

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung V, Sportmedizin

(Schwerpunkt: Leistungsmedizin, spezielle Prävention,  
spezielle Rehabilitation)

**Biomarker für Trainingseffekte von Proband/-innen mit  
Multimorbidität während eines 24-wöchigen  
Trainingsprogramms**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Bankamp, geb. Rolf, Rebecca**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. B. Munz

2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Klingel

Tag der Disputation: 20.02.2025

*Ich widme diese Doktorarbeit meiner lieben Familie  
und meinem Ehemann und besten Freund Lukas.  
Ohne euch wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie vollendet worden.  
Danke!*

Inhaltsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	16
1 Einleitung	18
1.1 Zivilisationskrankheiten	18
1.1.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen	19
1.1.2 Diabetes mellitus	20
1.1.3 Metabolisches Syndrom: ‚Wohlstandssyndrom‘	23
1.1.4 Arthrose	24
1.2 Multimorbidität	27
1.3 Sport als multimodale Therapie	28
1.4 Parameter zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit	29
1.4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2max}$ )	29
1.4.2 Peak Power Output	29
1.5 Biomarker	30
1.5.1 Biomarker: Definition und Verwendung	30
1.5.2 Metabolomik	30
1.5.3 In dieser Arbeit analysierte Biomarkerklassen	31
1.6 Zielsetzung und Forschungsfragen	44
2 Material und Methoden	44
2.1 Material	44
2.1.1 Chemikalien	44
2.1.2 Primer	45
2.1.3 Kits	46
2.1.4 Geräte	46
2.1.5 Verbrauchsmaterial	46
2.1.6 Computerprogramme	47
2.2 Methoden	47
2.2.1 Ethische Grundlagen	47
2.2.2 Studiendesign	47

2.2.3	Proband/-innenkollektiv _____	54
2.2.4	Blutentnahme und -verarbeitung _____	56
2.2.5	Hochdurchsatz-Transkriptomsequenzierung (RNA-Seq) _____	57
2.2.6	miR-Auswahlkriterien _____	58
2.2.7	RNA-Aufreinigung _____	58
2.2.8	Reverse Transkription _____	58
2.2.9	Quantitative Real Time-PCR (qPCR) _____	59
2.2.10	Analyse der Konzentrationen von Adipokinen und Arthrose-Markern	63
2.2.11	Aminosäure- und Acylcarnitin-Analysen mittels Trockenblutkarten	64
2.2.12	Statistische Auswertung _____	68
3	Ergebnisse _____	69
3.1	RNA-Seq _____	69
3.2	Quantitative <i>Real-Time</i> -PCR _____	73
3.2.1	Referenzgenanalyse _____	73
3.2.2	miR-Basalkonzentration nach Normalisierung anhand von Housekeeping-Genen _____	73
3.2.3	miRs als Prädiktiv-Marker: Korrelationen zwischen miR-Basalkonzentrationen und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm _____	74
3.2.4	miRs als Marker zur Simultanüberwachung der Trainingsanpassung (‘Monitoring-Marker’): Korrelationen zwischen log <sub>2</sub> -fold change und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm	109
3.3	Adipokin- und Arthrose-Marker-Analyse _____	138
3.3.1	Adipokin- und Arthrose-Marker – Vergleiche über die Zeit in den verschiedenen Erkrankungskohorten _____	138
3.3.2	Individuelle Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentrationen im Verlauf der 24-wöchigen Multipill-Exercise-Trainingsintervention _____	155
3.3.3	Adipokin- und Arthrose-Marker als Prädiktiv-Marker: Korrelationen zwischen miR-Basalkonzentration und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm _____	162
3.4	Trockenblutkarten-Analyse _____	177

3.4.1	Individuelle Verläufe der Aminosäure- und Acylcarnitin-Konzentrationen vor sowie nach zwölf und 24 Wochen Trainingsprogramm	177
3.4.2	Aminosäuren und Acylcarnitine als Prädiktiv-Marker: Korrelationen zwischen Aminosäure- und Acylcarnitin-Basalkonzentrationen und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm	185
3.4.3	Individuelle Verläufe der Aminosäure- und Acylcarnitin-Konzentrationen vor und nach sportlicher Belastung zum Zeitpunkt t2_	193
3.4.4	Korrelationen zwischen durch Sport beeinflussbare klinische Parameter und Aminosäure- und Acylcarnitin-Mobilisierung nach akuter körperlicher Belastung	200
4	Diskussion	201
4.1	miRs als Biomarker für Trainingseffekte	202
4.1.1	Methodische Aspekte	202
4.1.2	miRs als Prädiktiv- und Monitoring-Marker im Kontext von Trainingsinterventionen	202
4.2	Adipokine als Biomarker für Trainingseffekte	208
4.2.1	Leptin	208
4.2.2	Resistin	210
4.2.3	Adiponektin	212
4.3	Arthrose-Marker als Biomarker für Trainingseffekte	214
4.3.1	COMP	214
4.3.2	CTX-II	216
4.4	Metabolitenmuster aus Aminosäuren, Carnitin und Acylcarnitine als Biomarker für Trainingseffekte	217
4.4.1	Aminosäuren	217
4.4.2	Carnitin und Acylcarnitine	219
4.5	Limitationen der Studie	222
4.6	Ausblick für weitere Studien	222
5	Zusammenfassung	223
6	Erklärung zum Eigenanteil	240
7	Liste der Veröffentlichungen	241
	Danksagung	241

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verwendete Chemikalien mit Herstellerangaben .....	44
Tabelle 2	Verwendete PCR-Primer mit Herstellerangaben .....	45
Tabelle 3	Verwendete Komplett-Sets mit Herstellerangaben .....	46
Tabelle 4	Verwendete Geräte mit Herstellerangaben.....	46
Tabelle 5	Verwendete Verbrauchsmaterialien mit Herstellerangaben.....	46
Tabelle 6	Verwendete Computerprogramme mit Herstellerangaben.....	47
Tabelle 7	Biomarker und Analysemethoden.....	50
Tabelle 8	Trainingseffekte nach zwölf Wochen Trainingsprogramm; untersuchte klinische Parameter.....	50
Tabelle 9	Übersicht über die Subprojekte dieser Arbeit .....	51
Tabelle 10	Spezifische Krankheitskohorten.....	53
Tabelle 11	Einschlusskriterien Die Proband/-innen mussten mindestens zwei der folgenden Erkrankungen aufweisen. ....	54
Tabelle 12	Demografische Daten des in dieser Dissertation behandelten Proband/-innenkollektivs .....	55
Tabelle 13	Proband/-innenkohorte der RNA-Seq-Analyse (n = 6).....	56
Tabelle 14	Probenanzahl pro <i>Screening</i> zeitpunkt.....	56
Tabelle 15	Labordiagnostik und bestimmte Parameter .....	57
Tabelle 16	Zusammenfassung des Standardansatzes für die reverse Transkription.....	59
Tabelle 17	Übersicht über die Bestandteile des Gesamtreaktionsvolumens der quantitativen <i>Real-Time</i> -PCR.....	60
Tabelle 18	Temperaturdurchlauf des Thermocyclers für die qPCR.....	61
Tabelle 19	Verwendete Analytikmethoden des NMIs .....	64
Tabelle 20	Probeneinteilung und -anzahl pro <i>Screening</i> zeitpunkt (t0, t1, t2 vor/nach Belastung) .....	64
Tabelle 21	Übersicht über die im Screening-Labor Hannover angewandten Methoden .....	66
Tabelle 22	Analysierte Aminosäuren.....	66

Tabelle 23 Analyisierte Acylcarnitine.....	67
Tabelle 24 Übersicht über die Acylcarnitinlängen.....	68
Tabelle 25 Statistische Tests und Voraussetzungen.....	68
Tabelle 26 Spearman-Korrelation der miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention der für die <i>RNA-Seq</i> -Analyse ausgewählten Proband/-innen ( $n = 6$ ).....	71
Tabelle 27 Relative miR-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0 .....	73
Tabelle 28 $\Delta$ Klinische Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention ...	74
Tabelle 29 Spearman-Korrelation der miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention bei allen Proband/-innen ( $n = 20$ ).....	76
Tabelle 30 Spearman-Korrelation der miR-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention der Kohorte mit Adipositas ( $n = 16$ ).....	81
Tabelle 31 Spearman-Korrelation von miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention der Diabetes(risiko)kohorte ( $n = 15$ ).....	87
Tabelle 32 Spearman-Korrelation von miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Hypertoniekohorte ( $n = 14$ ).....	92
Tabelle 33 Spearman-Korrelation miR-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Arthrose-Kohorte ( $n = 9$ ).....	96
Tabelle 34 Spearman-Korrelation von miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit der höchsten Multimorbidität ( $n = 6$ )	101
Tabelle 35 Durchschnittliche logarithmierte <i>fold changes</i> der untersuchten miRs nach zwölf Wochen Trainingsprogramm .....	109
Tabelle 36 Spearman-Korrelation zwischen miR- <i>fold change</i> ( $\log_2$ ) mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention bei allen Proband/-innen ( $n = 20$ ).....	111

Tabelle 37 Spearman-Korrelation zwischen miR- <i>fold change</i> (log <sub>2</sub> ) und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention der Kohorte mit Adipositas ( <i>n</i> = 14) .....	116
Tabelle 38 Spearman-Korrelation zwischen miR- <i>fold change</i> (log <sub>2</sub> ) mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Diabetes(risiko)kohorte ( <i>n</i> = 15) .....	120
Tabelle 39 Spearman-Korrelation zwischen miR- <i>fold change</i> (log <sub>2</sub> ) und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Hypertoniekohorte ( <i>n</i> = 14) .....	125
Tabelle 40 Spearman-Korrelation zwischen miR- <i>fold change</i> (log <sub>2</sub> ) und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Arthrose-Kohorte ( <i>n</i> = 9) .....	129
Tabelle 41 Spearman-Korrelation zwischen miR- <i>fold change</i> (log <sub>2</sub> ) und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der stark multimorbiden Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad ( <i>n</i> = 6) .....	134
Tabelle 42 Adipokin- sowie Arthrose-Marker-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t <sub>0</sub> , Konzentration nach zwölf Wochen Trainingsintervention (t <sub>1</sub> ) und nach 24 Wochen Trainingsintervention (t <sub>2</sub> ).....	139
Tabelle 43 Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t <sub>0</sub> mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention bei allen Proband/-innen .....	163
Tabelle 44 Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t <sub>0</sub> mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Adipositas .....	166
Tabelle 45 Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t <sub>0</sub> mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Diabetes ( <i>n</i> = 1) und erhöhtem Risiko für Diabetes ( <i>n</i> = 14).....	170
Tabelle 46 Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t <sub>0</sub> mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Hypertonie.....	171

Tabelle 47 Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Arthrose .....	173
Tabelle 48 Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad .....	175
Tabelle 49 Aminosäure- sowie Acylcarnitin-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0, Konzentration nach zwölf Wochen Trainingsintervention (t1) und nach 24 Wochen Trainingsintervention (t2).....	178
Tabelle 50 Korrelation zwischen den Basalkonzentrationen der untersuchten Aminosäuren und Acylcarnitinen mit der Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention ( $\Delta$ ) .....	186
Tabelle 51 Aminosäure- und Acylcarnitinkonzentrationen ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor und nach Belastung sowie Mobilisierung ( $\Delta$ ) der Aminosäuren und Acylcarnitine zum Messzeitpunkt t2 .....	193
Tabelle 52 Spearman-Korrelation zwischen der Aminosäure- und Acylcarnitin-Mobilisierung während akuter körperlicher Belastung ( $\Delta$ ) zum Zeitpunkt t2 und den erreichten $\Delta\dot{V}O_{2\text{max}}$ - und $\Delta\text{PPO}$ -Werten sowie der Änderung des BMI nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	201

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klinische Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms [38]. ..	23
Abbildung 2 Der/Die multimorbide Patient/-in.....	27
Abbildung 3 Fettsäuretransport im Mitochondrium .....	41
Abbildung 4 Labortechnische Analyse der Trockenblutkarten [185].....	44
Abbildung 5 Vereinfachtes Studienflussdiagramm der MultiPill-Exercise Pilotstudie [186].....	49
Abbildung 6: Housekeeping-Gen-Stabilität.....	73
Abbildung 7 Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und $\dot{V}O_{2\text{max}}$ -Veränderung (alle Proband/-innen) .....	78

Abbildung 8 Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und LDL-Veränderung (alle Proband/-innen) .....	79
Abbildung 9 Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und BMI-Veränderung (alle Proband/-innen) .....	79
Abbildung 10 Korrelation zwischen miR-486-5p Basalkonzentration und Triglycerid-Veränderung (alle Proband/-innen).....	80
Abbildung 11 Korrelation zwischen miR-223-3p Basalkonzentration und $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Adipositas Kohorte).....	83
Abbildung 12 Korrelation zwischen miR-486-5p Basalkonzentration und $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Adipositas Kohorte).....	84
Abbildung 13 Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und PPO-Veränderung (Adipositas Kohorte).....	85
Abbildung 14 Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und LDL-Veränderung (Adipositas Kohorte).....	85
Abbildung 15 Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und Fibrinogen-Veränderung (Adipositas Kohorte).....	86
Abbildung 16 Korrelation zwischen miR-21-5p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Diabetes(risiko) Kohorte) .....	89
Abbildung 17 Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und HbA1c-Veränderung (Diabetes(risiko) Kohorte) .....	90
Abbildung 18 Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und Nüchtern-glucose-Veränderung (Diabetes(risiko) Kohorte) .....	90
Abbildung 19 Korrelation zwischen miR-223-3p Basalkonzentration und diastRR-Veränderung (Hypertonie Kohorte).....	94
Abbildung 20 Korrelation zwischen miR-223-3p Basalkonzentration und sysRR-Veränderung (Hypertonie Kohorte).....	95
Abbildung 21 Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und BMI-Veränderung (Arthrose-Kohorte).....	98
Abbildung 22 Korrelation zwischen miR-130b-3p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Arthrose-Kohorte).....	99
Abbildung 23 Korrelation zwischen miR-21-5p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Arthrose-Kohorte).....	100

Abbildung 24	Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) ....	103
Abbildung 25	Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	104
Abbildung 26	Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und IL6-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	105
Abbildung 27	Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und Fibrinogen-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) ..	105
Abbildung 28	Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und BMI-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	106
Abbildung 29	Korrelation zwischen miR-16-5p Basalkonzentration und Cholesterin-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .	107
Abbildung 30	Korrelation zwischen miR-486-5p Basalkonzentration und HbA1c-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	108
Abbildung 31	Korrelation zwischen miR-486-5p <i>fold change</i> und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (alle Proband/-innen) .....	113
Abbildung 32	Korrelation zwischen miR-486-5p <i>fold change</i> und PPO-Veränderung (alle Proband/-innen) .....	114
Abbildung 33	Korrelation zwischen miR-150a-5p <i>fold change</i> und diastRR- und sysRR-Veränderung (alle Proband/-innen) .....	115
Abbildung 34	Korrelation zwischen miR-21-5p <i>fold change</i> und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Adipositas Kohorte).....	118
Abbildung 35	Korrelation zwischen miR-210-3p <i>fold change</i> und LDL-Veränderung (Adipositas Kohorte).....	119
Abbildung 36	Korrelation zwischen miR-210-3p <i>fold change</i> und Cholesterin-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte) .....	122
Abbildung 37	Korrelation zwischen miR-210-3p <i>fold change</i> und LDL-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte) .....	123
Abbildung 38	Korrelation zwischen miR-150a-5p <i>fold change</i> und HbA1c-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte) .....	124
Abbildung 39	Korrelation zwischen miR-150a-5p <i>fold change</i> und diastRR- und sysRR-Veränderung (Hypertonie Kohorte) .....	127

Abbildung 40 Korrelation zwischen miR-103a-3p <i>fold change</i> und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Arthrose-Kohorte).....	131
Abbildung 41 Korrelation zwischen miR-130b-3p <i>fold change</i> und CRP-Veränderung (Arthrose-Kohorte).....	132
Abbildung 42 Korrelation zwischen miR-16-5p <i>fold change</i> und BMI-Veränderung (Arthrose-Kohorte).....	133
Abbildung 43 Korrelation zwischen miR-210-3p <i>fold change</i> und IL6-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	136
Abbildung 44 Korrelation zwischen miR-210-3p <i>fold change</i> und Cholesterin-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	137
Abbildung 45 Korrelation zwischen miR-16-5p <i>fold change</i> und HbA1c-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad) .....	138
Abbildung 46 Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).....	140
Abbildung 47 Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Adipositas (n = 12), erhöhtem Risiko für Adipositas (n = 4) und ohne Adipositas (n = 1) .....	141
Abbildung 48 Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit manifestem Diabetes (n = 1), hohem Risiko für Diabetes (n = 12) und ohne Diabetes (n = 4) .....	142
Abbildung 49 Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit zwei Einschlusskriterien (n = 5), drei Einschlusskriterien (n = 6) und vier Einschlusskriterien (n = 6).....	143
Abbildung 50 Resistin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).....	144
Abbildung 51 Resistin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Adipositas (n = 12), erhöhtem Risiko für Adipositas (n = 4) und ohne Adipositas (n = 1) .....	145
Abbildung 52 Resistin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit manifestem Diabetes (n = 1), hohem Risiko für Diabetes (n = 12) und ohne Diabetes oder Risikofaktoren (n = 4).....	146

Abbildung 53 Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit zwei Einschlusskriterien (n = 5), drei Einschlusskriterien (n = 6) und vier Einschlusskriterien (n = 6).....	147
Abbildung 54 Adiponektin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).....	148
Abbildung 55 Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Adipositas (n = 12), erhöhtem Risiko für Adipositas (n = 4) und ohne Adipositas (n = 1).....	149
Abbildung 56 Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit manifestem Diabetes (n = 1), hohem Risiko für Diabetes (n = 12) und ohne Diabetes oder Risikofaktoren (n = 4).....	150
Abbildung 57 Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit zwei Einschlusskriterien (n = 5), drei Einschlusskriterien (n = 6) und vier Einschlusskriterien (n = 6). ....	151
Abbildung 58 COMP-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).....	152
Abbildung 59 COMP-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Arthrose (n = 8), Risikofaktoren für Arthrose (n = 4) und ohne Arthrose oder Risikofaktoren (n = 5).....	153
Abbildung 60 CTX-II-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).....	154
Abbildung 61 CTX-II-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Arthrose (n = 8), Risikofaktoren für Arthrose (n = 4) und ohne Arthrose oder Risikofaktoren (n = 5).....	155
Abbildung 62 Individuelle Verläufe der Leptin-Konzentration zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2) .....	156
Abbildung 63 Individuelle Verläufe der Resistin-Konzentration zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2).....	158

Abbildung 64 Individuelle Verläufe der Adiponektin-Konzentration zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2).....	159
Abbildung 65 Individuelle COMP-Konzentrationsverläufe zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2) .....	160
Abbildung 66 Individuelle Adiponektin-Konzentrationsverläufe zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2).....	161
Abbildung 67 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Leptin und der $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung in der Analyse bei allen Proband/-innen [207] .....	164
Abbildung 68 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der PPO-Veränderung in der Analyse bei allen Proband/-innen .....	165
Abbildung 69 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der Cholesterin-Veränderung in der Analyse für alle Proband/-innen .....	165
Abbildung 70 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der Cholesterin-Veränderung in der Analyse der Adipositaskohorte .....	167
Abbildung 71 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der LDL-Veränderung in der Analyse der Adipositaskohorte .....	168
Abbildung 72 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der HDL-Veränderung in der Analyse der Adipositaskohorte.....	168
Abbildung 73 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung in der Analyse der Adipositaskohorte .....	169
Abbildung 74 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Leptin und der $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung in der Hypertoniekohorte .....	172
Abbildung 75 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der Veränderung des diastolischen Blutdrucks in der Hypertoniekohorte .....	173
Abbildung 76 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von CTX-II und der $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung in der Kohorte mit Arthrose.....	175
Abbildung 77 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der Veränderung der PPO in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad. ....	177

Abbildung 78 Individuelle Verläufe der Citrullin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	180
Abbildung 79 Individuelle Verläufe der Methionin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	180
Abbildung 80 Individuelle Verläufe der Phenylalanin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm. ....	181
Abbildung 81 Individuelle Verläufe der Tyrosin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	181
Abbildung 82 Individuelle Verläufe der Valin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	182
Abbildung 83 Individuelle Verläufe der Leucin/Isoleucin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	182
Abbildung 84 Individuelle Verläufe der Carnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	183
Abbildung 85 Individuelle Verläufe der Gesamtcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	183
Abbildung 86 Individuelle Verläufe der kurzkettigen Acylcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm.....	184
Abbildung 87 Individuelle Verläufe der mittellangkettige Acylcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm .....	184
Abbildung 88 Individuelle Verläufe der langkettige Acylcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm.....	185
Abbildung 89 Korrelation zwischen Basalkonzentration von Citrullin und der Veränderung der Nüchtern glukose-Konzentration .....	188
Abbildung 90 Korrelation zwischen Basalkonzentration von Tyrosin und der Veränderung des systolischen Blutdrucks.....	189
Abbildung 91 Korrelation zwischen Basalkonzentration des freien Carnitins und der Veränderung der CRP-Konzentration .....	190
Abbildung 92 Korrelation zwischen Basalkonzentration der mittellangkettigen Acylcarnitine und der Veränderung der Nüchtern glukose-Konzentration .....	190

Abbildung 93 Korrelation zwischen Basalkonzentration der kurzkettigen Acylcarnitine und der Veränderung der Cholesterin-Konzentration.....	191
Abbildung 94 Korrelation zwischen Basalkonzentration des freien Carnitins und der Veränderung des diastolischen Blutdrucks .....	192
Abbildung 95 Korrelation zwischen Basalkonzentration des Gesamtcarnitins und der Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks .....	192
Abbildung 96 Individuelle Citrullin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	195
Abbildung 97 Individuelle Methionin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	195
Abbildung 98 Individuelle Phenylalanin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	196
Abbildung 99 Individuelle Tyrosin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	196
Abbildung 100 Individuelle Valin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	197
Abbildung 101 Individuelle Leucin/Isoleucin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	197
Abbildung 102 Individuelle freie Carnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	198
Abbildung 103 Individuelle Gesamtcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung .....	198
Abbildung 104 Individuelle kurzkettige Acylcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung.....	199
Abbildung 105 Individuelle mittellangkettige Acylcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung.....	199
Abbildung 106 Individuelle langkettige Acylcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung.....	200

## Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BCAA	<i>Branched-chain amino acids</i>

BCKDH-Komplex	<i>Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex</i>
BMI	Body Mass Index
CACT	Carnitin-Acylcarnitin-Transporter
cDNA	komplementäre DNA
COMP	<i>Cartilage oligomeric matrix protein</i>
CPT I	Carnitin-Palmitoyltransferase I
CPT II	Carnitin-Palmitoyl-Transferase II
CRH	<i>Corticot-Releasing-Hormon</i>
CRP	C-reaktives Protein
CTX-II	Typ-II-Kollagen C-Telopeptid
DM	Diabetes mellitus
dsDNA	doppelsträngige DNA
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESI-MS/MS	Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie
FFA	<i>free fatty acids</i> , Freie Fettsäuren
GEOM	Geometrisches Mittel
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HFRuhe	Herzfrequenz in Ruhe
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
IL6	Interleukin 6
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
MCH	Melanin-konzentrierendes Hormon
MD	Median
miR	MicroRNA
mRNA	messengerRNA
MW	Mittelwert
NAFLD	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NMI	Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut

NPY	Neuropeptid Y
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPO	<i>Peak Power Output</i>
RNAseq	RNA-Sequenzierung
RRdiast	diastolischer Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
RT-qPCR	Quantitative Real Time-Polymerase-Kettenreaktion
SD	Standardabweichung
T1DM	Diabetes mellitus Typ I
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
TRH	Thyroid-Releasing-Hormon
VO <sub>2max</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organisation

## 1 Einleitung

### 1.1 Zivilisationskrankheiten

Zivilisationserkrankungen oder auch chronische nicht übertragbare Erkrankungen stellen die aktuell größte Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. 2016 berichtete die World Health Organisation (WHO), dass nicht übertragbare Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE), Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Übergewicht ursächlich für rund zwei Drittel der weltweiten Todesfälle sind [1]. In Deutschland gehören ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, chronische Atemwegserkrankungen, Krebs und Diabetes zu den zehn häufigsten Todesursachen [2]. Ungesunde Ernährung, Übergewicht, Bluthochdruck und Rauchen stellen dabei die bedeutendsten Risikofaktoren für diese Krankheiten und damit für vorzeitige Sterblichkeit in Deutschland dar [3].

## **1.1.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

### 1.1.1.1 Definition

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) umfassen eine Vielzahl von Krankheiten, die das Herz und die Blutgefäße betreffen. Zu den häufigsten zählen ischämische Herzkrankheiten wie die koronare Herzkrankheit (KHK), Bluthochdruck (Hypertonie), Herzklappenfehler, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) und Thrombosen. Diese Erkrankungen erhöhen das Risiko für schwerwiegende Folgeerkrankungen wie Schlaganfälle, Lungenembolien und Herzinfarkte erheblich. HKEs sind meist chronische Erkrankungen, die eine langfristige Behandlung erfordern. Obwohl viele dieser Krankheiten durch geeignete Therapieansätze gut kontrolliert werden können, sind sie in der Regel nicht vollständig heilbar. Durch frühzeitige Interventionen und Lebensstiländerungen kann jedoch das Fortschreiten vieler dieser Erkrankungen verlangsamt oder in einigen Fällen sogar gestoppt werden.

### 1.1.1.2 Epidemiologie

HKEs sind in Deutschland die häufigste Todesursache bei Frauen und Männern [2] und führen zu hohen finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem mit 56,7 Milliarden Euro im Jahr 2020 direkten Krankheitskosten. Dies macht ca. 13,1 % des gesamten Gesundheitskosten aus [4, 5]. Vor allem die KHK und Schlaganfälle spielen dabei die größte Rolle, insbesondere aufgrund der hohen Ausgaben für Medikamente und Krankenhausaufenthalten. Die bedeutendsten Risikofaktoren für HKEs stellen Rauchen, Adipositas, Bewegungsarmut, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes dar. Durch Fortschritte in der Entwicklung von Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen sowie Therapien [6] kann jedoch etwa seit den 80er Jahren ein stetiger Rückgang der Sterberaten beobachtet werden [2, 7, 8].

### 1.1.1.3 Sport und HKEs

Bewegungsförderung kann sowohl präventiv vor HKEs schützen als auch eine bereits bestehende HKE durch seine gefäßprotektive und blutdrucksenkende Wirkung positiv beeinflussen. Sport verstärkt den Vagotonus, was wiederum den

peripheren Baroreflex und die Herzgefäßregulation im zentralen Nervensystem (ZNS) verbessert. Dadurch wird die Herzfrequenz-Variabilität, also die Fähigkeit, die Herzrhythmusfrequenz zu verändern, positiv beeinflusst. Dies kann Bluthochdruck vorbeugen, da durch die erhaltene Gefäßflexibilität eine Versteifung der Gefäßwände verhindert wird [9]. Sport verringert zudem oxidativen Stress im Endothel durch die Aktivierung antioxidativer Mechanismen, beispielsweise durch eine verstärkte Expression von Genen, die für antioxidativ wirkende Enzyme kodieren [10]. Da oxidativer Stress Prozesse der Gefäßschädigung fördert, wirkt sportliche Aktivität anti-arteriosklerotisch [11]. Durch Bewegung erhöht sich darüber hinaus der Blutfluss. Die auf diese Weise entstehende Scherbeanspruchung der Gefäßwände stimuliert die Stickstoffmonoxid (NO)-Ausschüttung aus den Gefäßzellen. NO hat eine gefäßerweiternde Wirkung. Durch Sport kann mithin nachweislich der Gefäßdurchmesser erweitert werden, woraus eine verstärkte Gewebedurchblutung und Sauerstoffversorgung resultieren [12]. Unmittelbar nach sportlicher Aktivität sinkt der Blutdruck, was bei sportlich aktiven Menschen insgesamt niedrigere und stabilere Blutdrücke bewirkt. Regelmäßiger Sport senkt den Blutdruck sogar effektiver als blutdrucksenkende Medikamente [13]. Umgekehrt liegt eine Assoziation zwischen erhöhtem HKE-Risiko und -Mortalität mit verringerter sportlicher Aktivität vor [14].

