <2mmol/L				12x 1min on / 1min off						
Belastung 1										
Z1= 52	30			22						
Z2										
Z3= 12				12						
Gesamt-Bel.:										
64										
21.09.-27.09.	35min DL			10min EL						
				12x 90sek on / 60sek off						
Belastung 2										
Z1= 57	35			22						
Z2										
Z3= 18				18						
Gesamt-Bel.:										
75										

8. Danksagung

Besonderem Dank bin ich meiner Promotionsbetreuerin Prof. Dr. Kristina Kusche-Vihrog verpflichtet, die mir viele Freiheiten in der Studiengestaltung ließ, getrieben von unbegrenztem Idealismus keine Arbeit scheute mir die notwendige Infrastruktur zur Durchführung zu schaffen und jederzeit mit Rat zur Seite stand. Gleiches gilt für meinen guten Freund und Kollegen Simon Bäcker, der mit seiner Unterstützung in Akquise und Durchführung die Studie erst möglich gemacht. Darüber hinaus gilt es meinen Eltern zu danken, die mir den Freiraum gaben das umfangreiche Projekt umzusetzen und mich stets darin bestärkt haben meiner Passion nachzugehen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Lars Christian Schwalm

Geburtsdatum 17.05.1997

Geburtsort: Leer (Ostfriesland)

Staatsangehörigkeit: Deutsch



Ausbildung

Schulausbildung

Aug. 2003 - Juli 2007 Grundschule Holtermoor

Aug. 2007 - Juli 2015 Gymnasium Rhauderfehn

Abitur Juli 2015

Freiwilligendienst

2015/16 FSJ Sport (inkl. Erwerb der Trainerlizenz C)

Hochschulstudium

2016 Beginn Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

2018 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung/ Physikum (M1)

2021 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

Zeitraum der Dissertation

Februar - Mai 2020: Ideenentwicklung, Planung und Ethikratantrag

Juli 2020: Ethikratbewilligung

Juli – August 2020: Probandenakquise

September – November 2020: Untersuchungen und sportliche Intervention

Dezember 2020: Beginn der Datenauswertung und Niederschrift

Dezember 2021: Fertigstellung der Niederschrift

Außerstudentische Tätigkeiten im Kontext Sportwissenschaften/-medizin

Leistungssportlicher Langstreckenläufer

-PB: 10Km: 30:22 Min, HM: 65:45 Min, Marathon: 2:18:17

-2018 Deutscher Meister 10Km Straße U23 Team

Selbstständiger Trainer und Referent im Bereich Ausdauer-Coaching

Referententätigkeiten an der Akademie Dampsoft (Eckernförde) im Rahmen der Sportmedizin–Zusatzweiterbildung für Ärzte in Zusammenarbeit mit dem Schleswig-Holsteinischen Sportärztebund

Publikation und Ehrung

- Schwalm et al., Effects of improved cardiovascular performance on vascular function – a pilot study., German Journal of sports medicine, 2022;73:241-250. Doi:10.5960/dzsm.2022.547
- Preisträger des Förderpreises der deutschen Hochdruckliga e.V. DHL für Sport und nicht-medikamentöse Therapie bei Bluthochdruck 2022, dotiert mit 1.200€