### **1.1.2 Diabetes mellitus**

#### 1.1.2.1 Definition

Diabetes mellitus (DM) ist eine chronische Stoffwechselerkrankung. Sie ist charakterisiert durch chronische Hyperglykämien kombiniert mit einem gestörten Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel. Ursächlich ist eine verminderte bis fehlende Insulinsekretion oder eine schwache Sensitivität für Insulin [15].

#### 1.1.2.2 Ätiologie

Es können mehrere Diabetes-Typen unterschieden werden. Diabetes mellitus Typ I (T1DM) ist eine genetische Erkrankung des Immunsystems, die durch eine autoimmune Reaktion gegen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas und einen daraus resultierenden absoluten Insulinmangel charakterisiert ist. T1DM manifestiert

sich bereits im Kindes- und Jugendalter. T2DM ist mit einem relativen Insulinmangel assoziiert und tritt vor allem im Erwachsenenalter auf. Ursächlich für den relativen Insulinmangel kann zum einen eine verminderte Insulinwirkung/-sensitivität an den Körperzellen und zum anderen eine verminderte Insulinausschüttung aus der Bauchspeicheldrüse sein [16]. Diese Pathophysiologie kann genetisch und/oder lebensstilbedingt auftreten [17]. Insulinresistenz ist als erniedrigte Sensitivität für eine Insulin-vermittelte Bereitstellung von Glukose und Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion definiert [18]. Dadurch ist die Glukose- und Triglyceridaufnahme in den Muskel gestört, was zu hohen Konzentrationen von Glukose und Triglyceriden im Blut führt [19]. Insulinresistenz kommt nicht mehr nur bei älteren Menschen vor. Mittlerweile wird sie immer häufiger bei mittelalten Menschen mit Übergewicht und Bewegungsmangel beobachtet [20]. Die Insulinresistenz spielt eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des T2DM. Sie ist häufig assoziiert mit viszeralem Bauchfett, Glukoseintoleranz, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Endothelschäden und erhöhten Entzündungs-Markern [18].

#### 1.1.2.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von T2DM erhöht sich stetig auf der ganzen Welt, begleitet durch einen Prävalenz-Anstieg von Übergewicht. Schätzungsweise wird die Zahl an Menschen mit Diabetes bis 2030 auf bis zu 552 Millionen steigen [21]. Allein in Deutschland sind derzeit rund 6,5 Millionen Menschen an T1DM und T2DM erkrankt. DM repräsentiert damit den häufigsten nichtübertragbaren Krankheiten in Deutschland [22]. Etwa 1,3 Millionen dieser Patient/-innen wurden bisher nicht diagnostiziert [23]. In der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren ist etwa eine von fünf Personen an Diabetes erkrankt, wobei es kaum geschlechterspezifische Unterschiede gibt [22]. Die direkten Krankheitskosten lagen im Jahr 2020 bei rund 7,4 Milliarden Euro, was umgerechnet 1,7% aller Gesundheitskosten macht [24]. Der finanzielle Mehraufwand (Diabetes-Exzess-Kosten) lag vergleichsweise für Personen mit Diabetes zu Personen ohne Diabetes im Jahr 2009 bei rund 21 Milliarden Euro [25, 26]. Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung führen zu weiteren Kosten; zudem werden Begleiterkrankungen wie HKEs und

Nierenerkrankungen als wesentliche Begründungen für Arbeitsunfähigkeit bisher vermutlich eher noch unterschätzt [27].

#### 1.1.2.4 Klinik

Langfristig wirkt sich ein manifester T2DM negativ auf verschiedene Gewebe aus. Beispielsweise sind das Nervensystem (diabetische Polyneuropathie), die Netzhaut (diabetische Retinopathie) und die Niere (diabetische Nephropathie) besonders anfällig. Dementsprechend stellt T2DM den zweithäufigsten Grund für Erblindung [28] dar und lag bei einem Drittel der Dialysefälle im Jahr 2013 vor [29]. Zusätzlich erhöhen HKEs als häufige Nebenerkrankungen bei Menschen mit Diabetes das Mortalitätsrisiko [30]. Genetische Veranlagung, ungünstige Ernährungsweise, Bewegungsmangel und Übergewicht stellen die relevantesten Risikofaktoren für die Entstehung von T2DM dar. Nach den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft besteht ein manifester Diabetes bei Langzeitblutzuckerwerten (HbA1c) ab 6,5 % oder Nüchternblutzuckerwerten ab 7,0 mmol/l bzw. 126 mg/dl.

#### 1.1.2.5 Sport und Diabetes

Hyperglykämien schädigen Muskelzellen, was in einen Muskelabbau mündet [31]. Bewegung senkt das Risiko, an T2DM, verminderter Glukosetoleranz und Insulinresistenz zu erkranken [32]. Neben der präventiven Funktion kann Sport sich auch therapeutisch positiv auf Menschen mit einem manifestierten T2DM auswirken [33]. Es konnte bereits festgestellt werden, dass Patient/-innen mit T2DM innerhalb eines 20-wöchigen Trainingsprogramms nicht nur ihre maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2max}$ ) steigern, sondern auch den HbA1c-Wert deutlich senken konnten [34]. Bereits sieben Tage Aerobic-Training kann den Blutzucker stabilisieren und die Insulinsensitivität steigern, woraus eine gesteigerte Zuckeraufnahme aus dem Blut in das Gewebe resultiert [35]. Da jedoch die positiven Effekte nicht langlebig sind und innerhalb von 48–96 Stunden abflachen [36], muss für Diabetiker ein langfristiges strukturiertes Trainingsprogramm erfolgen.

### 1.1.3 Metabolisches Syndrom: ‚Wohlstandssyndrom‘

#### 1.1.3.1 Definition

Unter metabolischem Syndrom versteht man ein kardiovaskuläres Risiko-Cluster, das sich aus Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, stammbetonter Adipositas und weiteren Faktoren wie Dyslipidämie, Hypertonie und Glukoseintoleranzstörung bzw. T2DM zusammensetzt [37].

Risk Factors	Defining Level
Abdominal obesity, given as waist circumference <sup>a,b</sup>	
Men	>102 cm (>40 in)
Women	>88 cm (>35 in)
Triglycerides	≥150 mg/dL
HDL cholesterol	
Men	<40 mg/dL
Women	<50 mg/dL
Blood pressure	≥130/≥85 mm Hg
Fasting glucose	≥110 mg/dL

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein.

<sup>a</sup>Overweight and obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. However, the presence of abdominal obesity is more highly correlated with the metabolic risk factors than is an elevated BMI. Therefore, the simple measure of waist circumference is recommended to identify the body weight component of the metabolic syndrome.

<sup>b</sup>Some male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased, for example, 94 to 102 cm (37 to 39 in). Such patients may have a strong genetic contribution to insulin resistance. They should benefit from changes in life habits, similarly to men with categorical increases in waist circumference.

**Abbildung 1** Klinische Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms [38].

Die Verwendung der Grafik erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Harris Sherling, College of Medicine, Florida Atlantic University, basierend auf einer schriftlichen Zustimmung.

Der Begriff fiel zum ersten Mal 1977 im Rahmen einer Arbeit von Haller zu den Ursachen einer Hyperlipoproteinämie [39].

#### 1.1.3.2 Ätiologie

Etwa 20 % der deutschen Bevölkerung zwischen 18 und 99 Jahren sind an diesem Syndrom erkrankt [40, 41]. Mit dem Alter steigt die Prävalenz, sodass

zwischen 50 und 70 Jahren 40 % der deutschen Bevölkerung die Definitionskriterien eines metabolischen Syndroms erfüllen [41].

#### 1.1.3.3 Klinik

Das metabolische Syndrom stellt einen Vorläufer für zahlreiche chronische Erkrankungen dar, z. B. HKEs [42] T2DM, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und Adipositas-assoziierte Tumore [43]. Parallel zur weltweit steigenden Inzidenz des metabolischen Syndroms sind sowohl die körperliche Aktivität [44] als auch die kardiorespiratorische Fitness der Bevölkerung deutlich gesunken [45].

#### 1.1.3.4 *Low-grade inflammation*

Das metabolische Syndrom geht zumeist mit einer sogenannten *Low-grade inflammation* einher, die allgemein typisch für chronisch kranke Patient/-innen ist. Insbesondere Übergewicht fördert entzündliche Prozesse, hervorgerufen durch den ‚proinflammatorischen‘ Transkriptionsfaktor *Nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), der unter anderem durch hyperkalorische Ernährung, metabolische Stressreaktionen sowie proinflammatorische Zytokine aktiviert wird. NF- $\kappa$ B-Aktivierung, Übergewicht und Insulinresistenz korrelieren daher stark miteinander [43].

Ein Mangel an körperlicher Aktivität ist deutlich assoziiert mit der Entstehung des metabolischen Syndroms. Daher bleibt die Lebensstilveränderung durch Ernährung und Bewegung der führende Therapieansatz für diese Erkrankung [46].

### **1.1.4 Arthrose**

#### 1.1.4.1 Definition

Arthrose ist eine degenerative, nichtentzündliche Erkrankung des gesamten Gelenks. Insbesondere das Knorpelgewebe sklerosiert und wird abgebaut. Aufgrund seiner begrenzten Regenerationsfähigkeit kann bei fortschreitendem apoptotischen Zelltod Gewebe kaum erhalten werden [47]. Dies führt zu chronischen Schmerzen, verminderter Funktionalität und einer Reduktion der Lebensqualität bei betroffenen Patient/-innen [48]. Übermäßige Belastung, z. B.

durch bestimmte Berufe (Fliesenleger), Altern und Übergewicht, fördert die Entstehung von Arthrose [49].

#### 1.1.4.2 Epidemiologie

Weltweit gilt Arthrose als die häufigste Gelenkserkrankung erwachsener Menschen. In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz bei 20,3 % bei Personen zwischen 18 und 79 Jahren. Dies entspricht 12,4 Millionen Menschen [50]. Bei beiden Geschlechtern nimmt die Krankheitshäufigkeit zu. Frauen sind mit 22,3 % häufiger von Arthrose betroffen als Männer mit 18,1 % [50].

#### 1.1.4.3 Klinik

Am häufigsten sind Knie-, Hüft- und Schultergelenke betroffen [51, 52]. Arthrose trägt erheblich zum Verlust der Lebensqualität bei [53], da die Ursachen und Auswirkungen vielfältig und oftmals nur schwer zu beeinflussen sind. Risikofaktoren können multifaktoriell sein. So zählen Alter, das weibliche Geschlecht, Übergewicht, vorhergegangene Gelenkverletzungen, Genetik und Muskelschwäche zu den bedeutendsten Risikofaktoren [54]. In den frühen Phasen der Krankheitsentstehung klagen Patient/-innen häufig über einen sogenannten Anlaufschmerz, also Schmerzen bei Bewegungsbeginn, und über Schmerzen nach lang anhaltender Belastung. In den späteren Phasen können nächtliche Schmerzen hinzukommen. Die Diagnostik ist schwierig, da Laborwerte oft unauffällig sind und meist keine erhöhten Entzündungswerte oder Rheumafaktoren vorliegen. Deshalb stützt sich die Diagnostik hauptsächlich auf die Bildgebung, bei der charakteristische Gelenkspaltverschmälerungen, subchondrale Sklerose, Osteophyten und Geröllzysten gesehen werden können. Viele Patient/-innen, die über Gelenkschmerzen klagen, sind jedoch in der Bildgebung unauffällig. Andere wiederum zeigen in der Bildgebung ein arthrotisches Muster, haben allerdings keine Symptome. Mithin sind Diagnose und Verlaufskontrolle schwierig [55]. Hinzu kommt, dass Menschen mit Arthrose häufig eine Reihe weiterer Erkrankungen aufweisen, die mit Übergewicht assoziiert sind wie HKEs, Bluthochdruck und Diabetes [56]. Außerdem sind effektive Therapien limitiert. Die meisten pharmakologischen Strategien bestehen aus entzündungshemmenden Medikamenten, um Schmerzen zu

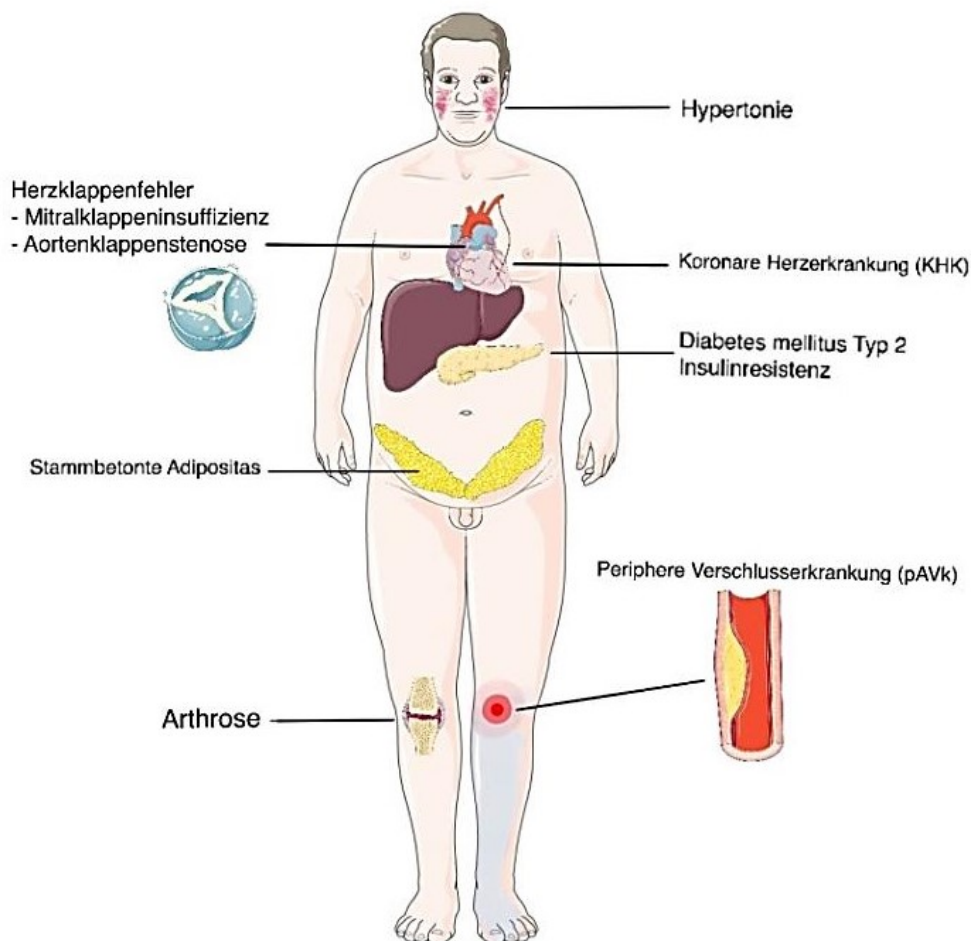
lindern. Nichtpharmakologische Strategien sind kognitive Verhaltenstherapien, transkutane elektrische Stimulation, Gewichtsreduktion und Sport [57].

#### 1.1.4.4 Sport und Arthrose

Menschen mit Arthrose erreichen oft kein ausreichendes Maß an körperlicher Bewegung [58]. Sportliche Aktivitäten wie Schwimmen, Radfahren und Wandern wirken sich indes positiv auf die Erkrankung aus [59] und werden deshalb auch von der ‚Osteoarthritis Research Society International‘ empfohlen [60, 61]. Entgegen der häufigen Sorge, die Arthrose durch Bewegung zu verschlimmern, konnte bereits belegt werden, dass Sport den Arthroseschmerz nicht verstärkt. In einer Studie vollzogen Proband/-innen mit Kniearthrose, die den eigenen Schmerz auf einer Skala von 0–10 subjektiv als >5 einschätzten, über einen Zeitraum von zwölf Wochen dreimal pro Woche Kraft- und Ausdauereinheiten. 63 % der Proband/-innen gaben am Ende der Studie verringerte Schmerzintensitäten (-2,9 +/- 2,3) und 27 % keine Veränderung an. Lediglich 10 % äußerten eine Schmerzverschlimmerung (+1,3 +/- 0,5) (12). Insbesondere muskelkräftigende Übungen, Ausdauer-, Balance-Training, Tai Chi und Yoga eignen sich zur Schmerzreduktion [62-66]. Aber auch einfaches Laufen ist nachweislich präventiv wertvoll, da es das Risiko für Gelenkersatzoperationen deutlich senkt [48].

Sport ist allerdings nicht nur schmerzlindernd, sondern wirkt sich ebenfalls verlangsamernd auf die Knorpeldegeneration und die Gelenksschädigung aus. Hohe Knorpelqualität korreliert mit körperlicher Aktivität bei Frauen mit Kniearthrose [67]. Zudem konnte festgestellt werden, dass durch Ausdauertraining die T-Zell-Aktivierung im Blut moduliert wird [68], was mit einem verminderten Entzündungsgeschehen einhergehen könnte. Schließlich führt eine Kräftigung der Skelettmuskulatur durch Sport zu einer Stabilisierung und Entlastung der Gelenke, was sich wiederum positiv auf die Gesamtsymptomatik auswirken kann [69].

## 1.2 Multimorbidität



**Abbildung 2** Der/Die multimorbide Patient/-in  
Menschen mit Multimorbidität besitzen mehr als zwei Grunderkrankungen und erleben dadurch einen Lebensqualitäts- und Funktionsverlust [70, 71] (Abbildung erstellt mittels ‚Smart Servier Medical Art‘)

Multimorbidität setzt sich aus zwei lateinischen Begriffen zusammen: Multus = ‚viel‘ und Morbus = ‚Krankheit‘. Obwohl Multimorbidität nicht einheitlich definiert ist, wird darunter im Allgemeinen das Auftreten mehrerer Erkrankungen bei einer Person verstanden [72, 73]. Häufig geht die Multimorbidität mit einer Verschlechterung von Körperfunktion und Fähigkeiten einher. Menschen mit einer Multimorbidität leiden unter starkem Leidensdruck aufgrund der Lebenseinschränkung [70, 71]. Sport kann diesen Leidensdruck vermindern, weshalb es relevant ist, die Bedeutung von Sport bei multimorbiden Menschen

zu betonen, darüber aufzuklären und die entsprechenden Effekte näher zu erforschen [74].

### **1.3 Sport als multimodale Therapie**

Sport verbessert nachweislich die Gesundheit, insbesondere senkt Bewegung das Risiko für Erkrankungen wie Diabetes [75], HKEs [76, 77] und Arthrose [78]. Mangelnde Bewegung ist darüber hinaus teilweise sogar ursächlich für multiple chronische Erkrankungen [79]. Unabhängig von der einzelnen Erkrankung, Geschlecht und Alter [80] können Sport und Bewegung z. T. effektiver als Medikamente wirken, da durch körperliche Aktivität eine Vielzahl an Genexpressionsmustern und Signalwegen parallel positiv beeinflusst wird. Körperliche Aktivität wird daher häufig auch als „Poly-“, oder „Multipill“ bezeichnet [81]. Dieses Konzept eröffnet einen neuen Blickwinkel auf Sport als Therapie neben seiner besser bekannten präventiven Funktion. Dies spielt eine große Rolle für Patient/-innen mit bereits manifestierten Grunderkrankungen. Auch hier kann Sport noch positiv therapeutisch wirksam sein. Patient/-innen mit einer oder mehreren Grunderkrankungen empfinden häufig Angst vor Bewegung und sind der Auffassung, dass Sport ihnen schaden könnte. Insbesondere einschneidende Ereignisse wie Herzinfarkte, Schlaganfälle oder Operationen können sich verunsichernd auf Patient/-innen auswirken, was die Angst vor körperlicher Aktivität fördern kann [82]. Oftmals wird dabei Medikamenten stärker vertraut, obwohl sie im Vergleich zu Sport mehr und stärkere Nebenwirkungen aufweisen und häufig nicht wirkungsvoller sind. So konnte nachgewiesen werden, dass Ausdauersportarten wie Laufen, Schwimmen oder Radfahren sich genauso effektiv auf eine Hypertonie auswirken wie eine medikamentöse Therapie [83]. Demzufolge ist es relevant, das Bewusstsein des entsprechenden Patient/-innenkollektivs für die positiven Auswirkungen von Bewegung zu stärken und motivierend einzuwirken. Gerade die Motivation kann hinsichtlich regelmäßiger Bewegung ein limitierender Faktor sein. Dagegen ist die Medikamenteneinnahme bequemer in den Alltag integrierbar und erhält daher häufig den Vorzug.

## **1.4 Parameter zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit**

Die Beurteilung körperlicher Leistung erfolgt durch verschiedene Parameter, die entscheidende Einblicke in die Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems und der muskulären Ausdauer bieten. Zu den zentralen Messgrößen zählen die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2max}$ ) und der Peak Power Output (PPO), die jeweils unterschiedliche Aspekte der aeroben und anaeroben Leistungsfähigkeit erfassen. Diese Parameter sind sowohl für die Evaluierung des Trainingszustands als auch für die Diagnose und Überwachung kardiopulmonaler Erkrankungen von großer Bedeutung.

### **1.4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2max}$ )**

Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2max}$ ) ist eine Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit während maximaler Belastung. Sie ist definiert als die maximale  $O_2$ -Menge, die pro Zeiteinheit aufgenommen werden kann. Die  $\dot{V}O_{2max}$  wird im Leistungssport und in der Sportmedizin häufig gemessen, um auf den Ausdauertrainingszustand rückzuschließen. Auch die Innere Medizin verwendet diesen Parameter, um Schweregrade kardiopulmonaler Erkrankungen einzuschätzen. Körperliches Training nimmt Einfluss auf die  $\dot{V}O_{2max}$ , beispielsweise *High-intensity-Ausdauertraining* [76]. Die  $\dot{V}O_{2max}$  kann entweder als absolute (in Litern pro Minute) oder relative (in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute) Größe angegeben werden, wobei die relative  $\dot{V}O_{2max}$  oft verwendet wird, um die Ausdauerleistungsfähigkeit im Verhältnis zum Körpergewicht zu bewerten.

### **1.4.2 Peak Power Output**

Der *Peak Power Output* (PPO) ist ebenfalls ein entscheidender Parameter im Bereich der kardiovaskulären Leistungsdiagnostik. Er entspricht der maximalen Leistung, die ein Individuum während eines kurzen, intensiven Belastungsintervalls erreichen kann. Die Bestimmung des PPO, auch als maximale Leistungsspitze bekannt, spielt eine zentrale Rolle bei der Beurteilung der aeroben Kapazität und Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems. Durch die präzise Messung des PPO können relevante Einblicke in die physiologischen Grenzen individueller Leistungsfähigkeit gewonnen werden –

sowohl bei Gesunden als auch bei Patient/-innen mit verschiedenen medizinischen Erkrankungen. Die Analyse des PPO ist zudem, wie die Bestimmung der  $\dot{V}O_{2\max}$  hilfreich bei der Planung und Steuerung von Trainingsprogrammen.

## **1.5 Biomarker**

### **1.5.1 Biomarker: Definition und Verwendung**

Biomarker sind messbare Parameter biologischer Prozesse. Sie können Hinweise auf normale oder pathologische Zustände geben, z. B. bei Erkrankungen oder medikamentösen Interventionen. Bei Biomarkern kann es sich z.B. um Zellen, Gene, Genprodukte wie Enzyme oder bestimmte Hormone oder niedermolekulare Substanzen handeln. Beispielsweise wird Laktat als gängiger Biomarker verwendet, um Muskelermüdung nachzuweisen und einzuordnen [84].

### **1.5.2 Metabolomik**

„Metabolismus“ basiert auf dem griechischen Wort „metabole“, was mit „Veränderung“ übersetzt werden kann. „Metabolismus“ beschreibt alle chemischen Reaktionen und molekularen Veränderungen in einem lebenden Organismus. Zu den bedeutendsten metabolischen Kern-Entdeckungen gehören die Glykolyse von Pasteur, Embden, Meyerhof und Parnas, die Entdeckung des Enzyms als biologischer Katalysator sowie die Aufklärung metabolischer Signalwege und der „biochemischen Genetik“ [85, 86]. „Metabolite“ sind Moleküle, die sich im lebenden Organismus verändern und reagieren können. Dabei wird zwischen endogenen und exogenen Metaboliten unterschieden. Exogene Metabolite müssen entweder von extern aufgenommen werden, z. B. über die Nahrung, oder sie werden von Mikroorganismen produziert, was z. B. im Darm stattfindet [87]. Die „Metabolomik“ ist die Wissenschaft, die sich mit dem Stoffwechsel von Zellen und Geweben sowie deren Wechselwirkungen beschäftigt, insbesondere anhand von Untersuchungen der Moleküle und Stoffe, die von einem lebenden Organismus produziert und aufgenommen werden.

Biomarker können sowohl prognostische als auch indikatorische Funktionen erfüllen. Dies kann von großem Vorteil sein, wenn etwa die Effektivität eines

Trainingsprogramms untersucht werden soll. Ein guter Biomarker ist außerdem einfach zu messen, z. B. im Blut, Abstrich oder Urin, zudem soll seine Bestimmung zeitlich sowie aufwandsbedingt effektiv und kostengünstig in den klinischen Alltag integrierbar sein. Ein aussagekräftiger Biomarker ist spezifisch auf bestimmte Prozesse zurückführbar und reagiert zuverlässig und schnell auf Veränderungen, z. B. akute körperliche Belastung. In Zusammenhang mit einem sportlichen Trainingsprogramm sollte der Biomarker unabhängig von Ernährung und psychischem Stress und damit spezifisch für sportassoziierte Veränderungen sein. Hierbei könnten aussagekräftige Biomarker behilflich sein, um den Patient/-innen schriftlich, gewissermaßen schwarz auf weiß, eine Entwicklung widerzuspiegeln und dadurch die Motivation und das Durchhaltevermögen zu stärken.

Im Rahmen eines Trainingsprogramms für multimorbide Proband/-innen wären aussagekräftige Biomarker zudem für das betreuende medizinische und therapeutische Personal von hoher Bedeutung, um frühzeitig individuell auf Entwicklungen während eines solchen Programms zu reagieren und diese interpretieren zu können. Biomarker könnten demzufolge gleichermaßen als Motivationsverstärkung sowie als hilfreiche Parameter zur Trainingssteuerung verwendet werden. Die multiplen Einsatzmöglichkeiten und das Potenzial von Biomarkern im klinischen Alltag erfordern die genaue Auseinandersetzung mit dieser Thematik und deren weitere Erforschung.

### **1.5.3 In dieser Arbeit analysierte Biomarkerklassen**

#### **1.5.3.1 miRs**

##### 1.5.3.1.1 Definition

MicroRNAs (miRs) sind kurze, einsträngige, nichtkodierende RNAs mit einer Länge von ca. 20–23 Nukleotiden, die viele biologische Prozesse regulieren. MiRs können durch Bindung der untranslatierten Regionen der messengerRNA (mRNA) deren Translation hemmen oder ein Transkript destabilisieren, sodass die Proteinbildung vermindert wird. Sie fungieren in dem Sinne als negative Translations-Regulatoren [88-92]. MiRs sind sowohl im zirkulierenden Blut als auch in zahlreichen weiteren Geweben zu finden [93]. Insbesondere im

Fettgewebe spielen miRs eine relevante Rolle bei der Differenzierung und Funktionstüchtigkeit vieler Zellen [94]. Die Nummerierung von miRNAs folgt einer systematischen Nomenklatur, die von der miRBase-Datenbank verwaltet wird. Jede miRNA wird mit dem Präfix "miR-" gefolgt von einer eindeutigen Nummer bezeichnet, die nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung vergeben wird (z.B. miR-1, miR-21). Wenn eine miRNA in verschiedenen Arten vorkommt, wird die Spezies durch ein dreibuchstabiges Präfix angezeigt (z.B. hsa-miR-21 für den Menschen, mmu-miR-21 für die Maus). Unterschiedliche, aber sehr ähnliche miRNA-Sequenzen erhalten zusätzliche Buchstaben oder Zahlen, wie "miR-21a" und "miR-21b". Die miRBase-Datenbank listet mittlerweile über 38.000 miRNAs, wobei diese Zahl stetig wächst, da ständig neue miRs in verschiedenen Organismen entdeckt werden. Diese miRNAs sind entscheidend für zahlreiche biologische Prozesse und ihre Fehlregulation ist mit vielen Krankheiten, einschließlich Krebs, verbunden. Zirkulierende miRs sind kleine nicht-kodierende RNA-Moleküle, die im Blutplasma nachweisbar sind und als potenzielle Biomarker für verschiedene physiologische und pathologische Zustände dienen. Gewebsassoziierte miRs hingegen sind in spezifischen Geweben oder Zellen lokalisiert und spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression in einem gewebespezifischen Kontext. Während zirkulierende miRs systemische Signale vermitteln und in die interzelluläre Kommunikation eingebunden sind, regulieren gewebsassoziierte miRs intrazelluläre Prozesse, die für die Gewebsstruktur und -funktion entscheidend sind.

#### 1.5.3.1.2 miRs und Zivilisationserkrankungen

Es existieren bereits einige Hinweise darauf, dass miRs als Biomarker verwendet werden können, auch bei Zivilisationserkrankungen. So konnten verschiedene differenziell exprimierte miRs gefunden werden, die mit Erkrankungen wie Krebs [95], Diabetes [91, 96, 97], Übergewicht [98] und KVEs [99] assoziiert sind.

#### 1.5.3.1.3 miRs und Sport

Mikro-RNAs (miRNAs) spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Genexpression und werden durch akutes aerobes Training und Ausdauertraining dynamisch moduliert [100]. Im Plasma zirkulierende miRs (ci-miRs) zeigen

unterschiedliche Reaktionsmuster auf körperliche Betätigung, einschließlich einer Hochregulierung nach akutem Training und veränderter Werte nach anhaltendem Training [101, 102]. In Muskeln angereicherte miR-486 nahm im Blutkreislauf sowohl nach akuter als auch nach chronischer Belastung deutlich ab, wobei die Veränderungen negativ mit der  $VO_{2max}$  korrelieren [103]. Langfristiges Training führt zudem zur Freisetzung von zirkulierenden Exosomen, die kardioprotektive miRs, insbesondere miR-342-5p, enthalten. Diese miR hemmt die Apoptose von Kardiomyozyten und fördert das Überleben von Mykardzellen nach Ischämieereignissen [104]. Diese durch Training induzierten Veränderungen in der miR-Expression tragen zur Verbesserung der metabolischen Kontrolle und der kardiovaskulären Gesundheit bei, was das Potenzial von miRNAs als therapeutische Ziele für Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen unterstreicht [105]. Zwar korrelieren einige ci-miRs mit Fitness- und Gesundheitsparametern, was auf mögliche kausale Mechanismen bei Trainingsanpassungen hindeutet, doch fehlt es noch an eindeutigen Beweisen für diese Mechanismen [106]. Zirkulierende miRNAs sind im Blutkreislauf stabil und können als Biomarker für systemische Veränderungen als Reaktion auf körperliche Betätigung dienen und möglicherweise Anpassungen vor den üblichen Bildgebungs- oder Labormethoden erkennen [100, 107]. Weitere Forschung ist erforderlich, um die spezifischen Rollen von ci-miRs bei physiologischen Anpassungen an körperliches Training und ihre potenziellen therapeutischen Anwendungen zu klären.

#### 1.5.3.2 Adipokine

Adipokine sind eine heterogene Gruppe von Signalmolekülen, die vom weißen Fettgewebe synthetisiert und ausgeschüttet werden. Sie nehmen Einfluss auf Inflammations- und metabolische Prozesse und werden selbst durch ein komplexes Netzwerk von Entzündungsvorgängen beeinflusst und reguliert [108]. Am bekanntesten sind Leptin, Adiponektin und Resistin. Multimorbide Patient/-innen zeigen häufig eine erhöhte Adipokin-Konzentration im Plasma [109, 110]. Insbesondere bei Diabetikern und adipösen Patient/-innen konnten erhöhte Adipokin-Konzentrationen festgestellt werden. Darüber hinaus korreliert die Adipokin-Konzentration mit dem Schweregrad einer Arthroseerkrankung [111].

Adipokine könnten also bedeutende Marker für das Krankheitsgeschehen und ggf. auch die Wirkung von Lebensstilinterventionen bei multimorbiden Patient/-innen sein.

#### 1.5.3.3 Leptin

Leptin ist ein Adipokin-Hormon, das wesentliche neuroendokrine und metabolische Funktionen übernimmt [112-114]. Zusammen mit Insulin steuert es z. B. die langfristige Regulation des Körpergewichts. Es wird im weißen Fettgewebe synthetisiert und wirkt an den Leptinrezeptoren im *Nucleus arcuatus*. Es wird zwischen zwei Wirkwegen unterschieden: Werden die Leptin- bzw. Insulin-Rezeptoren erregt, wird  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon ausgeschüttet, das die Neuronen im Sättigungszentrum aktiviert, das im ventromedialen Hypothalamus liegt. Die Transmitter des Sättigungszentrums, Oxytocin, Thyroid-Releasing-Hormon (TRH) und Corticoid-Releasing-Hormon (CRH), hemmen über den *Nucleus tractus solitarii* die Nahrungsaufnahme. Des Weiteren können durch die Erregung der Leptin- und Insulin-Rezeptoren Neuropeptid Y(NPY)- und *Agouti-related*(AgRP)-Neurone im *Nucleus arcuatus* gehemmt werden, was eine Hemmung der Orexin- und Melanin-konzentrierten Hormon(MCH)-Neuronen im Hungerzentrum bedingt, das im lateralen Hypothalamus liegt. Dies reduziert schließlich das Hungergefühl[115]. Hohe Leptin-Konzentrationen gehen also mit einem verminderten Hungergefühl einher. Die Leptinkonzentration steigt proportional zur Fettmasse [116, 117]. Adipöse Menschen und auch Frauen weisen demnach höhere Leptinkonzentrationen auf [118]. Bei multimorbiden Patient/-innen liegt eine chronische *Low-grade*-Entzündung vor, woraus erhöhte Mengen an Entzündungsmediatoren und Triglyceriden im Blut resultieren. Solch ein Zustand führt zur Desensibilisierung von Leptinrezeptoren, sodass Leptin nicht mehr seine komplette Funktion ausführen kann [119-121]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen hohen Leptinkonzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen wird umfangreich diskutiert, da hohe Leptinspiegel unter anderem einen ungünstigen Einfluss auf Blutdruckregulation, Insulinsensitivität, Glukoseregulation, Fettsäure-Katabolismus, Plättchenaggregation, Angiogenese und entzündliche Gefäßprozesse haben [122-127]. Die Vermeidung chronisch gesteigerter Leptin-

Konzentrationen sind daher im Sinne metabolischer Gesundheit anzustreben, was z. B. durch sportliche Aktivität erreicht werden kann [128]. Andererseits kann exzessiver Sport einen Leptin-Mangel bewirken, was zur Folge hat, dass das Hungergefühl zunimmt [129]. Dies führt zu einem unausgeglichene Ernährungverhalten, was sich wiederum kontraproduktiv auf Proband/-innen in einem Trainingsprogramm auswirken könnte, wenn eine Gewichtsreduktion das primäre Ziel wäre. Offen ist, inwiefern sich regelmäßige Bewegung auf die Leptinkonzentration von Patient/-innen auswirkt, die sich in einem chronischen *Low-grade*-Entzündungszustand befinden. Hier wären mögliche Korrelationen der Leptinkonzentrationen mit einem Körpergewichtverlust und Entzündungsparametern im Rahmen eines Trainingsprogramms von Interesse.

#### 1.5.3.4 Adiponektin

Adiponektin ist ein Peptidhormon, das von Adipozyten sezerniert wird. Es verfügt über vielfältige Wirkungen auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Es erhöht insbesondere die Empfindlichkeit des Zielgewebes auf Insulin, fördert so die Fetteinlagerung in die Adipozyten und wirkt einer Insulinresistenz entgegen. Außerdem reguliert es mit anderen Hormonen zusammen das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme. Es wirkt über zwei Rezeptoren, die im Skelettmuskel und in der Leber gebildet werden [130]. Geringe Fettreserven fördern die Bildung von Adiponektin, ein hoher Körperfettanteil hemmt dessen Bildung. Dabei korreliert der Adiponektin-Spiegel negativ mit Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes Typ 2, Hypertonie, erhöhtem *Low-density lipoprotein* (LDL) und Gesamt-Cholesterin. Adipöse Patient/-innen mit einem metabolischen Syndrom zeigen geringere Konzentrationen an Adiponektin und Interleukin 6 (IL6) im Blut als solche ohne ein metabolisches Syndrom [131, 132]. Hohe Adiponektinwerte senken sowohl das Risiko für T2DM als auch das Arteriosklerose [133]. Eine positive Korrelation findet sich in Bezug auf das *High density lipoprotein* (HDL)-Cholesterin [133]. Adiponektin fungiert mithin als multimodales Präventionshormon hinsichtlich vieler chronischer Erkrankungen. Es reduziert Entzündungen in verschiedenen Zelltypen und besitzt dadurch protektive Eigenschaften für Gefäße, Herz, Lunge und Kolon [134]. Hohe Adiponektinwerte sind im Sinne metabolischer Gesundheit anzustreben, was z. B. durch

körperliche Aktivität erreicht werden kann [128]. Diesbezüglich wäre es interessant, zu analysieren, ob sich auch bei Patient/-innen mit einem manifestierten metabolischen Syndrom Adiponektin-Werte durch Sport steigern lassen.

#### 1.5.3.5 Resistin

Resistin wurde 2001 entdeckt und erhielt seinen Namen ursprünglich aufgrund seiner mit dem Insulin-Kreislauf interferierenden Funktion. Es wird angenommen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der Resistinproduktion und sowohl Übergewicht als auch Diabetes gibt [135]. Resistin greift in die Insulin-induzierte Glukose-Aufnahme im Skelettmuskel ein [136]. Während bei Nagetieren Resistin hauptsächlich in Adipozyten produziert wird, wird es beim Menschen vorwiegend von Makrophagen gebildet. Neben Makrophagen können zudem Adipozyten [135, 137], intestinales Epithel, Skelettmuskelzellen [138] und Astrozyten [139] das Peptidhormon bilden. Resistin spielt bei der Entstehung arteriosklerotischer Komplikationen eine zentrale Rolle, da es endotheliale Dysfunktion, arterielle Entzündung, Endothelzellproliferation und die Entstehung von Schaumzellen fördert [140].

#### 1.5.3.6 Arthrose-Marker

##### 1.5.3.6.1 Definition

Der Austausch zwischen subchondralem Knochen, Knorpel und Synovialmembran des osteoarthrotischen Gelenks induziert eine Freisetzung bestimmter Proteinfragmente in Serum und Urin, die als spezifische Biomarker verwendet werden können [141]. Das Ligamentum articularis besteht hauptsächlich aus zwei essenziellen Proteinen: Typ-II-Kollagen und Proteoglykanen einschließlich Aggrecan. Diese Proteine werden durch Synovialzellen und Chondrozyten eingebaut und schließlich im Urin ausgeschieden [142-144]. Zu den spezifischen Biomarkern gehört im Urin gefundenes Typ-II-Kollagen C-telopeptide (u) CTX-II. Dieses wird mit einem erweiterten Hüftgelenkspalt und Hüfttorsionen assoziiert [145, 146]. *Cartilage oligomeric matrix protein* (COMP) ist ein nichtkollagenöses extrazelluläres Matrixprotein aus der Thrombospondin-Familie [147, 148]. Eine umfassende

Review-Studie von van Spil et al. im Jahr 2010 ergab, dass CTX-II und COMP – bedeutsame Marker für den Knorpelstoffwechsel verkörpern und eine hohe Aussagekraft für Knie- und Hüft-Arthrose aufweisen [146].

#### 1.5.3.6.2 Arthrose-Marker und Sport

In den vergangenen Jahren hat sich das Interesse an der Verwendung von Biomarkern wie COMP und CTX-II im Zusammenhang mit Sport und körperlicher Aktivität bei Arthrosepatient/-innen verstärkt. Diese Biomarker bieten einen Einblick in den Zustand des Gelenkknorpels und können potenziell dazu beitragen, Arthrose frühzeitig zu erkennen und den Einfluss von sportlicher Betätigung auf die Gelenke besser zu verstehen.

Die vorherrschende Theorie lautet, dass regelmäßige körperliche Aktivität, einschließlich Sport, eine positive Wirkung auf die Gelenke haben kann, indem sie die Gelenkgesundheit fördert und den Abbau von Knorpel verlangsamt [149]. In zahlreichen Studien wurde untersucht, wie die Konzentrationen von COMP und CTX-II im Zusammenhang mit sportlicher Betätigung variieren. Akutes, kurzfristiges Training kann die CTX-II-Konzentration erhöhen [150]. Langfristiges Training kann die Konzentration dieses Markers dagegen senken. Patienten mit Knie-Arthrose weisen höhere CTX-II-Konzentrationen im Urin als gesunde Kontrollpersonen auf. Durch ein 3-monatiges Rehabilitationsprogramm nahm die Konzentration tendenziell ab [151]. Ein 4-monatiges betreutes Bewegungstraining senkte die CTX-II-Konzentrationen, was darauf hindeutet, dass Bewegung Knorpel und Knochen bei Patienten mit Hüftarthrose beeinflusst. [152].

Somit ist zu beachten, dass die Auswirkungen von Sport auf arthroseassoziierte Biomarker komplex sein können. Während moderate Aktivität den Knorpelstoffwechsel fördern kann, können intensive Aktivitäten vorübergehende Erhöhungen der Marker verursachen. Die genauen Mechanismen und Langzeitwirkungen sind dabei noch nicht vollständig verstanden und sollten in Zukunft genauer untersucht werden.

Darüber hinaus sollten individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, Trainingsintensität und genetische Veranlagung berücksichtigt werden, da sie die Reaktion des Körpers auf Sport beeinflussen können.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studienlage zur Verwendung von Arthrose-Markern wie COMP und CTX-II im Zusammenhang mit Sport heterogen ist. Sportliche Betätigung kann sowohl positive als auch vorübergehende negative Auswirkungen auf diese Marker haben. Dies unterstreicht die Bedeutung einer individuellen Herangehensweise an Sport und körperliche Aktivität, insbesondere für Personen mit einem hohen Risiko für Arthrose. Weitere Forschung ist erforderlich, um die exakten Zusammenhänge zwischen Sport und Gelenkgesundheit besser zu verstehen und gezielte Präventions- und Behandlungsstrategien zu entwickeln.

### 1.5.3.7 Aminosäuren

#### 1.5.3.7.1 Definition

Proteine, aus denen jeder Organismus aufgebaut ist, bestehen aus verschiedenen Aminosäuren. Diese dienen als Bausteine für die Bildung zellulärer und extrazellulärer Materie, aber auch als Energie- und Stickstofflieferanten.

Sport wirkt sich unter anderem auf das Aminosäure-Plasma-Profil aus [153], da der Aminosäure-Metabolismus in der Lage ist, sich an körperliche Aktivität anzupassen [154]. Dementsprechend sind Aminosäuren interessante Metaboliten, die als Biomarker im Zusammenhang mit körperlichem Training infrage kommen. Hierbei scheinen insbesondere verzweigtkettige (BCAAs = *Branched chain amino acids*) und aromatische Aminosäuren von hoher Relevanz [155].

#### 1.5.3.7.2 Aminosäuren als Biomarker im Sport

Bereits 1979 konnte festgestellt werden, dass die Konzentrationen der BCAAs Valin, Isoleucin und Leucin in der Zirkulation nach sehr starker sportlicher Betätigung sanken, während diejenigen der schwefelhaltigen Aminosäuren Methionin, Taurin und Cystin sowie die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin anstiegen oder gleich blieben [156]. Die Konzentration kann dabei sowohl ansteigen als auch abfallen. Längere Zeit währende Ausdauerübungen hatten in verschiedenen Studien eine um 15–30 %

reduzierte BCAA-Konzentration zur Folge [156-158]. Die Konzentrationen der aromatischen Aminosäuren, etwa Tryptophan, stiegen dagegen um 6–11 % [159, 160]. Sport fördert dabei den BCAA-Abbau durch multiple Mechanismen, z. B. durch die Aktivierung des BCKDH-Komplexes (*Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex*) im Muskel, der einen irreversiblen Reaktionsschritt der Verstoffwechslung von Isoleucin, Valin und Leucin katalysiert [161, 162]. Ist der BCAA-Stoffwechsel gestört, können Muskeln nicht regenerieren, was sich in einer geschwächten Trainingsanpassung äußern kann [163]. Leucin trägt zudem grundlegend zur mitochondrialen Aktivität und ebenso zu anabolen und katabolen Prozessen in hochaktiven Geweben wie Muskulatur bei [164]. Aminosäuren als Biomarker in der Sportmedizin sind somit auch deshalb von Relevanz, da sie die metabolischen Auswirkungen von Training möglicherweise sehr genau widerspiegeln können.

#### 1.5.3.7.3 Aminosäuremuster bei multimorbiden Patient/-innen

BCAAs sind im Vergleich zu Kohlenhydraten und Fett keine signifikante Energiequelle unmittelbar während körperlicher Belastung, jedoch stimulieren sie die Synthese von Glukagon, das wiederum als relevanter Regulator der Leucinoxidation fungiert [165]. Leucin induziert die Insulinausschüttung aus dem Pankreas, wodurch zum einen der Blutzuckerspiegel reguliert und zum anderen die Aufnahme von Aminosäuren in die Muskelzellen stimuliert wird [166]. Es trägt damit zur gesteigerten Insulinsensitivität bei und wirkt der Entstehung von T2DM entgegen. Am Ratten-Zellkulturmodell konnte weiterhin festgestellt werden, dass Isoleucin die Transkription lipolytischer Gene in L6-Myotuben induziert [167]. Dies führt zu einer verstärkten Glukoseaufnahme und verbessert die Insulinsensitivität. Übergewicht und Hochfett-Diäten bedingen dagegen verminderte Enzym-Konzentrationen, die BCAAs katabolisieren [168, 169], was neben der gestörten Trainingsadaptation ebenfalls die Entstehung von T2DM fördern kann.

Dies lässt den Rückschluss zu, dass sich sowohl Leucin als auch Isoleucin bei multimorbiden Proband/-innen – insbesondere solchen mit einem manifesten

T2DM – während einer Trainingsintervention möglicherweise anders verhalten als bei einem gesunden Kollektiv.

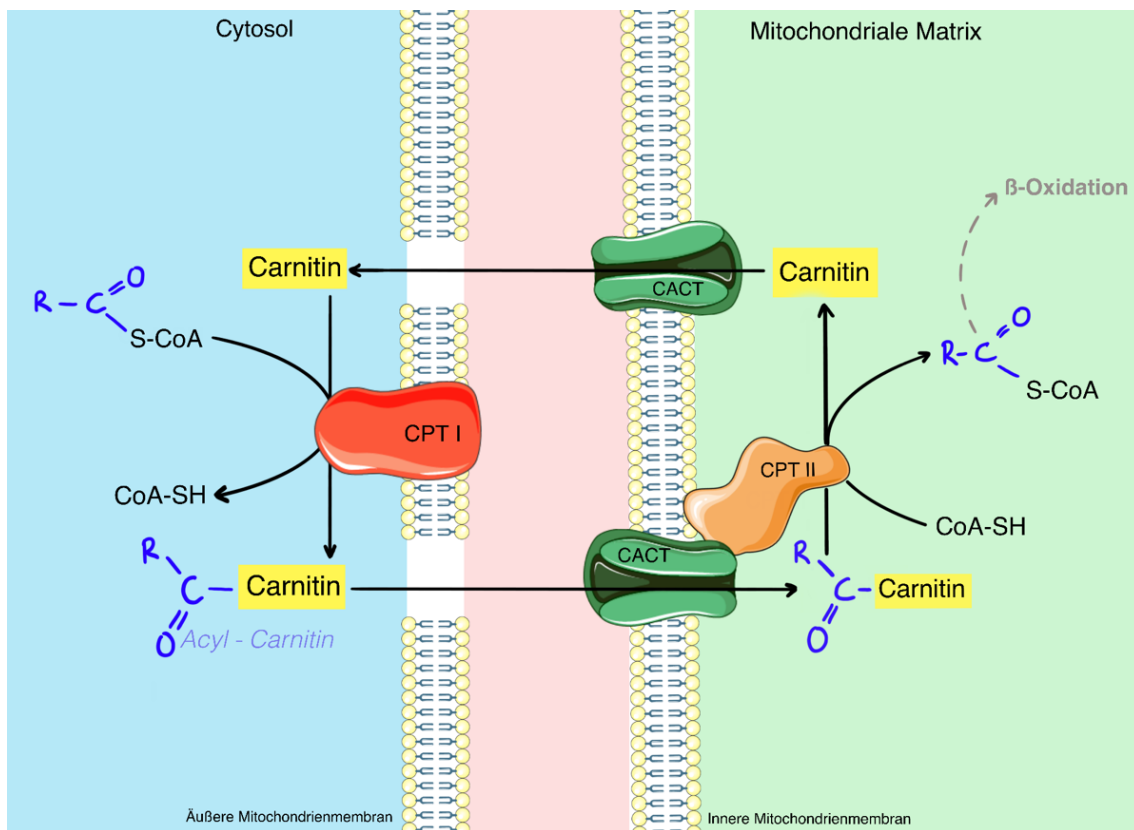
Zusammenfassend ist daher zu konstatieren, dass Aminosäure-Plasmakonzentrationen das Zusammenspiel aus endogener Synthese sowie anabolen und katabolen Prozessen widerspiegeln [170, 171]. Mithin liegt es nahe, dass bestimmte Aminosäuren potenziell als Biomarker für Trainingsprozesse dienen könnten. Offen ist bislang, inwiefern sich Aminosäureprofile abhängig von Erkrankungen und Medikation während sportlicher Aktivität verändern können und welche Bedeutung sowie Ursachen dies haben könnte. Ferner ist unklar, inwiefern solche Veränderungen mit fitnessrelevanten Leistungsparametern, z. B. der kardiopulmonalen Fitness, die mithilfe der  $\dot{V}O_{2max}$  gemessen werden kann, oder auch metabolischen Parametern, wie dem HbA1c-Wert, zusammenhängen.

#### 1.5.3.8 Acylcarnitine

##### 1.5.3.8.1 Definition

Acylcarnitine sind Carnitinester, die im Rahmen des Fettsäurestoffwechsels, des Stoffwechsels organischer Säuren oder des BCAA-Stoffwechsels entstehen können [172]. Innerhalb der verschiedenen Acylcarnitine wird anhand der jeweils veresterten Fettsäure zwischen kurz- (4-7 C-Atome), mittel- (8-12 C-Atome) und langkettigen (>12 C-Atome) Acylcarnitinen unterschieden. Die veresterten Fettsäuren verschiedener Länge unterscheiden sich unter anderem in Bezug auf den Ort ihres Abbaus. So werden langkettige Fettsäuren (insb. >18 C-Atome) vorwiegend in den Peroxisomen abgebaut, bis sie nur noch acht C-Atome lang sind. Daraufhin werden sie – wie alle anderen kurzkettigen Fettsäuren – im Mitochondrium abgebaut. Acylcarnitine entstehen indes nicht nur im Rahmen des Fettsäuretransports im Mitochondrium. BCAAs können nur teilweise im Muskel verstoffwechselt werden. Durch die Verstoffwechslung während sportlicher Aktivität wird ihr Kohlenstoff-Skelett in Form von verzweigt-kettigen Ketosäuren und kurzkettigen Acylcarnitinen freigesetzt. Diese werden wiederum in die Zirkulation abgegeben und für die weitere Verstoffwechslung zur Leber

transportiert. Auch diese Acylcarnitine tragen zum in der Zirkulation gemessenen Acylcarnitin-Muster bei.



**Abbildung 3** Fettsäuretransport im Mitochondrium

Acylcarnitine sind die Transportform für aktivierte Fettsäuren und ermöglichen deren Passage in die Mitochondrien. Dafür wird L-Carnitin im Zytosol durch die Acylcarnitin-Transferase I/Carnitin-Palmitoyltransferase I (CPT I) mit Acyl-CoA, der aktivierten Fettsäure, zu Acylcarnitin verestert. Danach wird das Acylcarnitin durch die Porine der Mitochondrienmembran transportiert und gelangt schließlich über den Carnitin-Acylcarnitin-Transporter (CACT) in die mitochondriale Matrix. Dort wird die aktivierte Fettsäure vom L-Carnitin mithilfe der Acylcarnitin-Transferase II/Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II) abgespalten. Das Acyl-CoA wird in die  $\beta$ -Oxidation eingeschleust und das Carnitin über den CACT zurück in das Cytosol transportiert. (Abbildung erstellt mittels ‚Smart Servier Medical Art‘)

#### 1.5.3.8.2 Acylcarnitine und chronische Erkrankungen

Es konnten bereits Zusammenhänge zwischen erhöhten Acylcarnitin-Konzentrationen und Übergewicht, Insulinresistenz und T2DM gefunden werden. Die proinflammatorischen Eigenschaften von Acylcarnitinen lassen sich unter anderem auf eine reduzierte Fettsäure-Oxidation und verminderte Stoffwechsellanpassungsfähigkeit zurückführen, was Acylcarnitine zu einem interessanten Biomarker für Trainingsanpassungen und -effekte bei multimorbiden Patient/-innen machen [173, 174]. Schließlich scheint es einen Zusammenhang zwischen sportinduzierter Verbesserung der Insulinsensitivität und einer Reduktion der Acylcarnitin-Plasmakonzentration zu geben [175].

Dementsprechend wäre zu erwarten, dass multimorbide Patient/-innen im Vergleich zu Gesunden erhöhte Acylcarnitin-Konzentrationen aufweisen.

#### 1.5.3.8.3 Acylcarnitine als Biomarker im Sport

Im Rahmen verschiedener Studien konnte bereits festgestellt werden, dass akute Belastung bei trainierten Ratten zu einer signifikanten Senkung der Konzentration des freien Carnitins führt, während sich die kurzkettigen Acylcarnitine im Plasma signifikant erhöhten. [176]. Kurzkettige Acylcarnitine können vom Stoffwechsel in die Glukoneogenese oder Ketogenese eingeschleust werden. Dies spricht dafür, dass freigesetzte kurzkettige Acylcarnitine zur Energiegewinnung verwendet werden können.

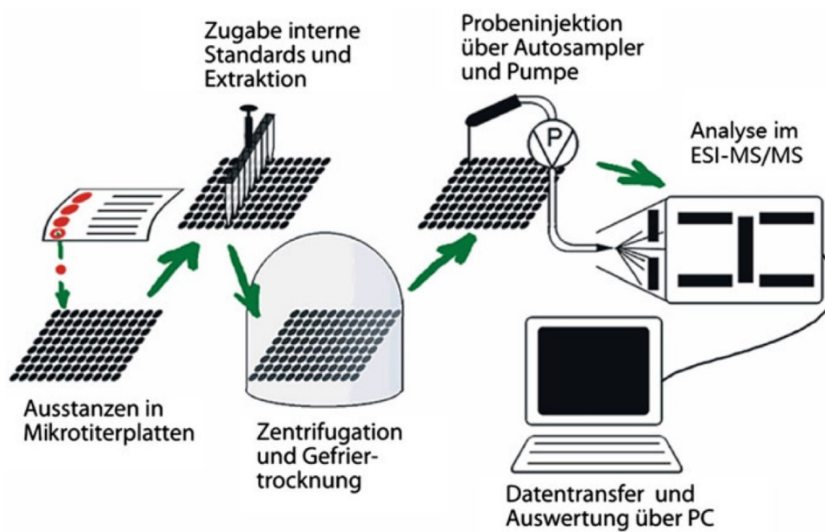
Auch bei gesunden Menschen führt körperliche Betätigung zu einem Anstieg der meisten Acylcarnitine im Plasma und in der arbeitenden Muskulatur, gefolgt von einem raschen Abfall in der Erholungsphase. Die Leber trägt hauptsächlich zur systemischen Freisetzung von kurzkettigen Acylcarnitinen bei, während Muskelgewebe während des Trainings überwiegend mittelkettige Acylcarnitine freisetzt [177]. Typ-2-Diabetes verändert die metabolische Reaktion auf körperliche Aktivität, wobei bei Patient/-innen mit Diabetes eine spezifische, trainingsinduzierte Genexpression in Bezug auf den Glukose- und Aminosäurenstoffwechsel nachgewiesen wurde [178]. Obwohl Acylcarnitine als diagnostische Marker für Störungen der Fettsäureoxidation verwendet werden, könnte ihre Akkumulation auch breitere pathophysiologische Implikationen haben, einschließlich Auswirkungen auf kardiale Ischämie, Insulinsensitivität und Entzündungsprozesse [173]. In einer weiteren Studie wurden Proband/-innen mit Risikofaktoren für metabolische Erkrankungen für sechs Monate in eine inaktive und eine aktive Gruppe eingeteilt. Akutes Training bewirkte einen Anstieg der Konzentration geradzahliger Acylcarnitine in der Muskulatur. Dies korrelierte positiv mit der Expression von Genen, die mit Fettsäureaufnahme und -oxidation sowie der  $\dot{V}O_{2max}$ -Trainierbarkeit assoziiert sind, insbesondere solche, die mit der Mitochondrienfunktion assoziiert sind. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der beanspruchte Muskel verstärkt Mitochondrien im Rahmen seiner strukturellen und funktionellen Plastizität in Anpassung an dessen Belastung reprogrammiert

und verstärkt aktiviert [179, 180]. Dadurch werden vermehrt Acylcarnitine umgesetzt und im Muskel gemessen.

Es gibt also signifikante Unterschiede im Fettsäurestoffwechsel zwischen trainierten und untrainierten Personen während körperlicher Belastung. Cha et al. konnte am Rattenmodeell feststellen, dass trainierte Ratten höhere Serum-Acylcarnitin- und Gesamtcarnitinspiegel aufwiesen, während untrainierte Ratten höhere Acylcarnitin-Konzentrationen in der Muskulatur und ein erhöhtes Acyl/Carnitin-Verhältnis während des Trainings zeigen [181]. Ausdauertraining fördert die Fettsäureoxidation, insbesondere die von langkettigen Fettsäuren, durch eine verbesserte mitochondriale Fettsäureaufnahme [182]. Diese Anpassung ist mit einer erhöhten Aktivität der Carnitin-Palmitoyltransferase I (CPT I) und einer gesteigerten Sensitivität gegenüber der Malonyl-CoA-Hemmung in trainierter Muskulatur verbunden [183]. Diese metabolischen Unterschiede tragen zur verbesserten Leistungsfähigkeit und den veränderten Substratnutzungsmustern bei, die bei trainierten Individuen beobachtet werden, und unterstreichen die Bedeutung des Fettsäurestoffwechsels in der Trainingsanpassung.

#### 1.5.3.8.4 Klinische Anwendung von Acylcarnitinen als Biomarker

In der Neonatologie werden Acylcarnitinprofile analysiert, um verschiedene Stoffwechselerkrankungen frühzeitig nachzuweisen. Dabei werden Trockenblutkarten verwendet, die dann mittels Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie (ESI-MS/MS) untersucht werden. In einem Acylcarnitinprofil werden freies Carnitin und Acylcarnitine der Kohlenstoffkettenlänge C2 bis C18 analysiert. Werden also beispielsweise erhöhte Konzentrationen von Octanoyl-Carnitin (C8) und anderer mittelkettiger Acylcarnitine nachgewiesen, spricht dies für einen Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel. Eine Ansammlung bestimmter Acylcarnitine lässt demnach auf spezifische Abbauprobleme rückschließen und spiegelt den intramitochondrialen Acyl-CoA-Status zum Zeitpunkt der Blutentnahme wider [184]. Unklar war vor Beginn der vorliegenden Arbeit, ob sich dieses Instrument auch für die Analyse von Trainingsanpassungseffekten bei erwachsenen multimorbiden Proband/-innen eignet.



**Abbildung 4** Labortechnische Analyse der Trockenblutkarten [185]. Die Verwendung der Grafik erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann, Universität Heidelberg, basierend auf einer schriftlichen Zustimmung.

## 1.6 Zielsetzung und Forschungsfragen

Mit der vorliegenden Arbeit wird das Ziel verfolgt, relevante systemische metabolische, inflammatorische und arthrosespezifische Biomarker zu definieren und zu verifizieren, die sich bei multimorbiden Patient/-innen verändern, die ein standardisiertes Trainingsprogramm durchlaufen. Insbesondere sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wie verändern sich verschiedene Biomarker in Antwort auf ein standardisiertes Trainingsprogramm bei multimorbiden Proband/-innen?
2. Lassen sich Korrelationen zwischen Biomarker-Mustern und der individuellen Anpassung an ein Trainingsprogramm finden?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Chemikalien

**Tabelle 1** Verwendete Chemikalien mit Herstellerangaben

Chemikalie	Hersteller
Isopropanol	Merck

80 % Ethanol	Merck
RNase-freies Wasser	Qiagen

### 2.1.2 Primer

**Tabelle 2** Verwendete PCR-Primer mit Herstellerangaben

<b>miR-Primer</b>	<b>Gene globe</b>	<b>Hersteller</b>
hsa-miR-16-5p	YP00205702	Qiagen
hsa-miR-486-5p	YP00204001	Qiagen
hsa-miR-146a-5p	YP00204688	Qiagen
hsa-miR-223-3p	YP00205986	Qiagen
hsa-miR-210-3p	YP00204333	Qiagen
hsa-miR-143-3p	YP00205992	Qiagen
hsa-miR-190a-5p	YP00204763	Qiagen
hsa-miR-130b-3p	YP00204317	Qiagen
hsa-miR-505-3p	YP00204214	Qiagen
hsa-miR-126-3p	YP00204227	Qiagen
hsa-miR-150a-5p	YP00204660	Qiagen
hsa-miR-103a-3p	YD00612004	Qiagen
hsa-miR-21-5p	YD00619870	Qiagen
<b>Potenzielle Housekeeping-miRs</b>		
hsa-miR-320d	YP00205667	Qiagen
hsa-miR-125a-5p	YP00204339	Qiagen
hsa-miR-590-5p	YP00204222	Qiagen
hsa-miR-26b-5p	YP00204172	Qiagen
hsa-miR-23a-3p	YP00204772	Qiagen
hsa-miR-135a-5p	YP00204762	Qiagen
hsa-548c-5p	YP00205882	Qiagen
<b>Spike-in-Primer</b>		
UniSp2 miRCURY LNA miRNA PCR Assay	YP00203950	Qiagen

UniSp6 miRCURY LNA miRNA PCR Assay	YP00203954	Qiagen
---------------------------------------	------------	--------

### 2.1.3 Kits

**Tabelle 3** Verwendete Komplett-Sets mit Herstellerangaben

Artikel	Hersteller
miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit	Qiagen
miRCURY LNA RT Kit	Qiagen
miRCURY LNA miRNA PCR Assay	Qiagen
Qubit™ microRNA Assay Kit	Invitrogen™

### 2.1.4 Geräte

**Tabelle 4** Verwendete Geräte mit Herstellerangaben

Gerät	Hersteller
MIKRO 200R Zentrifuge	Hettich
Biozym Sprout™ Zentrifuge	Heathrow Scientific® LLC
CFX96 Real Time System Thermocycler	Bio-Rad
iCycler™ Optical Module	Bio-Rad
Qubit™ 3.0 Fluorometer	Invitrogen™
LSE™ Vortex Mixer	Corning®
Pipette (10 µl)	Eppendorf
Pipette (20 µl)	Eppendorf
Pipette (100 µl)	Eppendorf
Pipette (1000 µl)	Eppendorf

### 2.1.5 Verbrauchsmaterial

**Tabelle 5** Verwendete Verbrauchsmaterialien mit Herstellerangaben

Artikel	Hersteller
---------	------------

Pipettenfilterspitzen (10 µl)	Eppendorf
Pipettenfilterspitzen (20 µl)	Eppendorf
Pipettenfilterspitzen (100 µl)	Eppendorf
Pipettenfilterspitzen (1000 µl)	Eppendorf
Safe-Lock Tubes (0,5 µl)	Eppendorf
Safe-Lock Tubes (1,5 µl)	Eppendorf
Safe-Lock Tubes (2,0 µl)	Eppendorf
PCR-Well-Platten	Sarstedt
PCR-Well-Platten-Folien	Bio-Rad

### 2.1.6 Computerprogramme

**Tabelle 6** Verwendete Computerprogramme mit Herstellerangaben

Programm	Hersteller
IBM SPSS Statistics Version 26.0	IBM
CFX Manager™	Bio-Rad
Excel für Mac (Version 16.53)	Microsoft
Word für Mac (Version 16.53)	Microsoft

## 2.2 Methoden

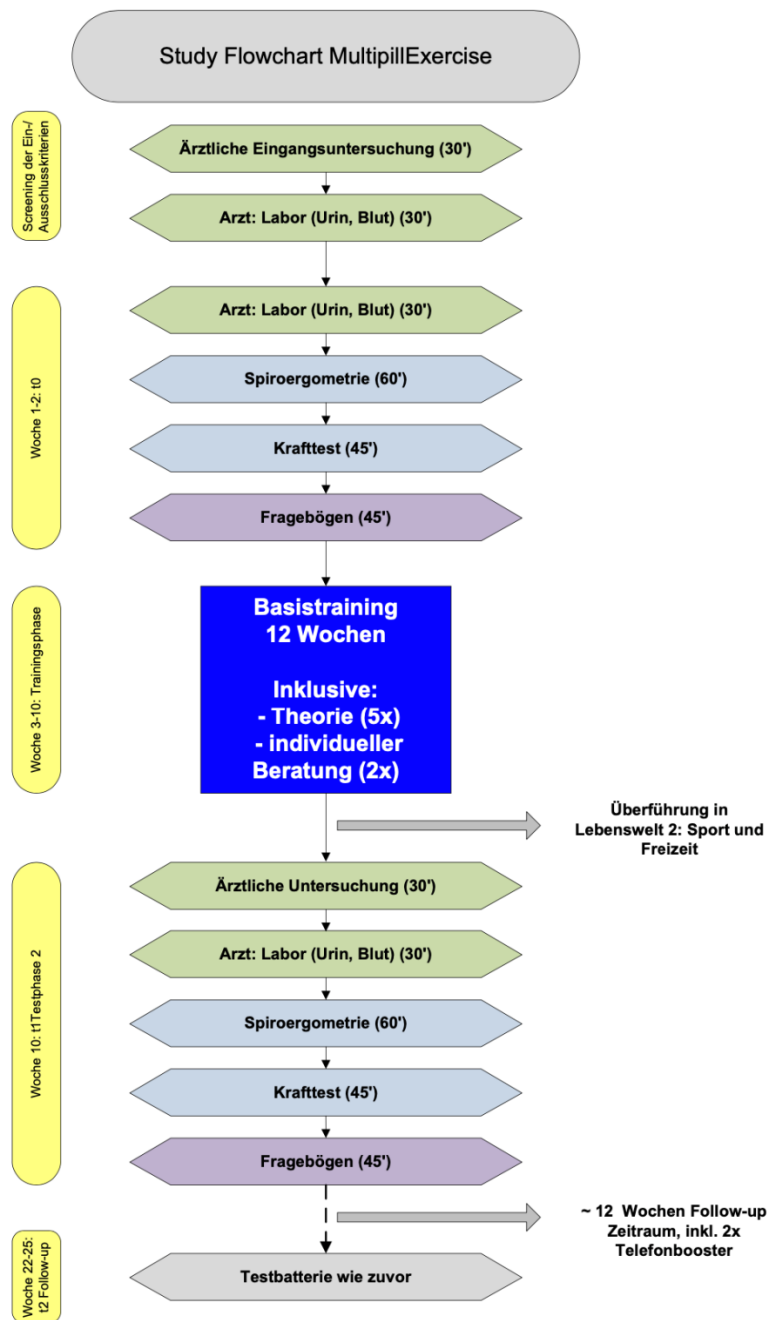
### 2.2.1 Ethische Grundlagen

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Pilotstudie ‚MultiPill-Exercise‘ wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Tübingen bewilligt (Antragsnummer: 298/2019BO2, Votum: 04/06/2019). Es wurden schriftliche Einverständniserklärungen von allen Proband/-innen vor der Blutentnahme sowie Urinabgabe eingeholt.

### 2.2.2 Studiendesign

Ziel der MultiPill-Exercise-Pilotstudie war es, Proband/-innen mit einem multimorbiden Erkrankungsmuster an einen körperlich-sportlich aktiven Lebensstil heranzuführen. Zudem wurden Motive und Barrieren dieser

Lebensumstellung erfasst, um die Bindung an eine langfristige Sportaktivität zu erleichtern. Die Intervention setzte sich aus insgesamt zwei Abschnitten à zwölf Wochen zusammen: Der erste Abschnitt bestand aus einem Basistraining, das sich aus drei Trainingseinheiten pro Woche à 45–60 min zusammensetzte und sich in vier Phasen gliedern ließ. In der Eingewöhnungsphase wurde zwei Wochen lang vor allem Wert auf das allgemeine Bewegungslernen, aber auch bereits auf Kraft und Grundlagenausdauer gelegt. Darauf schloss sich das vierwöchige Grundlagentraining an, bei dem vorwiegend Grundlagenausdauer und Kraft trainiert wurden. In der sich anschließenden vierwöchigen Phase wurden die Ziele der vorausgegangenen Phasen weiterverfolgt und durch realitätsnahe Sportangebote wie z. B. Tai Chi, Tanz und Zirkeltraining ergänzt. Die letzten zwei Wochen dieser ersten Trainingsperiode dienten dem Erhaltungstraining. Der zweite Abschnitt bestand aus einem in Eigenregie oder unter Anleitung durch Übungsleiter aus dem Freizeitsportbereich (z. B. im Rahmen von Vereinen) durchgeführten Training (Abbildung 5).



**Abbildung 5** Vereinfachtes Studienflussdiagramm der MultiPill-Exercise Pilotstudie [186]

Mit der vorliegenden Dissertation wird das Ziel verfolgt, die Trainingsanpassung multimorbider Proband/-innen mit einer aussagekräftigen prädiktiven Biomarker-Matrix für Trainingseffekte zu verknüpfen. Dafür gaben die Proband/-innen zu den nachstehend aufgeführten Zeitpunkten der MultiPill-Exercise-Pilotstudie in der Sportmedizin Tübingen Plasma, Serum und Urin ab.

- t<sub>0</sub> = zu Studienbeginn, *baseline*

- t1 = 12 Wochen nach Trainingsbeginn, *follow-up 1*
- t2 = 24 Wochen nach Trainingsbeginn, *follow-up 2*

Anhand eigener RT-qPCR-Messungen und verschiedener Analysen externer Labore wurden die in Tabelle 7 zusammengestellten Biomarker nachgewiesen und untersucht.

**Tabelle 7** Biomarker und Analysemethoden

miR = microRNAs; RT-qPCR = quantitative *Real-Time*-Polymerase-Kettenreaktion; RNA-Seq = RNA-Sequenzierung; ELISA = *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*; COMP = *Cartilage Oligomeric Matrix Protein*; CTX-II = C-terminales Telopeptid-Typ-II-Kollagen

Biomarker	Analyse	Labor
miRs	RT-qPCR	Sportmedizin Tübingen
	RNA-Seq	GenXPro Labor Frankfurt
Aminosäuren sowie kurz-, mittel- und langkettige Acylcarnitine	Trockenblutkarten	Blutabnahme: Sportmedizin Tübingen
		Analyse: Screening-Labor Hannover
Adipokine (Leptin, Adiponectin, Resistin), COMP, CTX-II	ELISA aus Blut- und Urinproben	Probengewinnung: Sportmedizin Tübingen
		Analyse: Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut (NMI), Reutlingen

Die Zusammenhänge zwischen Biomarker-Basalkonzentration und Trainingseffekten (= Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Training; Tabelle 8) wurden wiederum statistisch mittels Korrelationsanalysen untersucht, um mögliche Prädiktiv-Marker eingrenzen zu können. Insgesamt ergaben sich hieraus acht verschiedene Analysen-Projekte (Tabelle 9).

**Tabelle 8** Trainingseffekte nach zwölf Wochen Trainingsprogramm; untersuchte klinische Parameter

$\Delta$  = Veränderung des klinischen Parameters nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $rel\dot{V}O_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; Peak Power Output = Spitzenleistung in Watt pro kg Körpergewicht; BMI = Body Mass Index;

IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein

Klinische Parameter		Einheiten
Sport	$\Delta \text{rel}\dot{V}O_{2\text{max}}$	ml/kgxmin
	$\Delta \text{Peak Power Output (PPO)}$	W/kg
Körpergewicht	$\Delta \text{BMI}$	kg/m <sup>2</sup>
Entzündung	$\Delta \text{IL6}$	ng/L
	$\Delta \text{CRP}$	mg/dL
	$\Delta \text{Fibrinogen}$	mg/dL
Diabetes	$\Delta \text{Insulin}$	pmol/L
	$\Delta \text{HbA1c}$	%
	$\Delta \text{Nüchternglukose}$	mg/dL
HerzKreislauf	$\Delta \text{systolischer Blutdruck (RRsys)}$	mmHg
	$\Delta \text{diastolischer Blutdruck (RRdiast)}$	mmHg
	$\Delta \text{Herzfrequenz in Ruhe (HFRuhe)}$	Schläge/min
Lipide/Lipoproteine und Fettstoffwechsel	$\Delta \text{Cholesterin}$	mg/dL
	$\Delta \text{Triglyceride}$	mg/dL
	$\Delta \text{LDL}$	mg/dL
	$\Delta \text{HDL}$	mg/dL

**Tabelle 9** Übersicht über die Subprojekte dieser Arbeit

Übersicht über die in der vorliegenden Dissertation behandelten Projekte und die jeweilige Anzahl der analysierten Proband/-innen; n = Anzahl der Proband/-innen; Zeitpunkt t0 = vor Beginn der Studie; Zeitpunkt t1 = nach zwölf Wochen; Zeitpunkt t2 = nach 24 Wochen

Projekt	n	Erklärung	Bemerkung
<b>RNA-Seq zum Screening von miRs als potenzielle prädiktive Biomarker für Trainingseffekte (Unterkapitel 3.1)</b>	6	Hierbei wurden die abgenommenen Plasmaproben von sechs Proband/-innen mittels RNA-Seq auf mehrere miRs hin untersucht und mit der Veränderung klinischer	

		Parameter nach zwölf Wochen Training korreliert.	
<b>MiRs als prädiktive Biomarker für Trainingseffekte</b> (Abschnitt 3.2.3)	20	Hierbei wurden die Basalkonzentrationen von 13 miRs aus Plasma mittels RT-qPCR ermittelt und mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Training korreliert.	Aufgrund des Ausbruchs der Corona-Pandemie war es nicht möglich, bei den 15 Proband/-innen der zweiten Welle die Untersuchung nach zwölf Wochen (Zeitpunkt t1) durchzuführen. Die fehlenden klinischen Parameter machten eine Korrelationsanalyse unmöglich, sodass hier lediglich 20 Proband/-innen analysiert werden konnten.
<b>MiRs als Monitoring-Marker für Trainingseffekte</b> (Abschnitt 3.2.4)	20	Hierbei wurde die Veränderung der miR-Konzentration mit der Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention korreliert.	
<b>Adipokin-/ und Arthrose-Marker als prädiktive Biomarker für Trainingseffekte</b> (Abschnitt 3.3.3)	20	Hierbei wurden die Basalkonzentrationen von Resistin, Adiponectin, Leptin, CTX-II und COMP aus Serum und Urin ermittelt und mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Training korreliert.	
<b>Aminosäuren und Acylcarnitine als prädiktive Biomarker für Trainingseffekte und individuelle Verläufe</b> (Abschnitt 3.4.2, 3.4.3)	7	Hierbei wurden die Basalkonzentrationen verschiedener Aminosäuren und Acylcarnitine anhand von Trockenblutkarten ermittelt	Da die Idee der Trockenblutkarten erst während der laufenden Studie aufkam, fehlen bei den Proband/-innen der ersten Welle 14 Trockenblutabnahmen (TKs) zum Zeitpunkt t0. Den Proband/-innen der zweiten Welle wurden zwar zum Zeitpunkt t0 komplett TKs abgenommen, jedoch fiel hier wiederum die t1-Messung aufgrund des Ausbruchs der Corona-

		und mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Training korreliert sowie die individuellen Metaboliten-Verläufe der Proband/-innen über die Zeitdauer der Intervention (t0, t1, t2) grafisch dargestellt und analysiert.	Pandemie aus. Daher fehlen hier die klinischen Parameter, was wiederum eine Korrelationsanalyse unmöglich machte. Hier konnten somit lediglich sieben Proband/-innen analysiert werden.
<b>Aminosäuren und Acylcarnitine als belastungsabhängige Biomarker für Trainingseffekte und individuelle Verläufe</b> (Abschnitt 3.4.4)	26	Hierbei wurde die belastungs-abhängige Mobilisation der Aminosäuren und Acylcarnitine während akuter körperlicher Belastung zum Zeitpunkt t2 mittels Trockenblutkarten ermittelt und mit den sportrelevanten Parametern $\Delta VO_{2max}$ und $\Delta PPO$ korreliert sowie grafisch dargestellt	Die Idee der belastungsabhängigen Biomarker kam ebenfalls in einem weit fortgeschrittenen Stadium der laufenden Studie auf, was zur Folge hatte, dass lediglich zum Zeitpunkt t2 (nach 24 Wochen) TKs vor und nach Belastung abgenommen werden konnten.

Um krankheitsspezifische Korrelationsmuster zu identifizieren, wurden zudem die Korrelationsanalysen innerhalb spezifischer Krankheitskohorten (Tabelle 10) wiederholt.

**Tabelle 10** Spezifische Krankheitskohorten

Kohorte	Beschreibung	n
Hypertoniekohorte	Proband/-innen wiesen eine diagnostizierte Hypertonie auf.	14

<b>Diabetes/- Risikokohorte</b>	Proband/-innen wiesen Risikofaktoren für eine Diabeteserkrankung (n = 14) oder eine diagnostizierte Diabeteserkrankung (n = 1) auf.	15
<b>Arthrose-Kohorte</b>	Proband/-innen wiesen eine diagnostizierte Arthrose auf.	9
<b>Adipositas-Kohorte</b>	Proband/-innen wiesen mindestens eine Adipositas Grad 1 I (BMI 30–34,9) auf.	16
<b>Hoher Multimorbiditätsgrad</b>	Proband/-innen wiesen vier Einschlusskriterien für die MultiPill-Exercise-Pilotstudie auf.	6

Bei der Diabetes(risiko)kohorte wurden – anders als bei den anderen Kohorten – die Risikoproband/-innen mitgewertet, da in der Proband/-innengruppe mit miR-Verlaufswerten von den Zeitpunkten t0 und t1 (n = 20) lediglich ein Proband mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ II eingeschlossen war. Um Korrelationsanalysen durchführen zu können, sind Daten mehrerer Proband/-innen notwendig. Da Menschen mit einem Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus bereits entsprechende körperliche und zelluläre Veränderungen zeigen können [187], wurde entschieden, die Risikoproband/-innen ebenfalls in die Analyse einzuschließen.

### 2.2.3 Proband/-innenkollektiv

Es wurden im Rahmen der Fragestellung dieser Dissertation 20 Proband/-innen der ersten Welle und 15 Proband/-innen der zweiten Welle der MultiPill-Exercise-Pilotstudie der Sportmedizin Tübingen und der AOK Baden-Württemberg eingeschlossen. Die Proband/-innen mussten zum Einschluss in die Studie ein multimorbides Profil aufweisen und mindesten zwei der in Tabelle 11 aufgeführten Kriterien erfüllen.

**Tabelle 11** Einschlusskriterien

Die Proband/-innen mussten mindestens zwei der folgenden Erkrankungen aufweisen.

<b>Erkrankung</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Arthrose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnose Arthrose der Hüfte und/oder des Knies gemäß klinischer ACR-Kriterien</li> <li>- WOMAC &gt; 15 auf Schmerz und Funktion</li> </ul>

<b>Diabetes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutscher Diabetes Risiko-Test (DRT) <math>\geq</math> 57 Punkte</li> <li>- HbA1c <math>&gt;</math> 6,5 %</li> <li>- Nüchternplasmaglukose <math>&gt;</math> 126 mg/dl</li> </ul>
<b>Kardiovaskuläres Risiko</b>	- PROCAM-Score $>$ 1,2 der altersentsprechenden Referenz
<b>Übergewicht/Adipositas</b>	- BMI $\geq$ 27 und $\leq$ 35

**Tabelle 12** Demografische Daten des in dieser Dissertation behandelten Proband/-innenkollektivs  
Zum Zeitpunkt t0 (= Beginn der Studie) wurden insgesamt 35 Proband/-innen eingeschlossen. Zum Zeitpunkt t1 (= zwölf Wochen nach Beginn der Studie) konnten 20 Proband/-innen der ersten Welle untersucht werden, jedoch musste der t1-Termin für die restlichen 15 Proband/-innen der zweiten Welle aufgrund des Ausbruchs der Corona-Pandemie ausfallen; w = weiblich; m = männlich, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Demografische Daten						
Geschlecht	weiblich (n = 25)		männlich (n = 10)		Gesamt (n = 35)	
<b>Alter (Jahre)</b>	MW = 56,04 SD $\pm$ 2,06		MW = 53,7 SD $\pm$ 3,71		MW = 55,37 SD $\pm$ 10,62	
<b>Größe (m)</b>	MW = 1,66 SD $\pm$ 0,01		MW = 1,82 SD $\pm$ 0,02		MW = 1,7 SD $\pm$ 0,09	
	<b>t0 (n = 35)</b>		<b>t1 (n = 20)</b>		<b>t2 (n = 30)</b>	
	<b>W</b>	<b>M</b>	<b>W</b>	<b>M</b>	<b>W</b>	<b>M</b>
<b>Gewicht (kg)</b>	MW = 85,73 SD $\pm$ 1,96	MW = 102,29 SD $\pm$ 3,88	MW = 82,22 SD $\pm$ 10,33	MW = 103,96 SD $\pm$ 16,06	MW = 84,83 SD $\pm$ 9,64	MW = 98,53 SD $\pm$ 15,83
	MW = 90,46 SD $\pm$ 12,86		MW = 88,95 SD $\pm$ 14,7		MW = 88,94 SD $\pm$ 13,02	
<b>BMI</b>	MW = 31,12 SD $\pm$ 0,69	MW = 30,98 SD $\pm$ 0,86	MW = 29,97 SD $\pm$ 3,54	MW = 30,67 SD $\pm$ 2,28	MW = 30,76 SD $\pm$ 3,68	MW = 29,81 SD $\pm$ 3,01
	MW = 31,08 SD $\pm$ 3,21		MW = 30,09 SD $\pm$ 3,18		MW = 30,47 SD $\pm$ 3,47	
<b>Relative VO<sub>2max</sub> (ml/kgxmin)</b>	MW = 18,89 SD $\pm$ 0,79	MW = 23,2 SD $\pm$ 1,15	MW = 21,92 SD $\pm$ 5,04	MW = 26,8 SD $\pm$ 3,27	MW = 20,71 SD $\pm$ 5,59	MW = 26,33 SD $\pm$ 3,01
	MW = 20,12 SD $\pm$ 4,28		MW = 23,28 SD $\pm$ 5,05		MW = 22,41 SD $\pm$ 5,56	
<b>Erkrankungen</b>	<b>nein</b>		<b>Risiko</b>		<b>Manifestiert</b>	
Adipositas	n = 1		n = 8		n = 26	
Diabetes	n = 7		n = 25		n = 3	

Hypertonie	n = 8	n = 2	n = 25
Arthrose	n = 9	n = 9	n = 17

### 2.2.3.1 Proband/-innenkollektiv der RNA-Seq-Analyse

**Tabelle 13** Proband/-innenkohorte der RNA-Seq-Analyse (n = 6)

MW = Mittelwert, MD = Median, SD = Standardabweichung, ÜG = Übergewicht (BMI  $\geq$  27 und  $\leq$  35), T2DM = Diabetes mellitus Typ II, EKs = Einschlusskriterien, relVO<sub>2max</sub> = relative maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kgxmin)

Proband/-in	Geschlecht	Alter	BMI (t0)	ÜG/Adipositas	Hypertonie	T2DM	Arthrose	EKs	relVO <sub>2max</sub>
MP1902	weiblich	54	27,12	ja	ja	nein	Risiko	3	19
MP1903	weiblich	46	31,24	ja	ja	Risiko	nein	3	17
MP1907	weiblich	57	32,72	ja	nein	Risiko	ja	3	17,37
MP1912	weiblich	61	32,79	ja	ja	Risiko	nein	3	19
MP1915	weiblich	63	26,62	nein	ja	nein	ja	2	17
MP1919	weiblich	50	28,87	ja	ja	Risiko	ja	4	21
MW		55,17	29,89					3	18,39
SD		6,49	2,74					0,63	1,59
MD		55,51	30,05					3	18,16

### 2.2.4 Blutentnahme und -verarbeitung

**Tabelle 14** Probenanzahl pro Screeningzeitpunkt

	Gesamt	t0 (= <i>baseline</i> , vor Studienbeginn)	t1 (= 12 Wochen nach Studienbeginn)	t2 (= 24 Wochen nach Studienbeginn)
n	81	35	20	26

Sämtliche Blutabnahmen wurden morgens in nüchternem Zustand durchgeführt. Tabelle 15 liefert einen Überblick über die Blutabnahmezeitpunkte und die erhobenen Laborparameter. Umgehend nach der Blutentnahme wurden die Plasma-EDTA-Proben auf Eis gestellt. Die Serumproben folgten nach einer halben Stunde Inkubation bei Raumtemperatur. Nach insgesamt einer Stunde wurden beide Proben bei 4 °C zehn Minuten bei 1000 x g zentrifugiert. Anschließend wurden die Überstände abpipettiert und bis zur weiteren Prozessierung bei -70 °C tiefgefroren. Anhand von zwölf Plasmaproben von sechs Proband/-innen wurden durch das GenXpro-Labor in Frankfurt zwölf RNA-Seq-miR-Profile analysiert. Pro Proband/-in wurde dabei jeweils eine Blutprobe zum Zeitpunkt t0 und t1 analysiert. Zur Bestimmung ausgewählter miRs wurden

zudem von insgesamt 20 Proband/-innen mittels RT-qPCR Aliquots der ‚großen‘ (7,5 ml) Plasmaproben analysiert. Die Parameter Adiponektin, Resistin und Leptin sowie COMP und CTX-II wurden durch das Labor des Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts (NMI) aus Aliquots der 7,5-ml-Serum- und Urinproben analysiert. Ferner wurden anhand der ‚kleinen‘ (2,7 ml) EDTA-, Serum-, (4,9 ml) Li-Heparinat-, (3 ml) Citrat- und (2,6 ml) NaF-Proben weitere klinische Parameter im Rahmen eines klassischen erweiterten Laborbefunds durch das Zentrallabor Tübingen erhoben.

**Tabelle 15** Labordiagnostik und bestimmte Parameter

Zu allen Untersuchungszeitpunkten (t0, t1) wurden ein kleines Blutbild, ein Differentialblutbild, der HbA1c-Wert, Kreatinin, GOT/GPT,  $\gamma$ -GT, IL-6, CRP, Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Ferritin, Eisen, Fibrinogen und Glukose ermittelt. Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analysen wurden die EDTA-, Serum- und Urin-Aliquots verwendet. Die gezeigte Tabelle wurde im Rahmen der MultiPill-Exercise-Pilotstudie durch Frau Schweda und Frau Munz entwickelt.

Zeitpunkte	EDTA (2,7 ml)	EDTA (7,5 ml)	Serum (2,7 ml)	Serum (7,5 ml)	Li-Heparinat (4,9 ml)	Citrat (3 ml)	Na F (2,6 ml)	Na F (2,6 ml)	Urin
t0, t1, t2	kleines BB	Aliquots	Insulin	Aliquots	IL-6	Fibrinogen	Glukose	Aliquots	Aliquots
	Diff-BB	2 x 1 ml		2 x 1 ml	hs CRP			1 x 1 ml	2 x 1 ml
	HbA1c	2 x 0,5 ml			Cholesterin				
					LDL-Chol.				
					HDL-Chol.				
					Triglyceride				

### 2.2.5 Hochdurchsatz-Transkriptomsequenzierung (RNA-Seq)

RNA-Seq-Analysen basieren auf dem *Next Generation Sequencing* (NGS)-Verfahren [188]. NGS hat es ermöglicht, große Mengen an Genmaterial – bis hin zu einem gesamten humanen Genom bzw. nach Umschrieb von RNA- in cDNA-Transkriptom – innerhalb kürzester Zeit zu sequenzieren. Dabei werden Millionen kurzer Stränge, sogenannte *reads*, ermittelt und anschließend auf ein Referenztranskriptom bezogen. Die Anzahl der *reads* gibt somit Informationen über das Expressionsausmaß eines Gens [189]. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten RNA-Seq-Analysen erfolgten durch die Firma Genxpro (Frankfurt am Main). Dabei wurden die Proben mithilfe des *small RNA sequencing kits* (v1.0) und der *Illumina*® NGS-Technik sequenziert. Mithilfe des *small RNA sequencing kits* (v1.0) wurde zunächst die *small RNA* aus einer Probe in kurze Fragmente zerlegt. Anhand der *Illumina*® NGS-Technik, die auf der Verwendung von DNA-Polymerasen beruht, wurden kurze DNA-Fragmente synthetisiert und

anschließend sequenziert. Die Ergebnisse der Sequenzierung wurden dann mithilfe bioinformatischer Verfahren ausgewertet, um die Identität und die Mengen der *small RNA* einer Probe zu bestimmen.

### **2.2.6 miR-Auswahlkriterien**

Aus den mittels RNA-Seq analysierten miRs wurden anhand der miR-Auswahlkriterien 13 miRs ausgewählt. Auswahlkriterien waren eine *read*-Zahl von  $\geq 50$  und eine Korrelation mit mindestens einem Korrelationskoeffizienten  $\pm 0,65$  zwischen miR-Basalkonzentration und der Veränderung eines in dieser Studie untersuchten klinischen Parameters.

### **2.2.7 RNA-Aufreinigung**

Mithilfe des *miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit* (Qiagen, Hilden), das nach Angaben des Herstellers angewendet wurde, wurden sämtliche Plasmaproben aufgereinigt und die darin enthaltene RNA wurde isoliert.

### **2.2.8 Reverse Transkription**

Da RNA keine geeignete Matrize für die qPCR darstellt, müssen RNA-Proben mittels reverser Transkription in cDNA umgeschrieben werden [190]. Dafür wird das Enzym Reverse Transkriptase (RNA-abhängige DNA-Polymerase) verwendet, das eine zur RNA komplementäre cDNA synthetisiert. Anhand dieser cDNA erfolgt dann die Amplifikation mittels qPCR. Zur reversen Transkription wurde das *miRCURY LNA RT Kit* (Qiagen, Hilden) nach Angaben des Herstellers herangezogen. Um das benötigte RNA-Volumen abzuschätzen, wurde folgende Formel angewendet:

$$\text{Template RNA Volumen } (\mu\text{l}) = \left( \frac{\text{Elutionsvolumen } (\mu\text{l})}{\text{Originalprobenvolumen } (\mu\text{l})} \right) \times 8 \mu\text{l}$$

Hier ergaben sich für die in dieser Studie aufgearbeiteten Proben  $0,72 \mu\text{l}$  *Template RNA*. Dieses Volumen wurde auf  $1 \mu\text{l}$  aufgerundet; dementsprechend wurden Wasseranteile angepasst, um zusammen mit dem RT-Puffer, RT-Enzym-Mix und UniSp6-Kontroll-RNA auf  $10 \mu\text{l}$  Gesamtreaktionsvolumen zu kommen. Der gesamte Ansatz wurde durchmischt und auf Eis gestellt.

**Tabelle 16** Zusammenfassung des Standardansatzes für die reverse Transkription

5 x <i>miRCURY SYBR Green RT Reaction Puffer</i>	2 $\mu$ l
RNase-freies Wasser	5 $\mu$ l
10 x <i>miRCURY RT-Enzym-Mix</i>	1 $\mu$ l
UniSp6-Kontroll-RNA	1 $\mu$ l
<i>Template RNA</i>	1 $\mu$ l
<b>Total</b>	10 $\mu$ l

Anschließend wurden die Ansätze für 60 min bei 42 °C im *Thermocycler* inkubiert. Die Umschriebreaktion wurde während der darauffolgenden Inkubation für 5 min bei 95 °C gestoppt. Die Proben wurden daraufhin direkt auf 4 °C abgekühlt und anschließend bei -20 °C bis zur weiteren Verwendung gelagert.

#### 2.2.8.1 Qualitätsüberprüfung der reversen Transkription

Um die Qualität des cDNA-Umschriebs zu überprüfen, wurde mittels qPCR die UniSp6-Kontroll-RNA nachgewiesen.

#### 2.2.9 **Quantitative Real Time-PCR (qPCR)**

Bei der PCR (englisch: *polymerase chain reaction*) handelt es sich um eine Methode zur Vervielfältigung von DNA. Dabei werden durch sich zyklisch wiederholende Reaktionen kleine Mengen doppelsträngiger DNA (dsDNA) *in vitro* amplifiziert. Die PCR wird in drei Schritte eingeteilt: Denaturierung, *Primer*-Anlagerung und Elongation. Zunächst wird die dsDNA denaturiert, damit sich ihre Stränge trennen. Danach binden Oligonukleotid-*Primer* komplementär an die DNA-Sequenz. Dieser Schritt wird als Anlagern (*annealing*) der *Primer* bezeichnet. Danach erfolgt am 3'-Ende die *Primerverlängerung* durch die thermostabile DNA-Polymerase. Es entstehen zwei neue doppelsträngige DNAs. Diesen Vorgang nennt man Elongation oder Amplifikation. Die drei Vorgänge werden mehrmals wiederholt. Bei jedem neuen PCR-Zyklus steigt die Anzahl der DNA-Stränge exponentiell an, da der neu synthetisierte DNA-Strang als Matrize dient [191, 192]. Die *Real-Time*-PCR erlaubt es, die Amplifikation in Echtzeit zu beobachten. Dies kann beispielsweise durch die Verwendung von

Fluoreszenzfarbstoffen erreicht werden. Die Fluoreszenzintensität korreliert dabei mit der PCR-Amplifikationsmenge. So kann die Emissionssteigerung dieser Farbstoffe während der Zyklen über einen Sequenzdetektor gemessen werden. Amplifikation und Detektion laufen mithin in einem Schritt ab [193]. Die Quantifizierung der *Template*-DNA kann daher über die Fluoreszenz erfolgen. *SYBR<sup>®</sup> Green I* ist ein asymmetrischer Cyanin-Farbstoff, der sich spezifisch an doppelsträngige DNA bindet und bei 520 nm fluoresziert [194]. Die Intensität des Fluoreszenzsignals korreliert mit der dsDNA-Menge in der Probe. Am Ende der Amplifikationsphase erfolgt die Emissionsmessung des gebundenen Farbstoffs [192]. Zur Quantifizierung der miR-Konzentration wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Verfahren der quantitativen *Real-Time*-Polymerasekettenreaktion (qPCR) mithilfe des *miRCURY LNA-Assays* (Qiagen) angewandt. Für eine Reaktion betrug das Gesamtvolumen des PCR-Mastermix 10  $\mu$ l. Die *Primer* mussten vor Anwendung mit 220  $\mu$ l RNase-freiem Wasser versetzt werden. Der Primermix wurde im Anschluss *gevortext* und abzentrifugiert. Anschließend wurden der *SYBR Green-Mastermix* und der *PCR-Primermix* im Verhältnis 5:1 zusammenpipettiert, *gevortext* und abzentrifugiert.

**Tabelle 17** Übersicht über die Bestandteile des Gesamtreaktionsvolumens der quantitativen *Real-Time*-PCR

<i>2 x miRCURY SYBR Green Mastermix</i>	5 $\mu$ l
<i>PCR Primer Mix</i>	1 $\mu$ l
1:30 verdünnte <i>Template-cDNA</i>	4 $\mu$ l
<b>Total</b>	10 $\mu$ l

Mittels einer ‚reversen‘ Pipettiermethode wurden pro *Well* der PCR-Platte zunächst 6  $\mu$ l des *Mastermix* vorgelegt. Anschließend wurden 4  $\mu$ l der 1:30 verdünnten *Template-cDNA* je *Well* zum *Mastermix* hinzugefügt, sodass am Ende pro *Well* ein Gesamtvolumen von 10  $\mu$ l vorlag. Für jedes *Well* wurde dabei eine neue Pipettenspitze verwendet. Jede Probe wurde pro *Primer* doppelt angesetzt. Um eine gute Vergleichbarkeit von Proben zu ermöglichen, wurden alle Ansätze für einen *Primer* innerhalb eines Thermocycler-Laufs (Tabelle 18)

analysiert. Die Schritte 2 bis 3 wurden – wie im Qiagen-Protokoll beschrieben – 40-mal durchlaufen.

**Tabelle 18** Temperaturdurchlauf des Thermocyclers für die qPCR

1	Initiale Aktivierung	95 °C	2 min
2	Denaturierung	95 °C	10 sec
3	Kombiniertes Annealing/Extension	56 °C	60 sec
4	Schmelzkurvenanalyse	60–95 °C	

#### 2.2.9.1 Ct-Wert-Bestimmung

Der Schwellenwert  $t$  (*threshold*) der Fluoreszenzintensität entspricht dem Hintergrundwert. Der Punkt, an dem das Fluoreszenzniveau diesen Wert erstmals erreicht, wird als *threshold cycle* (Ct) bezeichnet [193]. Der Ct-Wert entspricht folglich der Zyklenzahl beim Erreichen des *thresholds*. In einem optimalen PCR-Lauf ist der Ct-Wert der zu Beginn enthaltenen DNA-Menge umgekehrt proportional: Je niedriger der Ct-Wert ist, desto höher ist die Ausgangsmenge der Template-DNA [191-194]. Ct-Werte wurden in dieser Arbeit mithilfe des Analyseprogramms CFX Manager™ (*BioRad*) anhand einer Amplifikations-Kurve, die die Zyklenzahl gegenüber dem Fluoreszenzsignal zeigt, dargestellt und ausgewertet.

#### 2.2.9.2 Referenzgenanalyse

Zur Bestimmung der Effizienz von qPCR-Reaktionen kommt meist ein endogener Standard zur Anwendung. Es handelt sich dabei um sogenannte *Housekeeping*-Gene. Diese sollten idealerweise in unterschiedlichen Geweben und während jedes Entwicklungsstadiums konstant exprimiert werden. Sie dürfen sich nicht durch experimentelle Interventionen verändern [194]. Um die optimalen *Housekeeping*-Gene zu finden, wurden im Rahmen dieser Abhandlung mittels der RefFinder-Software [195] drei *Housekeeping*-Gene analysiert. Die Software integriert die derzeit verfügbaren relevantesten Berechnungsprogramme *geNorm* [196], *Normfinder* [197], *BestKeeper* [198] sowie die vergleichende *Delta-Ct*-Methode [199]). Hiermit können potenzielle Referenzgene verglichen und

bezüglich ihrer Stabilität in einem bestimmten System evaluiert werden. Basierend auf den *Rankings* der einzelnen Programme weist es den einzelnen Genen ein entsprechendes Gewicht zu und berechnet das geometrische Mittel ihrer Gewichte für das endgültige *Gesamtranking*.

### 2.2.9.3 Normalisierung der Ct-Werte

Die Ct-Werte wurden anhand der ausgewählten *Housekeepinggene* und deren geometrischer Mittel normalisiert. Nach Ermittlung des geometrischen Mittels der *Housekeepinggene* wurde der Ct-Wert des GEOMs vom Ct-Wert der zu untersuchenden miR subtrahiert.

$$\Delta Ct(t_x) = Ct(\text{Zielgen}) - Ct(\text{GEOM})$$

Anschließend wurde der Mittelwert aus den beiden Messwiederholungen berechnet (*Average ΔCt*).

$$\text{Avg. } \Delta Ct = \frac{\Delta Ct(\text{Messwiederholung 1}) + Ct(\text{Messwiederholung 2})}{2}$$

Um den relativen Expressionseffekt einer miR in Bezug auf das GEOM sowie die Effizienz der PCR-Reaktion, bei der eine Verdopplung der DNA-Menge in jedem Zyklus vorausgesetzt wird, zu ermitteln, wurde 2 zum Exponenten *Avg. ΔCt* berechnet.

$$\text{relativer Expressionseffekt} = 2^{\text{Avg. } \Delta Ct(t_x)}$$

Um den relativen Expressionsunterschied zwischen der t0- und der t1-Probe, normalisiert zum GEOM, zu berechnen, wurde der ΔCt-Wert der t0-Probe von der zugehörigen t1-Probe abgezogen, sodass sich der ΔΔCt-Wert ergab.

$$\Delta \Delta Ct = \Delta Ct(t1) - \Delta Ct(t0)$$

Für den relativen Expressionsunterschied (*fold change*) zwischen der t0- und der t1-Probe, normalisiert zum GEOM sowie unter Berücksichtigung der Effizienz der PCR-Reaktion, bei der von einer Verdopplung der DNA-Menge in jedem Zyklus ausgegangen wird, ergibt sich folgende Formel:

$$\text{fold change} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

Der relative Expressionseffekt sowie der relative Expressionsunterschied zwischen einer t0- und einer t1-Probe wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit logarithmiert.

### **2.2.10 Analyse der Konzentrationen von Adipokinen und Arthrose-Markern**

Für die Bestimmung der Adipokin-, Resistin- und Leptin- sowie der COMP-Konzentrationen wurden Teile der eingefrorenen Serum-Aliquots verwendet. CTX-II wurde aus eingefrorenen Urinproben bestimmt. Hierfür wurden gekühlte 200- $\mu$ l-Aliquots auf Trockeneis zum Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut (NMI) geschickt und dort analysiert.

COMP wurde durch das *Human COMP Quantikine ELISA Kit* nachgewiesen, das sich der *Sandwich-Polymerase-Kettenreaktion Enzyme-linked Immunosorbent Assay*-Methodik (SPS ELISA) bedient. Das SPS ELISA ist eine Technik zum Nachweis von Proteinen. Es basiert auf dem ELISA-Prinzip (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*), das ursprünglich zur Bestimmung von Antikörpern entwickelt wurde. Hierbei wird die Serum-Probe auf eine mit monoklonalen Antikörpern, die spezifisch für das humane COMP sind, beschichtete Mikrotiterplatte aufgetragen. Anschließend werden enzymgekoppelte polyklonale Antikörper hinzugefügt. Eine weitere Substratlösung wird beigefügt, um eine Farbentwicklung hervorzurufen, die in ihrer Intensität mit der Menge an gebundenem COMP korreliert.

Adiponektin, Resistin und Leptin wurden ebenfalls durch spezifische *ELISA*-Assays nachgewiesen, die – wie auch das *Human COMP Quantikine ELISA Kit* – auf dem *SPS ELISA*-Prinzip basierten.

CTX-II wurde aus Urinproben mithilfe des *UrineCartiLaps® Kits* nachgewiesen, das auf der EIA-Methodik beruht. Hierbei werden die Abbauprodukte des

C-terminalen Telopeptids des Typ-II-Kollagens, die vermehrt bei Knorpelabbauprozessen in den Blutkreislauf gelangen und schließlich durch den Urin ausgeschieden werden, über eine kompetitive Bindung an einen CTX-II-spezifischen monoklonalen Antikörper quantifiziert.

**Tabelle 19** Verwendete Analytikmethoden des NMIs

EIA = Enzym-Immunoassay; IDS = immunodiagnosticssystems; SPS ELISA = *Solid Phase Sandwich Enzyme-linked immunosorbent assay*

Marker	Assays/Kits	Methodik	Hersteller
CTX-II	<i>UrineCartiLaps® CTX-II</i>	EIA	IDS
COMP	<i>Human COMP Quantikine ELISA Kit</i>	SPS ELISA	R&D Systems
Adiponektin	<i>Adiponectin E09 ELISA Assay</i>	SPS ELISA	Mediagnost
Resistin	<i>Resistin E50 ELISA Assay</i>	SPS ELISA	Mediagnost
Leptin	<i>Leptin E07 ELISA Assay</i>	SPS ELISA	Mediagnost

### 2.2.11 Aminosäure- und Acylcarnitin-Analysen mittels Trockenblutkarten

**Tabelle 20** Probeneinteilung und -anzahl pro Screeningzeitpunkt (t0, t1, t2 vor/nach Belastung)

	t0	t1	t2 vor Belastung	t2 nach Belastung	Insgesamt
n	7	7	26	26	66

Die insgesamt 66 untersuchten Trockenblutkarten wurden 26 Proband/-innen zu verschiedenen Zeitpunkten durch Mitarbeiter/-innen der Sportmedizin Tübingen abgenommen. Die Idee der Aminosäure- und Acylcarnitin-Analyse mithilfe von Trockenblutkarten ergab sich erst während der laufenden Studie. So konnten lediglich bei sieben Proband/-innen jeweils zum Zeitpunkt t0 und t1 Trockenblutkarten abgenommen werden. Nach deren erfolgreichen Analyse wurde die Fragestellung dahin gehend erweitert, dass zusätzlich der Frage der akuten Aminosäure- und Acylcarnitin-Muster-Veränderung nach Belastung

nachgegangen werden sollte. Zu dem Zeitpunkt war die Studie jedoch bereits so weit vorangeschritten, dass nur der t2-Zeitpunkt (nach zwölf Wochen Trainingsintervention und weiteren zwölf Wochen eigenständigem Training) für diese Analysen genutzt werden konnte. So konnten bei insgesamt 26 Proband/-innen zum Zeitpunkt t2 vor und nach Belastung Trockenblutkarten abgenommen werden. Bei den Proben handelte es sich um aus dem Ohrläppchen entnommene Kapillarblutropfen, die auf Pappkarten, sogenannte Guthriekärtchen, die üblicherweise im Rahmen des sogenannten Neugeborenenenscreenings auf Stoffwechselerkrankungen verwendet werden, aufgetragen wurden. Die Acylcarnitin- und Aminosäure-Konzentrationen wurden durch das Screening-Labor Hannover mittels Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie ermittelt. Statistisch wurden verschiedene Abnahmezeitpunkte miteinander verglichen: zum einen die Konzentrationsunterschiede vor und nach dem initialen zwölfwöchigen Trainingsprogramm (Vergleich t0–t1) und zum anderen die Konzentrationen vor und nach akuter körperlicher Belastung. Zudem wurden die Metabolit-Basalkonzentrationen mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention korreliert, um potenzielle Prädiktiv-Marker definieren zu können.

#### 2.2.11.1 Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie

Durch die Massenspektrometrie (*mass spectrometry*, MS) lässt sich die Masse von Atomen, Molekülen und allen anderen Teilchen, die sich in Lösung oder in einer Gasphase befinden, bestimmen. Durch das erzeugte Massenspektrum können Rückschlüsse auf die Masse und die Häufigkeit unterschiedlicher Teilchen in einer Probe gezogen werden. Die Massenspektrometrie besitzt einen breiten Anwendungsbereich, weshalb die Methode in der Chemie, der Biochemie und der Medizin Verwendung findet. Insbesondere die Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) [200, 201] eignet sich zur Bestimmung der Struktur von Biomolekülen, beispielsweise Proteinen, Peptiden, Oligonukleotiden oder Oligosacchariden. Dadurch stellt die Tandem-MS ein unverzichtbares analytisches Werkzeug der Lebenswissenschaften dar [202-204]. Die

Massenspektrometrie kann direkt mit chromatographischen Trenntechniken gekoppelt werden, z. B. der Flüssigchromatographie (*liquid chromatography*, LC). Dies ermöglicht die Analyse einzelner Komponenten einer komplexen Mischung [202].

**Tabelle 21** Übersicht über die im Screening-Labor Hannover angewandten Methoden  
MS/MS = Tandem-Massenspektrometrie; LC-MS/MS = Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie /Massenspektrometrie

Analyse	Methode
Verzweigkettige Aminosäuren	LC-MS/MS
Acylcarnitine und weitere Aminosäuren	MS/MS; LC-MS/MS

#### 2.2.11.2 Metabolomik-Parameter

Im Rahmen dieser Studie wurden verschiedene Metabolomik-Parameter untersucht. Die ausgewählten Parameter lassen sich in zwei grundlegende Gruppen einteilen: Aminosäuren (Tabelle 22) und Acylcarnitine (Tabelle 23). Bei den Aminosäuren wurden solche für die Analytik ausgewählt, für die laut Literaturangaben Zusammenhänge mit Trainingsanpassung bekannt waren (Referenz oder auf Einleitung verweisen).

**Tabelle 22** Analytierte Aminosäuren

Abkürzung	Metabolit	Eigenschaften
Cit	Citrullin	Nichtproteinogene Aminosäure, die als Zwischenprodukt des Harnstoffzyklus auftritt
Met	Methionin	Schwefelhaltige apolare Aminosäure
Phe	Phenylalanin	Aromatische apolare/hydrophobe Aminosäure
Tyr	Tyrosin	Aromatische polare/hydrophile Aminosäure mit einer alkoholischen Seitengruppe
Val	Valin	Verzweigkettige apolare/hydrophobe Aminosäure
Xle	Leucin + Isoleucin	Verzweigkettige apolare/hydrophobe Aminosäuren

Bei den Acylcarnitinen wurde ein klassisches Acylcarnitin-Muster analysiert, das kurz- (4–6 C-Atome), mittellang- (8–12 C-Atome) und langkettige (>12 C-Atome) Acylcarnitine abdeckte.

**Tabelle 23** Analysierte Acylcarnitine

<b>Abkürzung</b>	<b>Metabolit</b>
Carnitin	Freies Carnitin
CxGes	Gesamtcarnitin
C2	Acetylcarnitin
C3-DC+C4-OH	Malonylcarnitin (C3-DC)+3-Hydroxybutyrylcarnitin (C4-OH)
C3	Propionylcarnitin (C3)
C4	Butyrylcarnitin+Isobutyrylcarnitin (C4)
C4-DC+C5-OH	Methylmalonylcarnitin (C4-DC)+3-Hydroxyisovalerylcarnitin (C5-OH)
C5	Isovalerylcarnitin+Methylbutyrylcarnitin (C5)
C5-DC+C6-OH	Glutarylarnitin (C5-DC)+3-Hydroxyhexanoylcarnitin (C6-OH)
C6	Hexanoylcarnitin (C6)
C6-DC	Methylglutarylarnitin (C6-DC)
C8	Octanoylcarnitin (C8)
C10	Decanoylcarnitin (C10)
C10:1	Decenoylcarnitin (C10:1)
C12	Dodecanoylcarnitin (C12)
C12:1	Dodecenoylcarnitin (C12:1)
C14	Tetradecanoylcarnitin (C14)
C14-OH	3-Hydroxytetradecanoylcarnitin (C14-OH)
C14:1-OH	3-Hydroxytetradecenoylcarnitin (C14:1-OH)
C14:1	Tetradecenoylcarnitin (C14:1)
C14:2	Tetradecadienoylcarnitin (C14:2)
C16	Palmitoylcarnitin (C16)
C18	Stearoylcarnitin (C18)
C18:1	Oleoylcarnitin (C18:1)
C18:2	Linoleoylcarnitin (C18:2)
C16-OH	3-Hydroxypalmitoylcarnitin (C16-OH)
C18:1-OH	3-Hydroxyoleoylcarnitin (C18:1-OH)
C18:2-OH	3-Hydroxylinoleoylcarnitin (C18:2-OH)

Bei der Auswertung wurden die Acylcarnitine ebenfalls nach Länge in Gruppen eingeteilt (Tabelle 24).

**Tabelle 24** Übersicht über die Acylcarnitinlängen

<b>Metabolit</b>	<b>Beschreibung</b>
Kurzkettige Acylcarnitine	2–6 C-Atome
Mittellangkettige Acylcarnitine	8–12 C-Atome
Langkettige Acylcarnitine	> 12 C-Atome

Die Analyse dieser Parameter-Gruppen ist bereits durch die Neugeborenenendiagnostik etabliert und lässt sich zuverlässig mit Trockenblutkarten durchführen.

### **2.2.12 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der *Software SPSS* für Macintosh, Version 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York). Die Messwerte der Aminosäuren, Acylcarnitine, miRs und der klinischen Parameter wurden zunächst in einer Übersichtsauswertung tabellarisch erfasst. Anschließend wurden die Metaboliten-Basalkonzentrationen ( $t_0$ ) sowie die Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Training ( $\Delta kP$ ) anhand des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Fällt dieser Normalverteilungstest signifikant ( $p < 0,05$ ) aus, muss die Nullhypothese, die besagt, dass die Daten normalverteilt sind, verworfen werden. Dann muss davon ausgegangen werden, dass der untersuchte Datensatz nicht normalverteilt ist. Dies hat Auswirkungen auf die spätere statistische Test-Auswahl (Tabelle 25).

**Tabelle 25** Statistische Tests und Voraussetzungen

<b>Stichprobe</b>	Verbunden	
<b>Verteilung</b>	Normalverteilt	Nicht normalverteilt
<b>Unterschiedstestung</b>	t-Test für verbundene Stichproben	Wilcoxon-Test

<b>Korrelationstestung</b>	Pearson	Spearman
----------------------------	---------	----------

Da bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde zur Unterschiedstestung der Wilcoxon-Test angewandt. Aufgrund der Stichprobengröße, die kleiner als 30 war, wurde zusätzlich die exakte Signifikanz berechnet. Es wurde außerdem für jedes Ergebnis der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) berechnet. Zusammenhänge zwischen metrischen Parametern wurden mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman quantifiziert [205, 206]. Um die Frage zu beantworten, ob sich die analysierten Metaboliten als Biomarker für Trainingseffekte eignen, wurden deren Basalkonzentrationen sowie Expressions- und Konzentrationsveränderungen mit der Veränderung der klinischen Parameter ( $\Delta kP$ ) korreliert. Mittels der genannten nichtparametrischen Tests konnten Daten auch dann analysiert werden, wenn die relevanten Voraussetzungen anderer Testverfahren (z. B. Normalverteilung) nicht erfüllt oder aufgrund kleiner Stichprobenumfänge nicht zuverlässig bestimmt werden konnten. Es konnten negative sowie positive Korrelationen berechnet werden. Die statistischen Daten wurden mittels der *Software SPSS* und *Excel* grafisch veranschaulicht. Das zweiseitige Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  wurde bei allen statistischen Analysen festgesetzt.

Insgesamt handelt es sich bei dieser Abhandlung um eine explorative Pilot-Untersuchung, wobei der Schwerpunkt darauf lag, im Sinne eines hypothesengenerierenden Ansatzes mögliche Beziehungen zwischen den untersuchten Parametern herauszuarbeiten und dadurch eine Basis für weitere Studien zu bilden.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 RNA-Seq**

Mittels RNA-Seq-Analysen wurden sämtliche miRs von sechs Probandinnen sequenziert. Die Probandinnen waren allesamt weiblich, da der überwiegende Teil der Teilnehmer/-innen dieser Studie weiblich war. Das durchschnittliche Alter

der ausgewählten Probandinnen entsprach ferner ungefähr dem mittleren Alter der Gesamtkohorte, das sich auf 55 Jahre belief. Die RNA-Seq-Ergebnisse bildeten die Grundlage für die spätere miR-Auswahl für die qPCR-Analyse. Anhand der miR-Auswahlkriterien ( $reads \geq 50$ ,  $r = +/-0,65$  zwischen Basalkonzentration und der Veränderung mindestens eines in dieser Studie untersuchten klinischen Parameters) wurden für eine weitere Analyse 13 miRs ausgewählt. Die Korrelationsanalyse ergab folgende Ergebnisse (Tabelle 26).

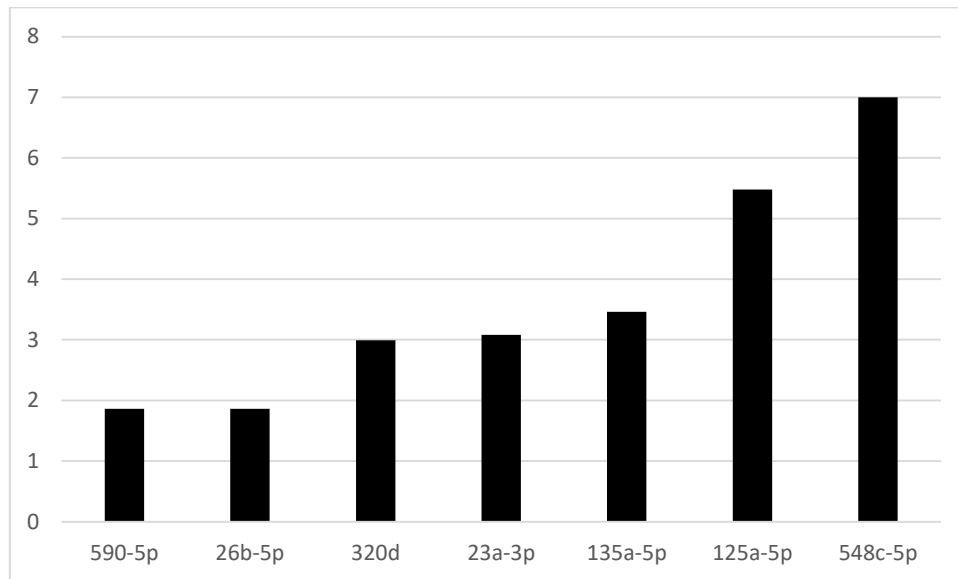


Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,486	-0,314	-0,714	0,257	-0,086	-0,486	0,029	0,714	-0,657	-0,314	-0,429	0,086	-0,371
		Sig. (2-seitig)	0,329	0,544	0,111	0,623	0,872	0,329	0,957	0,111	0,156	0,544	0,397	0,872	0,468
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,086	-0,600	0,143	0,371	0,029	-0,086	0,600	-0,714	0,086	0,029	0,029	-0,029	0,600
Sig. (2-seitig)		0,872	0,208	0,787	0,468	0,957	0,872	0,208	0,111	0,872	0,957	0,957	0,957	0,208	
n		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,029	-0,086	-0,314	-0,086	0,086	0,029	0,200	0,486	-0,371	0,143	0,086	-0,086	-0,029	
	Sig. (2-seitig)	0,957	0,872	0,544	0,872	0,872	0,957	0,704	0,329	0,468	0,787	0,872	0,872	0,957	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,371	-0,143	0,029	0,200	-0,714	0,371	0,486	0,086	0,429	0,143	0,600	0,714	0,486	
	Sig. (2-seitig)	0,468	0,787	0,957	0,704	0,111	0,468	0,329	0,872	0,397	0,787	0,208	0,111	0,329	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,754	0,319	0,348	-0,493	0,116	0,754	0,232	0,029	0,232	0,609	0,812*	-0,116	0,377
		Sig. (2-seitig)	0,084	0,538	0,499	0,321	0,827	0,084	0,658	0,957	0,658	0,2	0,05	0,827	0,461
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,257	-0,486	0,143	0,314	-0,371	0,257	0,771	-0,429	0,314	0,200	0,486	0,371	0,771
		Sig. (2-seitig)	0,623	0,329	0,787	0,544	0,468	0,623	0,072	0,397	0,544	0,704	0,329	0,468	0,072
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,319	0,493	0,551	-0,696	0,986**	0,319	-0,174	-0,377	0,029	0,580	0,058	-0,986**	0,029	
	Sig. (2-seitig)	0,538	0,321	0,257	0,125	0	0,538	0,742	0,461	0,957	0,228	0,913	0	0,957	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

## 3.2 Quantitative *Real-Time-PCR*

### 3.2.1 Referenzgenanalyse

Anhand der RefFinder-Software [195] wurden aus sieben potenziellen Housekeeping-miRs die drei stabilsten miRs – 590-5p, 26b-5p und 320d – ausgewählt (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Housekeeping-Gen-Stabilität**

Die Grafik zeigt die zusammengefasste Stabilitätsindizes der analysierten Housekeeping-Gen-Kandidaten. Je niedriger der Wert ist, desto stabiler ist das Housekeeping-Gen.

### 3.2.2 miR-Basalkonzentration nach Normalisierung anhand von Housekeeping-Genen

Die aus der RT-qPCR ermittelten Ct-Werte wurden anhand der Referenzgene normalisiert. Anschließend wurde eine logarithmierte relative Basalkonzentration berechnet.

**Tabelle 27** Relative miR-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0

Relative Basalkonzentration und Konzentration nach zwölf Wochen Trainingsintervention der mittels RT-qPCR untersuchten miRs, nach absteigender Basalkonzentration sortiert; es handelt sich hier um logarithmierte Daten; n = 20

miR	Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
16-5p	t0	6,90	7,10	1,02	5,29	8,28
223-3p	t0	6,64	6,61	0,88	5,27	8,92
103a-3p	t0	4,67	4,48	0,84	3,36	6,31
21-5p	t0	4,66	4,48	0,94	3,46	7,19

486-5p	t0	4,38	4,58	1,38	2,33	6,22
126-3p	t0	2,96	2,79	1,02	0,95	5,37
146a-5p	t0	1,70	1,63	1,00	-0,33	3,91
150a-5p	t0	1,02	1,27	1,11	-1,04	2,59
143-3p	t0	-1,51	-1,78	1,33	-3,27	1,83
130b-3p	t0	-2,39	-2,45	0,93	-4,45	-0,18
505-3p	t0	-3,07	-3,24	0,84	-4,49	-0,92
210-3p	t0	-3,18	-3,18	0,76	-4,60	-1,30
190a-5p	t0	-3,57	-3,61	0,88	-4,92	-1,56

### 3.2.3 miRs als Prädiktiv-Marker: Korrelationen zwischen miR-Basalkonzentrationen und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm

Um Biomarker mit prädiktiver Aussagekraft zu identifizieren, wurden die Basalkonzentrationen der miRs zum Zeitpunkt t0, also vor Beginn der Trainingsstudie, mit der Veränderung 16 prädefinierter klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention (Tabelle 28) mittels Spearman-Korrelation aufeinander bezogen.

**Tabelle 28**  $\Delta$ Klinische Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention

Durchschnittliche Veränderung der klinischen Parameter zwischen Zeitpunkt t0 (= vor Beginn der Studie) und t1 (= nach zwölf Wochen Trainingsintervention), n = 20; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MD = Median; Min = Minimum; Max = Maximum; Sig = Signifikanz;  $relVO_{2max}$  = relative maximale Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output; BMI = Body Mass Index; IL6 = Interleukin 6; CRP = C-reaktives Protein; Nü.-Glukose = Nüchternblutglukose; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR = systolischer Blutdruck; HF = Herzfrequenz

Klinische Parameter	$\Delta$				t0			t1		
	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	Min	Max	MW
$relVO_{2max}$ [mlO <sub>2</sub> /kgxmin]	-2	8	3,04	2,45	12	28	20,22	13	34	23,28
PPO [W/kg]	-8,3	42	17,80	13,03	79,2	225	140,63	75	250	156,94
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-2,9	0,7	-0,53	1,00	24,03	36,09	30,62	23,97	35,98	30,09
IL6 [ng/L]	-5,7	4,6	0,36	1,86	2,7	9,1	3,28	2,7	7,8	3,64
CRP [mg/dL]	-0,4	3,9	0,13	0,90	0,01	1,27	0,36	0,01	4,44	0,49
Fibrinogen [mg/dL]	-62	123	17,89	50,69	23	299	82,65	23	174	76,95
Insulin [pmol/L]	-166	51	-5,70	48,54	5,2	6,2	5,71	5,1	6,3	5,63
HbA1c [%]	-0,4	0,6	-0,08	0,23	72	115	90,15	69	124	90,60
Glucose [mg/dL]	-14	11	0,45	6,80	192	477	307,05	231	477	325,63
Cholesterin [mg/dL]	-45	118	6,15	40,31	157	315	220,40	128	283	226,55

<b>Triglyceride [mg/dL]</b>	-45	61	1,25	29,39	4	256	112,95	57	218	114,20
<b>LDL [mg/dL]</b>	-43	28	-3,40	20,52	87	260	162,75	85	233	159,35
<b>HDL [mg/dL]</b>	-7	14	2,00	5,70	37	76	57,90	37	90	59,90
<b>diastRR [mmHg]</b>	-15	18	1,50	8,37	68	102	83,60	73	110	85,10
<b>sysRR [mmHg]</b>	-34	28	1,70	13,45	115	161	130,45	114	175	132,15
<b>HF in Ruhe [bpm]</b>	-15	22	6,50	10,73	54	111	80,05	66	110	85,22

Um krankheitsspezifische Korrelationsmuster zu identifizieren, wurden zudem die Korrelationsanalysen innerhalb der spezifischen Krankheitskohorten (Tabelle 10) wiederholt. Durch die Korrelationsanalysen der einzelnen Erkrankungskohorten konnten individuelle Matrizes für jedes Krankheitsprofil ermittelt werden, die in den folgenden Kapiteln erläutert werden. Zur besseren Übersicht wurden in den Korrelationstabellen negative Korrelationen (= gegenläufige Korrelation; hohe Basalkonzentration geht mit der Abnahme des klinischen Parameters einher) rot und positive Korrelationen (= gleichläufige Korrelation; hohe Basalkonzentration geht mit der Zunahme des klinischen Parameters einher) grün markiert. Signifikante Korrelationen wurden ferner mit einem Stern (\* $p < 0,05$ ) oder zwei Sternen (\*\* $p < 0,01$ ) markiert. Schwächere Korrelations-Trends wurden in helleren Rot- und Grüntönen markiert.

### 3.2.3.1 Prädiktiv-Analyse für alle Proband/-innen

Die Korrelationsanalysen zwischen den miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt  $t_0$  und der Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention für alle Proband/-innen (Tabelle 29) ergaben vorwiegend negative Korrelationen, zumeist in den Bereichen Entzündungs-, Fettstoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Parameter. Im Bereich der Sportparameter, insbesondere  $\Delta\dot{V}O_{2\max}$  sowie  $\Delta\text{BMI}$ , konnten vereinzelt negative sowie positive Zusammenhänge beobachtet werden.

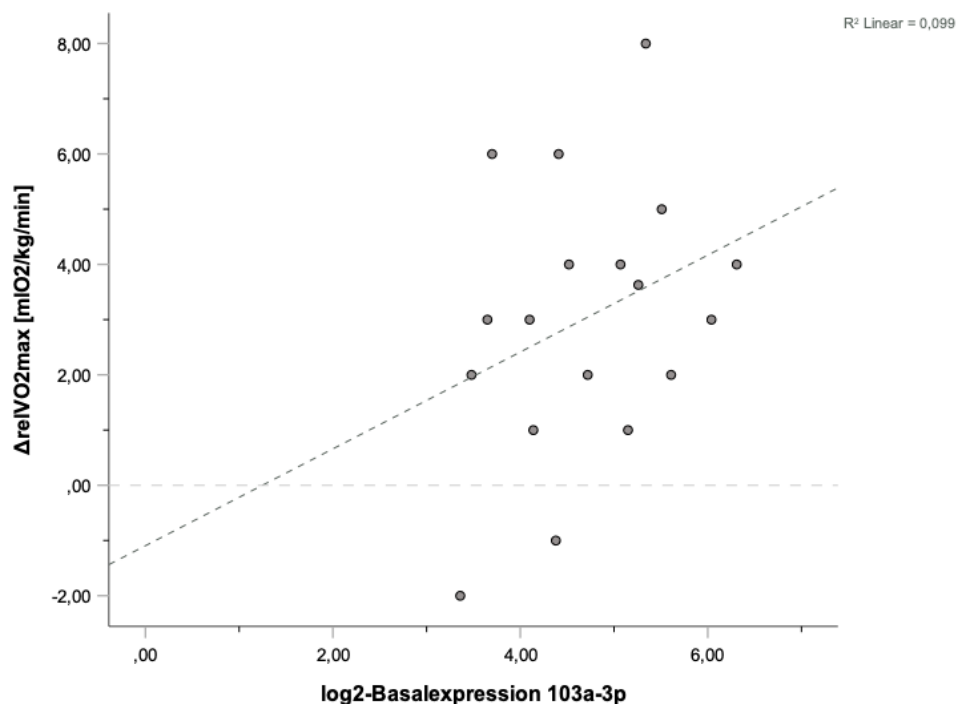
**Tabelle 29** Spearman-Korrelation der miR-Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention bei allen Proband/-innen ( $n = 20$ )

Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelation sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert:  $*(p < 0,05)$ ,  $** (p < 0,01)$ ; relVO2max = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

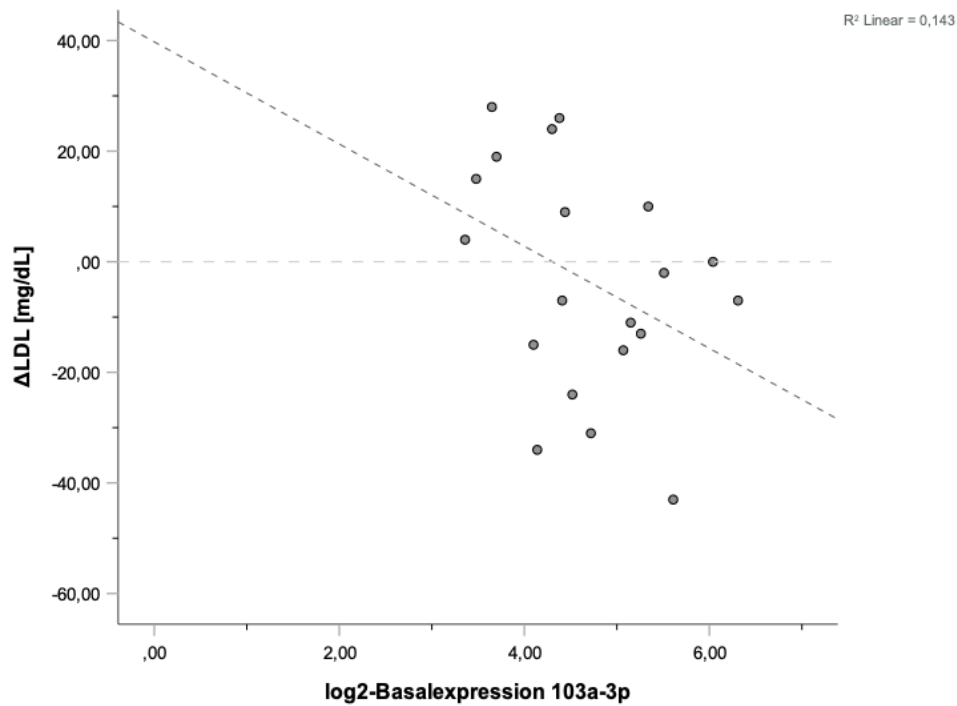
Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	miR-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0												
			16-5p	486-5p	210-3p	146a-5p	150a-5p	190a-5p	223-3p	143-3p	130b-3p	505-3p	21-5p	126-3p	103a-3p
Sport	ΔrelVO2max [mlO2/kgxmin]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,059	0,229	0,289	-0,372	-0,28	0,121	-0,316	-0,136	0,269	-0,227	-0,049	-0,091	0,33
		Sig. (2-seitig)	0,815	0,361	0,245	0,128	0,261	0,633	0,201	0,590	0,280	0,366	0,847	0,718	0,182
		n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	ΔPPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,215	0,076	0,165	-0,244	-0,255	0,285	-0,363	-0,251	0,272	-0,291	-0,163	-0,184	0,348
		Sig. (2-seitig)	0,391	0,765	0,513	0,329	0,308	0,252	0,138	0,316	0,275	0,242	0,518	0,464	0,156
		n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Gewicht	ΔBMI [kg/m2]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,023	0,043	0,112	0,111	0,223	0,194	0,051	0,053	-0,014	0,102	0,199	0,117	,557*
		Sig. (2-seitig)	0,925	0,858	0,638	0,640	0,344	0,412	0,830	0,823	0,955	0,670	0,400	0,624	0,011
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Entzündung	ΔIL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,086	-0,178	-0,093	0,095	-0,084	0,212	0,107	0,227	0,008	-0,029	-0,027	0,172	-0,17
		Sig. (2-seitig)	0,718	0,454	0,696	0,691	0,724	0,369	0,654	0,336	0,975	0,902	0,910	0,470	0,474
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔCRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,142	0,035	-0,164	-0,026	-0,032	-0,082	-0,287	-0,09	-,445*	-0,295	-0,282	-0,153	-0,179
		Sig. (2-seitig)	0,552	0,882	0,490	0,913	0,892	0,731	0,221	0,706	0,049	0,207	0,228	0,518	0,450
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ΔFibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,401	-0,463	-0,438	0,127	-0,009	-0,377	0,205	0,206	-0,158	0,124	0,11	0,045	-0,071	
	Sig. (2-seitig)	0,099	0,053	0,069	0,617	0,971	0,123	0,416	0,412	0,531	0,624	0,665	0,858	0,779	
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Diabetes	ΔInsulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,058	-0,111	0,123	-0,167	-0,114	0,072	-0,202	-0,028	0,276	-0,284	0,021	0,114	0,188
		Sig. (2-seitig)	0,808	0,642	0,604	0,481	0,631	0,762	0,392	0,906	0,239	0,224	0,930	0,631	0,427
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔHbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,065	-0,158	-0,041	0,105	-0,016	-0,044	0,067	0,038	0,139	0,12	0,206	0,324	-0,023
		Sig. (2-seitig)	0,786	0,507	0,863	0,660	0,947	0,855	0,779	0,872	0,560	0,613	0,383	0,163	0,924
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ΔGlucose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,115	0,127	0,176	-0,242	0,317	-0,074	-0,244	-0,138	0,028	-0,227	-0,136	0,003	-0,232	
	Sig. (2-seitig)	0,628	0,595	0,459	0,304	0,174	0,756	0,299	0,561	0,907	0,336	0,568	0,990	0,325	
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,239	-0,186	-0,134	0,126	0,088	-0,16	0,087	0,314	0,138	0,062	0,128	0,226	-0,161

Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Sig. (2-seitig)	0,309	0,433	0,574	0,595	0,712	0,502	0,715	0,177	0,561	0,794	0,591	0,337	0,498
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,377	-,463*	-0,007	0,277	-0,363	-0,117	0,102	0,314	0,113	0,031	0,277	0,283	0,12
		Sig. (2-seitig)	0,102	0,04	0,977	0,236	0,116	0,622	0,668	0,178	0,636	0,897	0,237	0,227	0,616
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,149	-0,074	-0,222	-0,203	-0,021	-0,349	-0,183	0,011	-0,044	-0,193	-0,168	-0,06	-0,393
		Sig. (2-seitig)	0,531	0,757	0,347	0,39	0,93	0,131	0,441	0,962	0,855	0,416	0,478	0,801	0,086
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Herz-Kreislauf	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,207	-0,035	-0,341	-0,373	-0,319	-0,066	-0,334	-0,13	-0,255	-0,359	-0,398	-0,298	-0,131
		Sig. (2-seitig)	0,381	0,882	0,141	0,105	0,17	0,782	0,149	0,584	0,277	0,12	0,082	0,201	0,582
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,164	0,048	0,108	-0,242	-0,169	-0,178	-0,305	-0,229	0,114	-0,243	-0,201	-0,215	-0,042
		Sig. (2-seitig)	0,491	0,84	0,649	0,305	0,477	0,452	0,191	0,332	0,633	0,301	0,395	0,362	0,86
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,022	0,017	-0,06	-0,244	-0,386	-0,031	-0,341	-0,433	-0,378	-0,302	-0,205	-0,434	0,029
		Sig. (2-seitig)	0,926	0,945	0,801	0,3	0,092	0,896	0,141	0,057	0,1	0,196	0,386	0,056	0,905
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,005	0,023	-0,164	0,086	0,071	0,175	0,236	0,089	0,044	0,178	0,118	0,114	-0,096	
	Sig. (2-seitig)	0,985	0,928	0,516	0,734	0,778	0,488	0,345	0,725	0,864	0,479	0,641	0,653	0,704	
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	

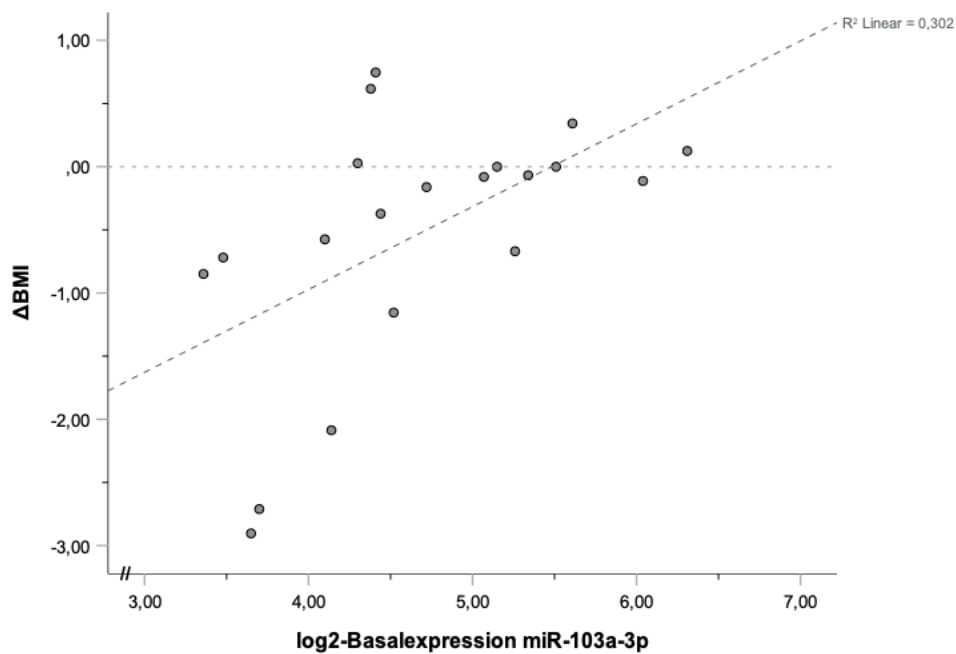
Genau gegensätzlich verhielten sich die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p und 103a-3p. Hier dominierten in erster Linie positive Korrelationen mit  $\Delta\dot{V}O_{2\max}$  und  $\Delta PPO$  sowie negative Korrelationen mit den Entzündungsparametern IL6, CRP und Fibrinogen sowie den Fettstoffwechselfparametern Cholesterin, Triglyceride, LDL und HDL. Auch im Bereich der Diabetesparameter imponierten mehrere negative Korrelationstrends zwischen miR-Basalkonzentrationen und der Veränderung des HbA1c-Werts. Insbesondere miR-190a-5p sowie 103a-3p fielen durch ihre ähnlichen Korrelationsmuster auf. So wiesen beide miRs ausgeprägt positive Korrelationstrends mit der Veränderung der  $\dot{V}O_{2\max}$  sowie des PPOs (Abbildung 7 und Daten nicht gezeigt) und negative Korrelationstrends mit der LDL-Konzentration (Abbildung 8) auf. Gleichzeitig demonstrierte miR-103a-3p eine positive Korrelation mit der Veränderung des BMIs (Abbildung 9). MiR-486-5p korrelierte signifikant negativ mit der Senkung der Triglyceridkonzentration (Abbildung 10).



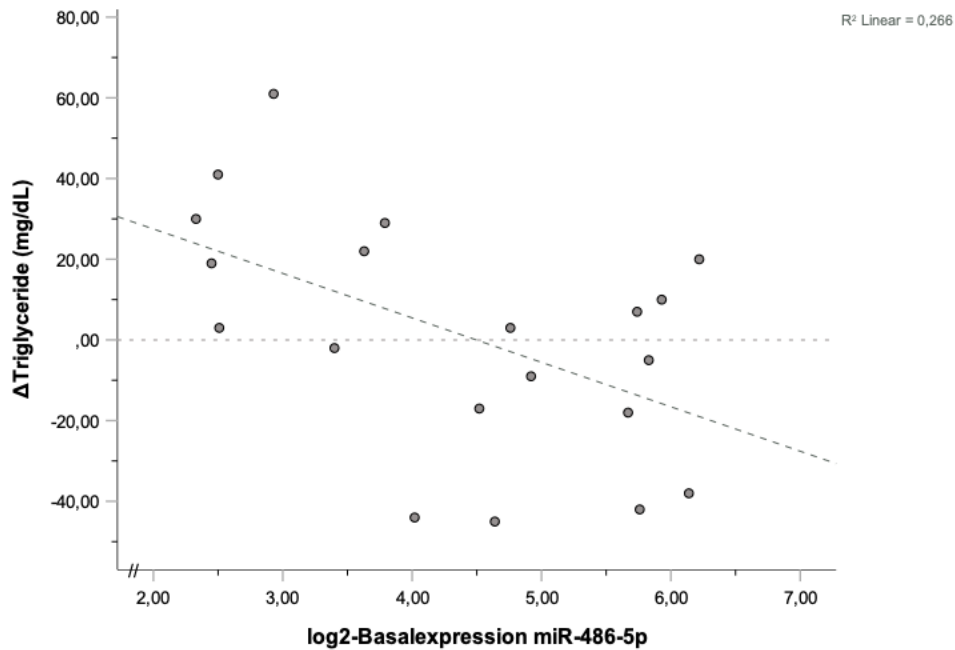
**Abbildung 7** Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung (alle Proband/-innen)  
 Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-103a-3p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,33$ ,  $p = 0,182$ ,  $n = 20$



**Abbildung 8** Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und LDL-Veränderung (*alle Proband/-innen*)  
 Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-103a-3p und der durchschnittlichen LDL-Veränderung bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,393$ ,  $p = 0,086$ ,  $n = 20$



**Abbildung 9** Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und BMI-Veränderung (*alle Proband/-innen*)  
 Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-103a-3p und der durchschnittlichen BMI-Veränderung bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,557$ ,  $p = 0,011$ ,  $n = 20$



**Abbildung 10** Korrelation zwischen miR-486-5p Basalkonzentration und Triglycerid-Veränderung (*alle Proband/-innen*)  
 Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-486-5p und der durchschnittlichen Veränderung der Triglyceridkonzentration (mg/dL) bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,463$ ,  $p = 0,04$ ,  $n = 20$

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die untersuchten miRs sich je nach Basalkonzentration und Korrelationsmuster in zwei Gruppen einordnen lassen konnten. So gingen hohe Basalkonzentrationen der einen Gruppe beispielsweise mit einer guten Verbesserung der Sportparameter  $\dot{V}O_{2\max}$  und PPO sowie gleichzeitig mit der Senkung der Entzündungs- und Fettstoffwechselfparameter einher, während in der anderen Gruppe eine hohe Basalkonzentration der miRs eine lediglich geringe Verbesserung der Sportparameter sowie der Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen und der Ruheherzfrequenz zeigte.

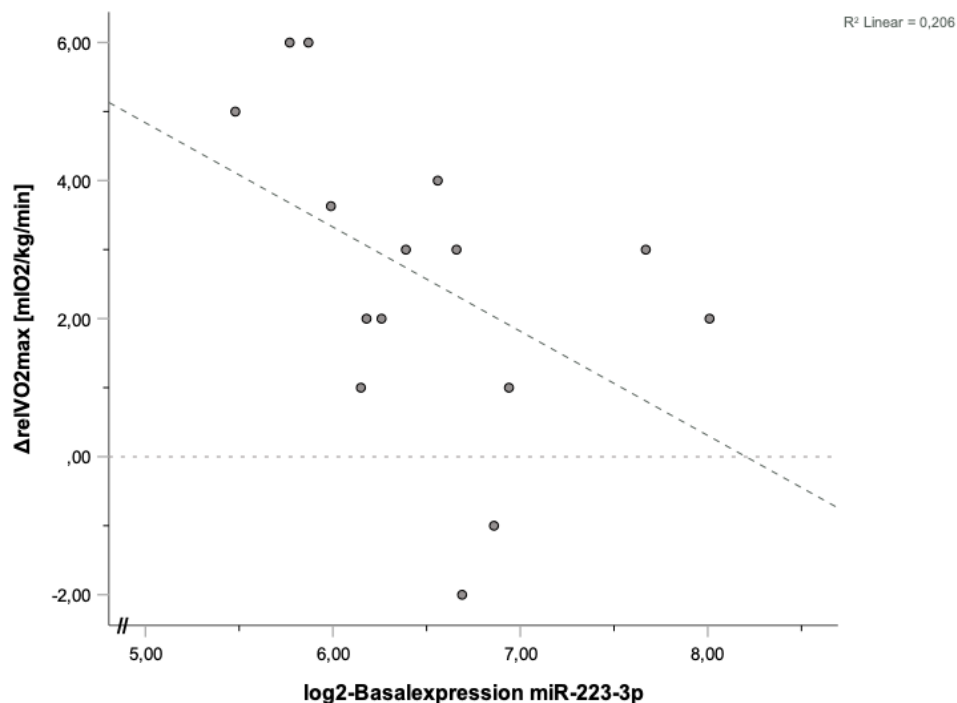
### 3.2.3.2 Prädiktiv-Analyse der Kohorte mit Adipositas

Beim Vergleich der Korrelationsmuster aus der Analyse für alle Proband/-innen mit den Korrelationsmustern der Kohorte mit Adipositas fiel auf, dass auch hier die negativen Korrelationen zwischen Basalkonzentration und Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Training überwogen. Insgesamt ließen sich acht signifikante Korrelationen identifizieren. Zudem konnten hier ebenfalls die gleichen miRs nach Korrelationsmustern gruppiert werden wie bei der Analyse für alle Proband/-innen.



Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,315	-0,400	-0,015	0,350	-0,394	-0,043	-0,009	0,253	0,174	-0,074	0,176	0,262	0,006
		Sig. (2-seitig)	0,235	0,125	0,957	0,184	0,131	0,875	0,974	0,345	0,52	0,787	0,513	0,327	0,983
		n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,293	-0,218	-0,309	-0,021	-0,006	-0,502*	-0,071	0,144	0,059	-0,094	-0,159	0,124	-0,485
		Sig. (2-seitig)	0,271	0,418	0,244	0,94	0,983	0,048	0,795	0,594	0,829	0,729	0,557	0,649	0,057
		n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,254	-0,074	-0,394	-0,230	-0,268	-0,137	-0,235	0,003	-0,103	-0,280	-0,454	-0,201	-0,227	
	Sig. (2-seitig)	0,343	0,786	0,131	0,391	0,315	0,614	0,382	0,991	0,704	0,293	0,077	0,456	0,398	
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	
Herz- Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,104	0,053	0,083	-0,223	-0,261	-0,215	-0,371	-0,228	0,041	-0,261	-0,293	-0,240	-0,041
		Sig. (2-seitig)	0,702	0,845	0,761	0,407	0,329	0,423	0,157	0,395	0,879	0,329	0,27	0,37	0,879
		n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,077	-0,093	-0,015	-0,009	-0,437	-0,068	-0,227	-0,330	-0,317	-0,158	-0,043	-0,292	0,200
		Sig. (2-seitig)	0,776	0,733	0,957	0,974	0,09	0,803	0,398	0,212	0,232	0,56	0,875	0,273	0,457
		n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,014	0,066	-0,102	0,167	0,184	0,332	0,337	0,247	0,107	0,272	0,218	0,184	0,052	
	Sig. (2-seitig)	0,96	0,815	0,717	0,553	0,511	0,226	0,22	0,375	0,703	0,326	0,434	0,511	0,854	
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	

So zeigten die miRs 146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p, 126-3p im Bereich der Sportparameter wiederholt durchweg negative Korrelationen und im Bereich der Entzündungs- und Fettstoffwechselfparameter vermehrt positive Korrelationen. Hohe Basalkonzentrationen dieser miRs, insbesondere von miR-146a-5p sowie 223-3p, gingen folglich tendenziell mit einer weniger starken Zunahme der  $\dot{V}O_{2\max}$  (Abbildung 11) und des PPO einher. Gleichzeitig gingen hohe Basalkonzentrationen, insbesondere von miR-143-5p und 126-3p, mit einer weniger stark ausgeprägten Senkung der Entzündungsparameter- und Fettstoffwechselfparameterkonzentrationen einher.

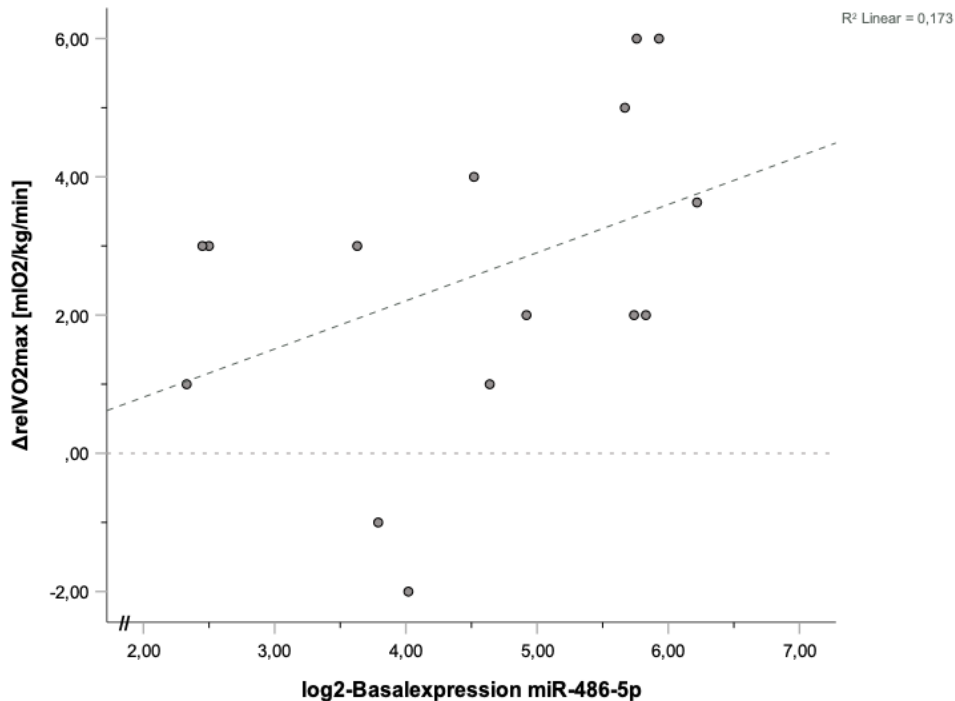


**Abbildung 11** Korrelation zwischen miR-223-3p Basalkonzentration und  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung (Adipositas Kohorte)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-223-3p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2\max}$  - Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Adipositas Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,607$ ,  $p = 0,016$ ,  $n = 15$ , eine Probandin musste die Spiroergometrie abbrechen, deshalb ergibt sich hier eine Proband/-innenanzahl von  $n = 15$ .

Im Gegensatz dazu offenbarten die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p sowie 103a-3p insbesondere im Bereich der Sportparameter  $\dot{V}O_{2\max}$  und PPO positive Korrelationen und im Bereich der Fettstoffwechselfparameter überwiegend negative Korrelationen. Hohe Basalkonzentrationen der genannten miRs gingen daher mit einer Zunahme der  $\dot{V}O_{2\max}$  und des PPO und gleichzeitig mit einer

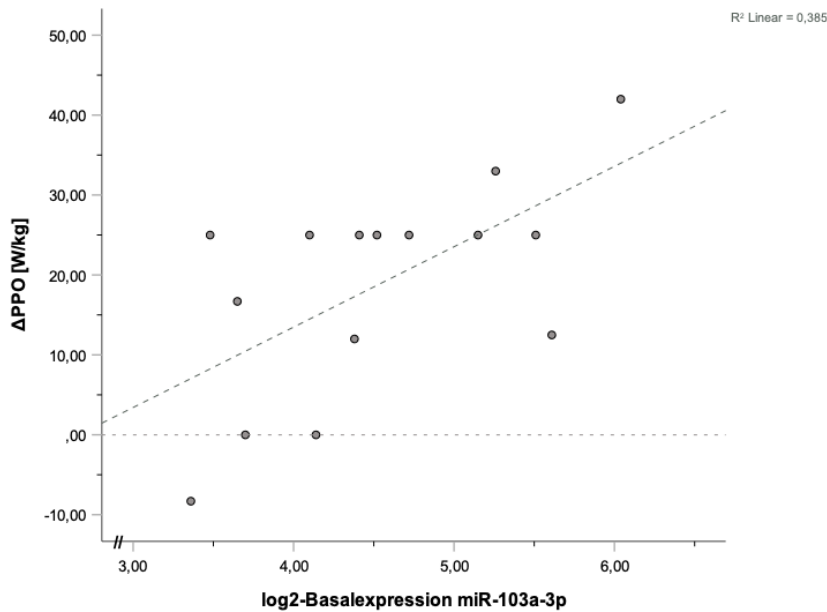
Senkung der Cholesterin-, Triglycerid, LDL- sowie HDL-Konzentrationen einher. Insbesondere hohe Basalkonzentrationen von miR-486-5p beinhalteten eine Zunahme der  $\dot{V}O_{2\max}$  (Abbildung 12) sowie eine Senkung der Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen.



**Abbildung 12** Korrelation zwischen miR-486-5p Basalkonzentration und  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung (Adipositas Kohorte)

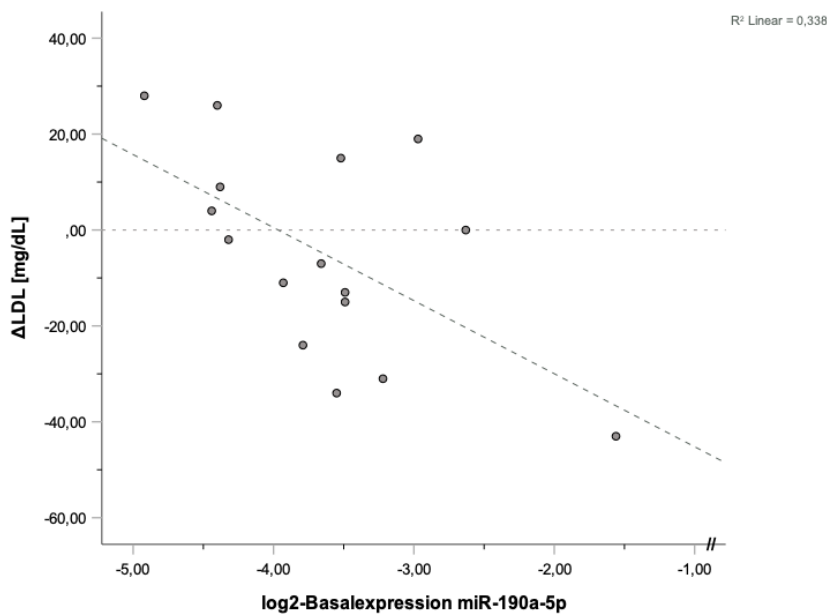
Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-486-5p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Kohorte mit Adipositas nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,441$ ,  $p = 0,099$ ,  $n = 15$ , eine Probandin musste die Spiroergometrie abbrechen, deshalb ergibt sich hier eine Proband/-innenanzahl von  $n = 15$

Übereinstimmend mit der Analyse für alle Proband/-innen fielen auch hier ebenfalls miR-190a-5p sowie miR-103a-3p durch ähnliche Korrelationsmuster auf. So konnten signifikante Zusammenhänge zwischen der Basalkonzentration von miR-103a-3p und  $\Delta$ PPO (Abbildung 13) sowie  $\Delta$ BMI gefunden werden. Dessen ungeachtet zeigten beide miRs negative Korrelationen zwischen Basalkonzentration und LDL-Veränderung (Abbildung 14). Tendenziell ging also eine hohe Basalkonzentration der beiden miRs mit einer Senkung der LDL-Konzentration einher.



**Abbildung 13** Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und PPO-Veränderung (Adipositas Kohorte)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration von miR-103a-3p und der durchschnittlichen PPO-Veränderung (W/kg) in der Kohorte mit Adipositas nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,584$ ,  $p = 0,022$ ,  $n = 15$ , eine Probandin musste die Spiroergometrie abbrechen, deshalb ergibt sich hier eine Proband/-innenanzahl von  $n = 15$

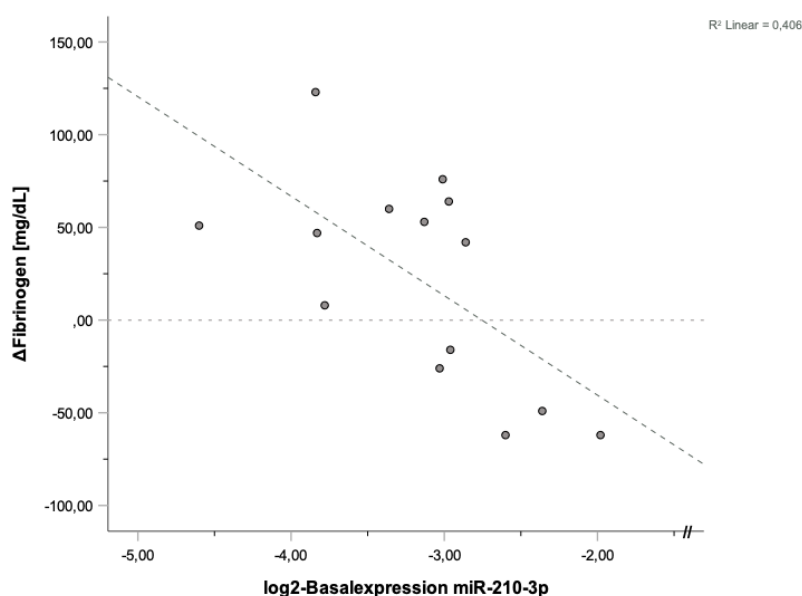


**Abbildung 14** Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und LDL-Veränderung (Adipositas Kohorte)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration von miR-190a-5p und der durchschnittlichen LDL-Konzentrations-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit Adipositas nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,502$ ,  $p = 0,048$ ,  $n = 16$

Ferner korrelierte  $\Delta$ Fibrinogen signifikant negativ mit den Basalkonzentrationen der miRs 16-5p, 486-5p und 210-3p (Abbildung 15) – ein Trend, der bereits bei

der Analyse für alle Proband/-innen in einem schwächeren Ausmaß beobachtet werden konnte.



**Abbildung 15** Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und Fibrinogen-Veränderung (Adipositas Kohorte)

Korrelation zwischen der log<sub>2</sub>-Basalkonzentration von miR-210-3p und der durchschnittlichen Veränderung der Fibrinogenkonzentration (mg/dL) in der Kohorte mit Adipositas nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,627$ ,  $p = 0,016$ ,  $n = 14$ , aufgrund eines Fehlers während der Fibrinogenanalyse bei zwei Proband/-innen ergab sich hier eine Proband/-innenzahl von  $n = 14$

Zusammenfassend lässt sich erklären, dass sich die Korrelationsmuster der miRs ähnlich verhielten wie bei der Analyse von allen Proband/-innen. Insbesondere fiel auf, dass sich auch hier die miRs abhängig von der Basalkonzentration nach prognostisch ‚günstigen‘ und ‚ungünstigen‘ miRs gruppieren ließen. So demonstrierten miRs, die positiv mit Sportparametern korrelierten, gleichzeitig negative Korrelationen im Fettstoffwechsel- und Entzündungsparameterbereich und vice versa. Auffällig war indes, dass alle miRs durchweg positive Korrelationen mit ΔBMI zeigten.

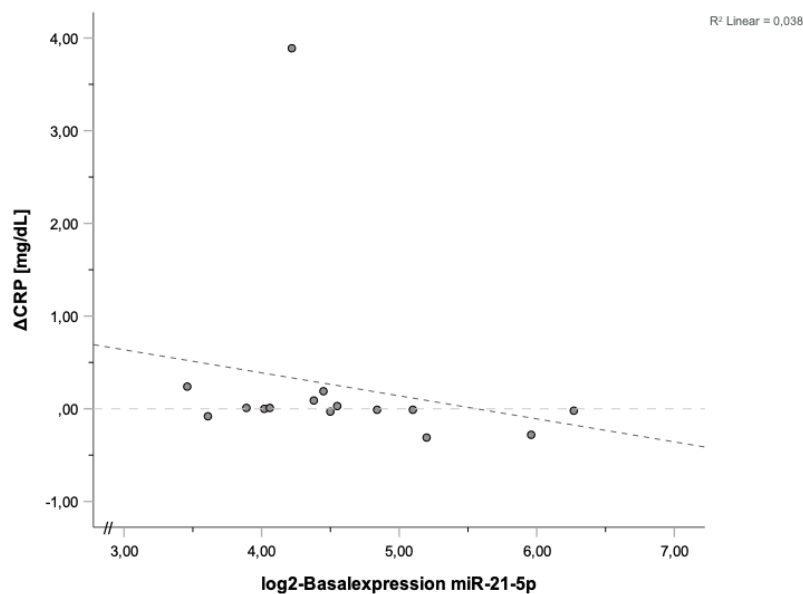
### 3.2.3.3 Prädiktiv-Analyse der Diabetes(risiko)kohorte

Bei der Korrelationsanalyse der Diabetes(risiko)kohorte überwogen ebenfalls die negativen Korrelationen zwischen den Basalkonzentrationen der miRs und der Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention. Insgesamt konnten vier signifikante Zusammenhänge beobachtet werden. Zudem konnten auch hier die miRs, abhängig von der Basalkonzentration, ebenfalls nach Korrelationsmustern gruppiert werden.



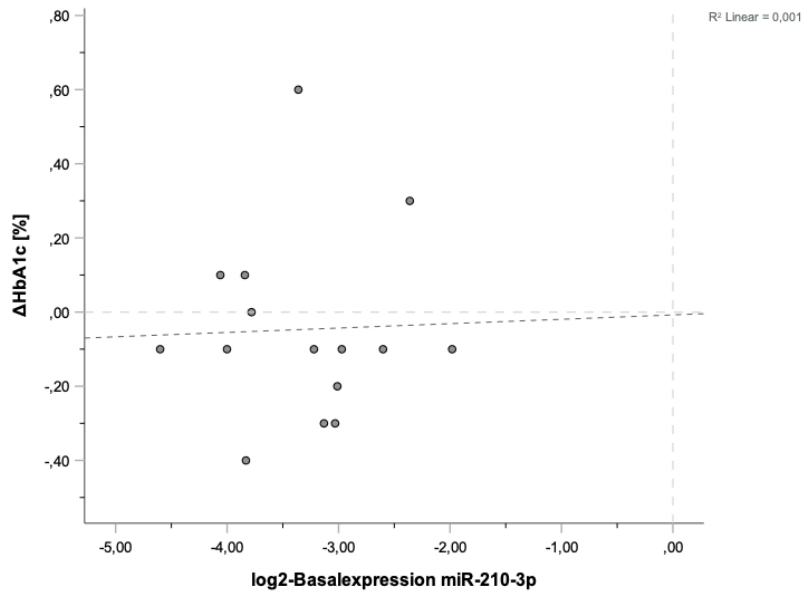
Lipoprotein- / Fettstoff- wechsel	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,392	-0,486	-0,057	0,256	-0,350	-0,191	-0,032	0,232	0,257	0,018	0,182	0,221	0,032
		Sig. (2-seitig)	0,149	0,066	0,84	0,358	0,201	0,495	0,909	0,405	0,355	0,95	0,516	0,428	0,909
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,254	-0,111	-0,325	-0,191	-0,011	-0,424	-0,254	-0,054	0,079	-0,254	-0,207	-0,064	-0,432
		Sig. (2-seitig)	0,361	0,694	0,237	0,495	0,97	0,116	0,362	0,85	0,781	0,362	0,459	0,82	0,108
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,172	-0,025	-0,325	-0,364	-0,377	0,067	-0,359	-0,178	-0,074	-0,409	-0,495	-0,269	-0,258	
	Sig. (2-seitig)	0,541	0,929	0,238	0,183	0,166	0,812	0,189	0,527	0,794	0,13	0,061	0,332	0,353	
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
Herz- Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,014	-0,127	0,182	0,094	-0,211	-0,139	-0,145	-0,007	0,159	-0,143	-0,020	-0,009	0,181
		Sig. (2-seitig)	0,96	0,652	0,515	0,739	0,45	0,622	0,606	0,98	0,571	0,611	0,945	0,975	0,519
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,078	0,045	0,141	-0,226	-0,356	0,096	-0,361	-0,503	-0,318	-0,295	-0,181	-0,417	0,161
		Sig. (2-seitig)	0,782	0,874	0,615	0,417	0,193	0,734	0,186	0,056	0,247	0,286	0,519	0,122	0,566
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,077	0,088	-0,113	0,036	0,152	0,314	0,333	0,127	0,157	0,344	0,229	0,135	0,127	
	Sig. (2-seitig)	0,802	0,775	0,713	0,908	0,621	0,295	0,266	0,68	0,608	0,249	0,452	0,66	0,68	
	n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	

Die Basalkonzentrationen der miRs 146a-4p, 150a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p sowie 126-3p wiesen vor allem negative Korrelationen mit Parametern im Sport-, Entzündungs- und Fettstoffwechselbereich auf. Hohe Basalkonzentrationen gingen folglich tendenziell mit einer Senkung der CRP- und LDL-Konzentration einher. Signifikant negative Korrelationen konnten zwischen hohen Basalkonzentrationen von miR-21-5p und der Senkung der CRP-Konzentration nach zwölf Wochen Trainingsintervention festgestellt werden (Abbildung 16).



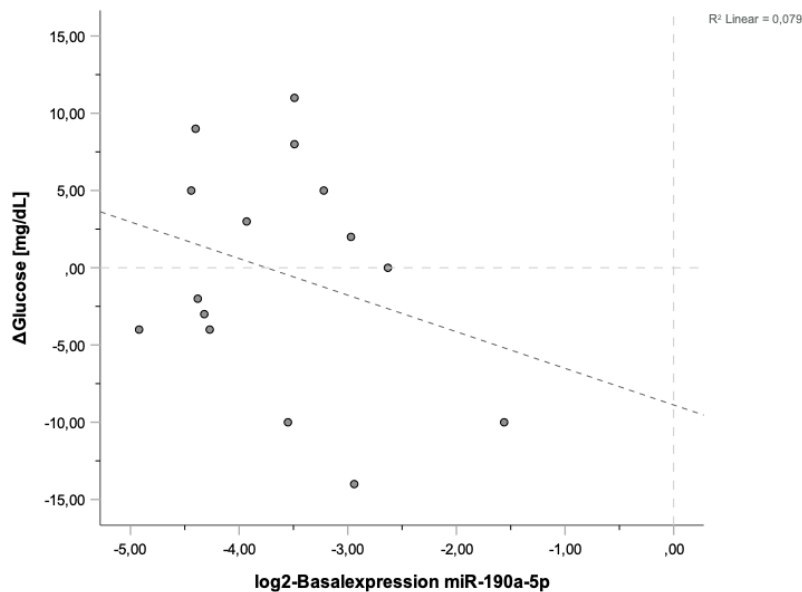
**Abbildung 16** Korrelation zwischen miR-21-5p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte)  
Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-21-5p und der durchschnittlichen CRP-Veränderung (mg/dL) in der Diabetes(risiko)kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,514$ ,  $p = 0,05$ ,  $n = 15$ ; Korrelationsdaten ohne den Ausreißer betragen  $r_s = -0,538$ ,  $p = 0,047$ ,  $n = 14$

Zwischen Basalkonzentrationen der miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p, 103a-3p sowie 130b-3p und Parametern aus dem Sport- und Gewichtsbereich überwogen positive Korrelationen. Im Bereich der Entzündungs-, Diabetes- und Fettstoffwechselformen traten vermehrt negative Korrelationen auf. Insbesondere die miRs 16-5p, 486-5p und 190a-5p wiesen im Diabetesparameterbereich ‚günstige‘ Korrelationstrends auf. So gingen hohe Basalkonzentrationen mit einer Senkung des HbA1c (Abbildung 17) sowie der Nüchternglukosekonzentration (Abbildung 18) einher.



**Abbildung 17** Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und HbA1c-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-210-3p und der durchschnittlichen HbA1c-Veränderung (%) in der Diabetes(risiko)kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -208$ ,  $p = 0,458$ ,  $n = 15$



**Abbildung 18** Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und Nüchtern-glucose-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-190a-5p und der durchschnittlichen Nüchtern-glucose-Veränderung (mg/dL) in der Diabetes(risiko)kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,191$ ,  $p = 0,495$ ,  $n = 15$

Insgesamt lässt sich resümieren, dass sich auch bei der Diabetes(risiko)kohorte die miRs nach ähnlichen Korrelationsmustern gruppieren ließen. Es imponierte im Bereich der Diabetes- und Fettstoffwechselfparameter, die für diese Kohorte relevant sind, insbesondere die miR-190a-5p durch ihr Korrelationsmuster. So

korrelierte eine hohe Basalkonzentration dieser miR mit der Senkung des HbA1c-Werts, der Nüchtern glukosekonzentration sowie der Cholesterin-, Triglycerid- und LDL-Konzentration. Gleichzeitig korrelierte eine hohe Basalkonzentration der miR-190a-5p diskret mit einer Erhöhung der HDL-Konzentration.

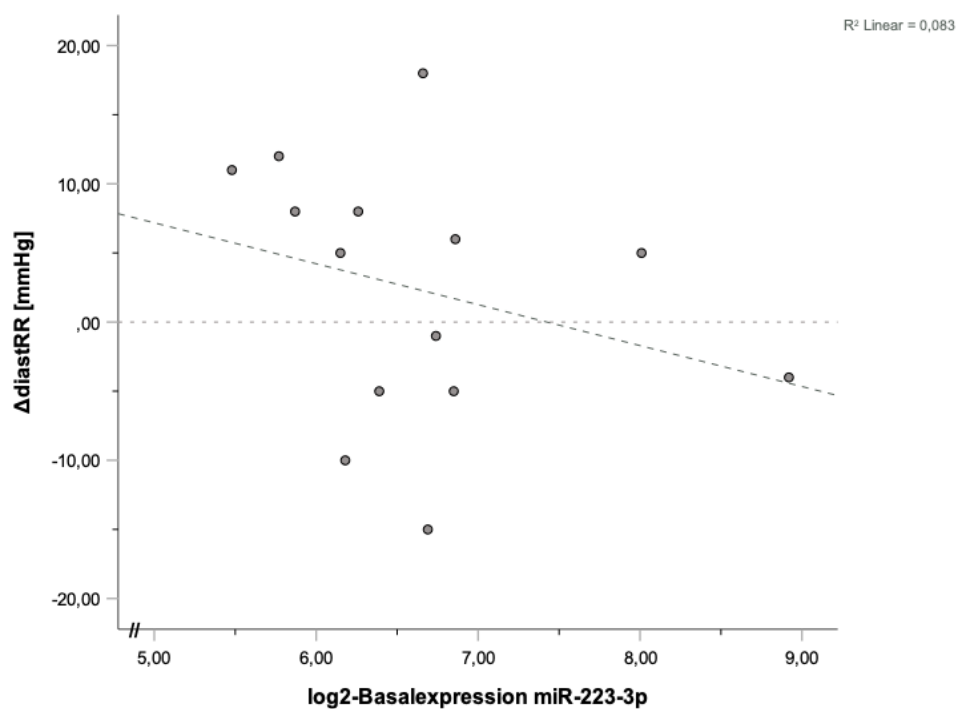
#### 3.2.3.4 Prädiktiv-Analyse der Hypertoniekohorte

Bei der Korrelationsanalyse der Hypertoniekohorte fielen zunächst überwiegend negative Korrelationen zwischen miR-Basalkonzentrationen und der Entwicklung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Training auf. Insgesamt konnten acht signifikante Zusammenhänge identifiziert werden. Auch hier konnten die gleichen miRs abhängig von ihrer Basalkonzentration nach Korrelationsmustern gruppiert werden.

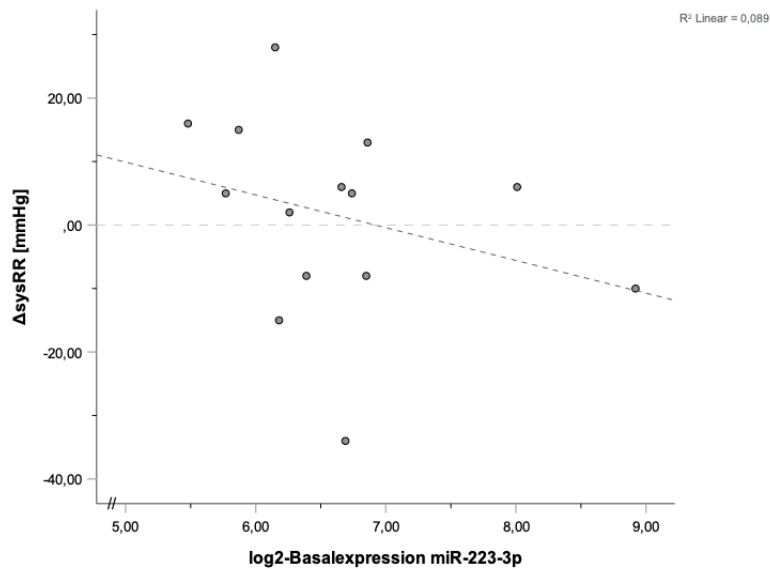


Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,479	-,572*	-0,110	0,256	-,570*	-0,156	0,163	0,203	-0,042	0,004	0,315	0,081	-0,062
		Sig. (2-seitig)	0,083	0,033	0,708	0,378	0,033	0,594	0,578	0,487	0,887	0,988	0,273	0,782	0,834
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,148	-0,046	-0,216	-0,289	-0,002	-0,524	-0,090	-0,130	-0,130	-0,062	-0,101	-0,097	-0,528
		Sig. (2-seitig)	0,615	0,875	0,459	0,317	0,994	0,055	0,759	0,658	0,658	0,834	0,731	0,742	0,052
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,265	0,073	-0,368	-0,526	-0,245	-0,278	-0,419	-0,384	-0,375	-0,381	-0,406	-0,432	-0,245	
	Sig. (2-seitig)	0,36	0,805	0,195	0,053	0,399	0,336	0,136	0,175	0,187	0,178	0,15	0,123	0,399	
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
Herz- Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,175	0,146	-0,009	-0,355	-0,190	-0,172	-0,421	-0,316	0,035	-0,214	-0,304	-0,401	-0,084
		Sig. (2-seitig)	0,548	0,62	0,976	0,212	0,516	0,557	0,134	0,272	0,905	0,463	0,29	0,155	0,776
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,044	-0,115	0,013	-0,131	-0,417	-0,126	-0,366	-0,396	-0,221	-0,353	-0,051	-0,320	0,192
		Sig. (2-seitig)	0,881	0,696	0,964	0,654	0,138	0,669	0,198	0,161	0,449	0,216	0,863	0,265	0,511
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,006	0,093	-0,082	0,047	0,181	-0,022	0,212	-0,007	-0,033	0,038	0,007	0,131	-0,367	
	Sig. (2-seitig)	0,985	0,752	0,781	0,875	0,535	0,94	0,466	0,982	0,91	0,898	0,982	0,656	0,196	
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	

So zeigten die miRs 146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p sowie 126-3p durchweg negative Korrelationen im Bereich der Sportparameter und den Fettstoffwechselfparametern LDL und HDL sowie den Herz-Kreislauf-Parametern, beispielsweise miR-223-3p und die Veränderung des diastolischen Blutdrucks (Abbildung 19). Hohe Basalkonzentrationen dieser miRs gingen also tendenziell mit einer Abnahme oder weniger stark ausgeprägten Zunahme der genannten Parameter einher. Gleichzeitig imponierten überwiegend positive Korrelationen mit den Fettstoffwechselfparametern Cholesterin und Triglyceride.



**Abbildung 19** Korrelation zwischen miR-223-3p Basalkonzentration und diastRR-Veränderung (Hypertoniekohorte)  
Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-223-3p und der durchschnittlichen diastolischen Blutdruckveränderung (mmHg) in der Hypertoniekohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,421$ ,  $p = 0,134$ ,  $n = 14$



**Abbildung 20** Korrelation zwischen miR-223-3p Basalkonzentration und sysRR-Veränderung (Hypertoniekohorte)  
 Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-223-3p und der durchschnittlichen systolischen Blutdruckveränderung (mmHg) in der Hypertoniekohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,421$ ,  $p = 0,134$ ,  $n = 14$

Dagegen demonstrierten die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p sowie 103a-3p vor allem im Bereich der Sport- und Gewichtsparameter positive Korrelationen und gleichzeitig im Bereich der Entzündungs- und Fettstoffwechselfparameter überwiegend negative Korrelationen. Wesentliche Korrelationen mit blutdruckrelevanten Parametern wie  $\Delta$ diastRR und  $\Delta$ sysRR konnten in dieser Kohorte nicht beobachtet werden.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass sich auch in der Kohorte mit Hypertonie die miRs wieder abhängig von Basalkonzentration nach Korrelationsmustern gruppieren ließen. Im Bereich der blutdruckrelevanten Parameter zeigte vor allem miR-223-3p negative Korrelationstrends mit der Veränderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks.

### 3.2.3.5 Prädiktiv-Analyse der Arthrose-Kohorte

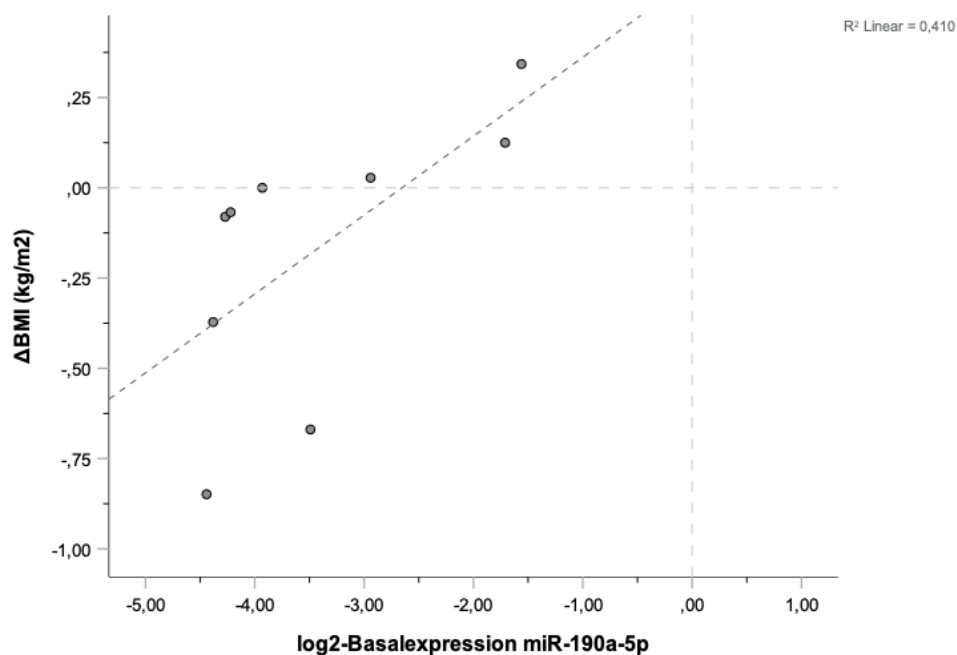
Bei der Analyse der Arthrose-Kohorte überwogen ebenfalls negative Korrelationen zwischen Basalkonzentration der miRs und der Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Training. Insgesamt ließen sich neun signifikante Zusammenhänge identifizieren.



Lipoprotein- / Fettstoff- wechsel	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,462	-0,418	0,059	0,021	-0,510	0,059	-0,025	-0,042	-0,134	-0,151	0,234	-0,176	0,544
		Sig. (2-seitig)	0,21	0,262	0,881	0,957	0,16	0,881	0,949	0,915	0,731	0,699	0,544	0,651	0,13
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,285	0,017	-0,167	-0,496	0,183	-0,283	-0,333	-0,350	-0,217	-0,467	-0,333	-0,383	-0,417
		Sig. (2-seitig)	0,458	0,966	0,668	0,175	0,637	0,46	0,381	0,356	0,576	0,205	0,381	0,308	0,265
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,534	-0,293	-0,552	-0,401	-0,335	-0,134	-0,335	-0,418	-0,720*	-0,410	-0,460	-0,452	-0,268	
	Sig. (2-seitig)	0,139	0,444	0,123	0,285	0,379	0,731	0,379	0,262	0,029	0,273	0,213	0,222	0,486	
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
Herz- Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,241	0,025	0,420	0,114	-0,235	0,412	-0,008	-0,050	0,092	-0,193	0,202	-0,109	0,319
		Sig. (2-seitig)	0,533	0,949	0,26	0,769	0,542	0,271	0,983	0,897	0,813	0,618	0,603	0,78	0,402
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,017	-0,017	0,083	-0,261	-0,683*	0,567	-0,417	-0,483	-0,367	-0,533	-0,250	-0,567	0,233
		Sig. (2-seitig)	0,966	0,966	0,831	0,498	0,042	0,112	0,265	0,187	0,332	0,139	0,516	0,112	0,546
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,000	0,109	-0,491	-0,743	0,109	-0,600	-0,600	-0,436	-0,218	-0,382	-0,546	-0,382	-0,600	
	Sig. (2-seitig)	1	0,816	0,263	0,056	0,816	0,154	0,154	0,328	0,638	0,398	0,205	0,398	0,154	
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	

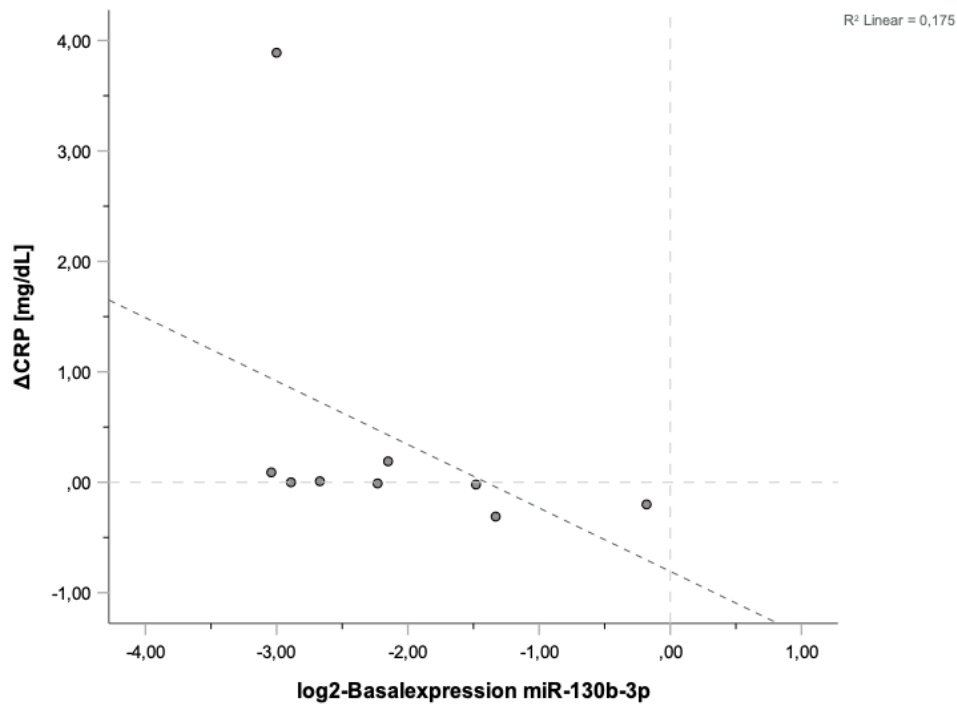
Insbesondere die miRs 210-3p, 190a-5p, 103a-3p und 130b-3p korrelierten durchweg positiv mit Parametern im Sport- und Gewichtsbereich. Gleichzeitig korrelierten deren Basalkonzentrationen überwiegend negativ mit Parametern im Entzündungsbereich. Hier gingen hohe Basalkonzentrationen also mit einer Steigerung der  $\dot{V}O_{2max}$  sowie des PPO, jedoch auch mit einer weniger stark ausgeprägten Gewichtsabnahme einher. Gleichzeitig gingen hohe Basalkonzentrationen mit einer Senkung der Entzündungsparameter, insbesondere CRP, einher.

Signifikant positive Zusammenhänge konnten zwischen Basalkonzentration der miR-190a-5p und  $\Delta$ BMI beobachtet werden (Abbildung 21). Hohe Basalkonzentrationen korrelierten hier folglich mit einer weniger stark ausgeprägten Abnahme des BMIs.



**Abbildung 21** Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und BMI-Veränderung (Arthrose-Kohorte)  
Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-190a-5p und der durchschnittlichen BMI-Veränderung (kg/m<sup>2</sup>) in der Arthrose-Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,833$ ,  $p = 0,005$ ,  $n = 9$

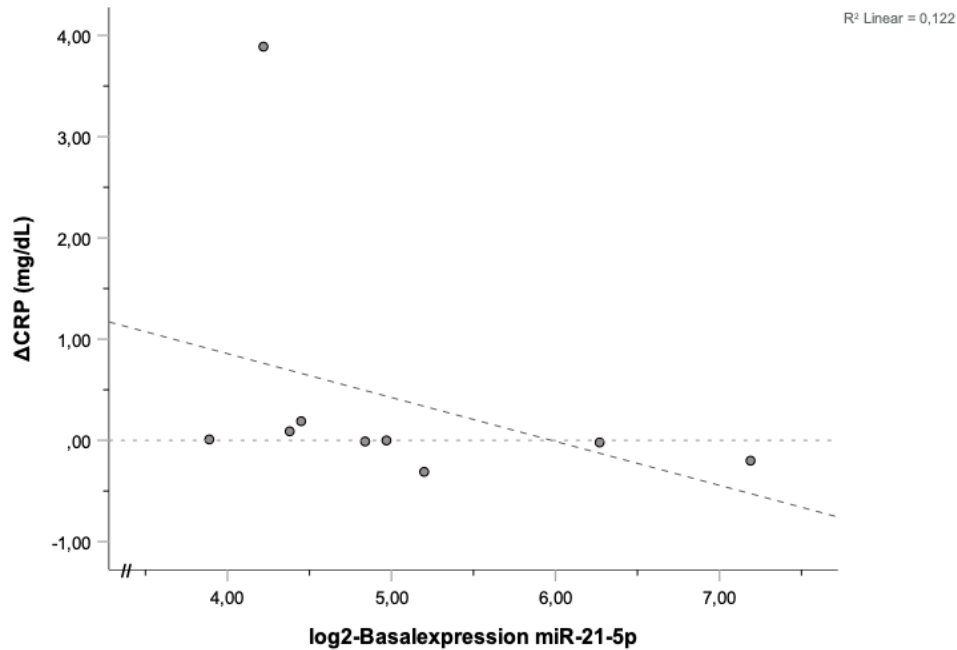
Signifikant negativ korrelierten die Basalkonzentration der miR-130b-3p mit der Veränderung der CRP-Konzentration (Abbildung 22). Hohe Basalkonzentrationen der miR-130b-3p gingen daher mit der Senkung der CRP-Konzentration einher.



**Abbildung 22** Korrelation zwischen miR-130b-3p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Arthrose-Kohorte)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-130b-3p und der durchschnittlichen CRP-Veränderung (mg/dL) in der Arthrose-Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,767$ ,  $p = 0,016$ ,  $n = 9$ ; Korrelationsdaten ohne den Ausreißer betragen  $r_s = -0,714$ ,  $p = 0,047$ ,  $n = 8$

Des Weiteren ließen sich die miRs 146a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p sowie 126-3p nach ähnlichen Korrelationsmustern gruppieren. So zeigten die genannten miRs durchweg positive Korrelationen mit  $\Delta\dot{V}O_{2max}$ , jedoch gleichzeitig negative Korrelationen mit  $\Delta PPO$ . Dieses Korrelationsmuster konnte in der Ausprägung bei keiner anderen Kohorte beobachtet werden. Zudem imponierten in dieser miR-Gruppierung stark negative Korrelationen mit  $\Delta CRP$  (Abbildung 23)



**Abbildung 23** Korrelation zwischen miR-21-5p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Arthrose-Kohorte)

Korrelation zwischen der log2- Basalkonzentration der miR-21-5p und der durchschnittlichen CRP-Veränderung (mg/dL) in der Arthrose-Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,817$ ,  $p = 0,007$ ,  $n = 9$ ; Korrelationsdaten ohne den Ausreißer betragen  $r_s = -0,810$ ,  $p = 0,015$ ,  $n = 8$

Insgesamt lässt sich resümieren, dass die Korrelationsmuster in der Arthrose-Kohorte deutlich diffuser und nicht – wie in den zuvor beschriebenen Kohorten – klar gruppierbar sind. Insbesondere im Bereich der Sport- und Entzündungsparameter, die für die Arthrose-Gruppe von besonderer Bedeutung sind, waren eindeutige Korrelationen nicht zu beobachten.

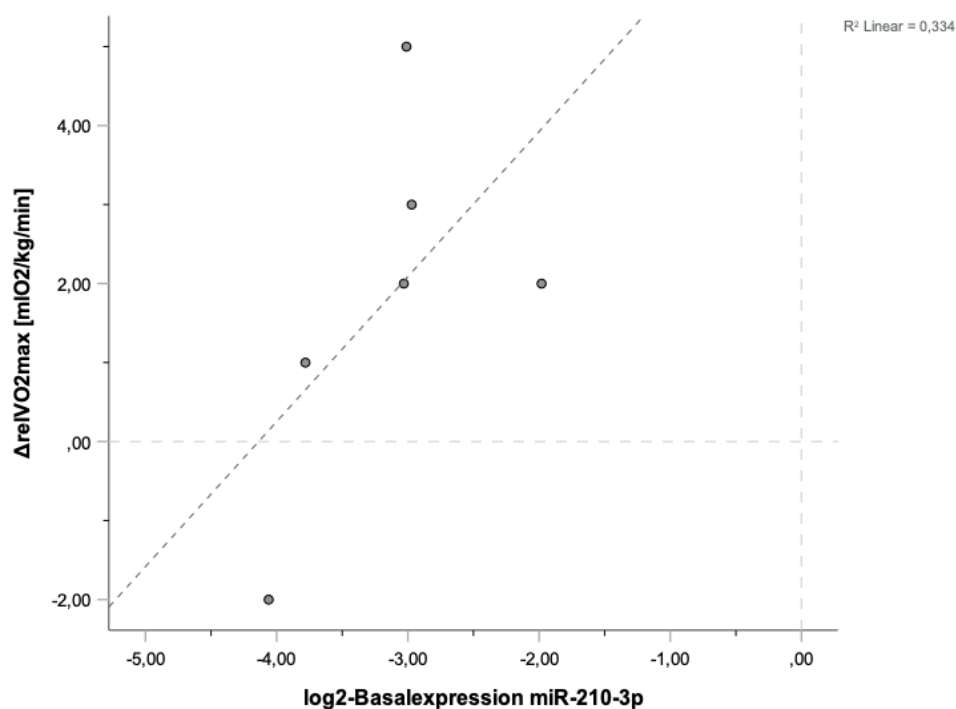
### 3.2.3.6 Prädiktiv-Analyse der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad

Bei der Korrelationsanalyse der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad, mithin einem hohen Maß an Multimorbidität, fielen zunächst zahlreiche stark negative Korrelationen auf. Insgesamt konnten 13 signifikante Zusammenhänge identifiziert werden. Hier ließen sich die untersuchten miRs ebenfalls nach Korrelationsmustern gruppieren.



Lipoprotein- / Fettstoff- wechsel	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,257	-0,486	0,143	0,600	-0,829*	0,429	-0,257	-0,029	0,143	-0,257	0,257	-0,143	0,086
		Sig. (2-seitig)	0,623	0,329	0,787	0,208	0,042	0,397	0,623	0,957	0,787	0,623	0,623	0,787	0,872
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,714	-0,257	-0,714	-0,714	0,029	-1,000**	-0,371	-0,543	-0,771	-0,371	-0,371	-0,257	-0,486
		Sig. (2-seitig)	0,111	0,623	0,111	0,111	0,957	.	0,468	0,266	0,072	0,468	0,468	0,623	0,329
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,580	-0,116	-0,928**	-0,377	0,232	-0,696	-0,203	-0,493	-0,638	-0,203	-0,464	-0,116	-0,319	
	Sig. (2-seitig)	0,228	0,827	0,008	0,461	0,658	0,125	0,7	0,321	0,173	0,7	0,354	0,827	0,538	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
Herz- Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,174	0,000	0,493	0,116	-0,493	0,116	-0,493	-0,377	-0,319	-0,493	0,203	-0,348	0,841*
		Sig. (2-seitig)	0,742	1	0,321	0,827	0,321	0,827	0,321	0,461	0,538	0,321	0,7	0,499	0,036
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,143	-0,314	0,257	0,314	-0,714	0,086	-0,543	-0,429	-0,371	-0,543	0,257	-0,314	0,714
		Sig. (2-seitig)	0,787	0,544	0,623	0,544	0,111	0,872	0,266	0,397	0,468	0,266	0,623	0,544	0,111
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,143	-0,314	0,257	0,314	-0,714	0,086	-0,543	-0,429	-0,371	-0,543	0,257	-0,314	0,714	
	Sig. (2-seitig)	0,787	0,872	0,329	0,872	0,623	0,957	0,623	0,704	0,623	0,623	0,468	0,872	0,072	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

So wiesen die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p und 103a-3p positive Korrelationen im Bereich der Sport- und Gewichts- sowie der Herz-Kreislauf-Parameter auf. Negative Korrelationen konnten vor allem im Bereich der Entzündungs-, Diabetes- und Fettstoffwechselfparameter identifiziert werden. Es korrelierten also hohe Basalkonzentrationen mit einer Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPO. Insbesondere miR-210-3p offenbarte einen positiven Zusammenhang zwischen hoher Basalkonzentration und Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  nach zwölf Wochen (Abbildung 24).

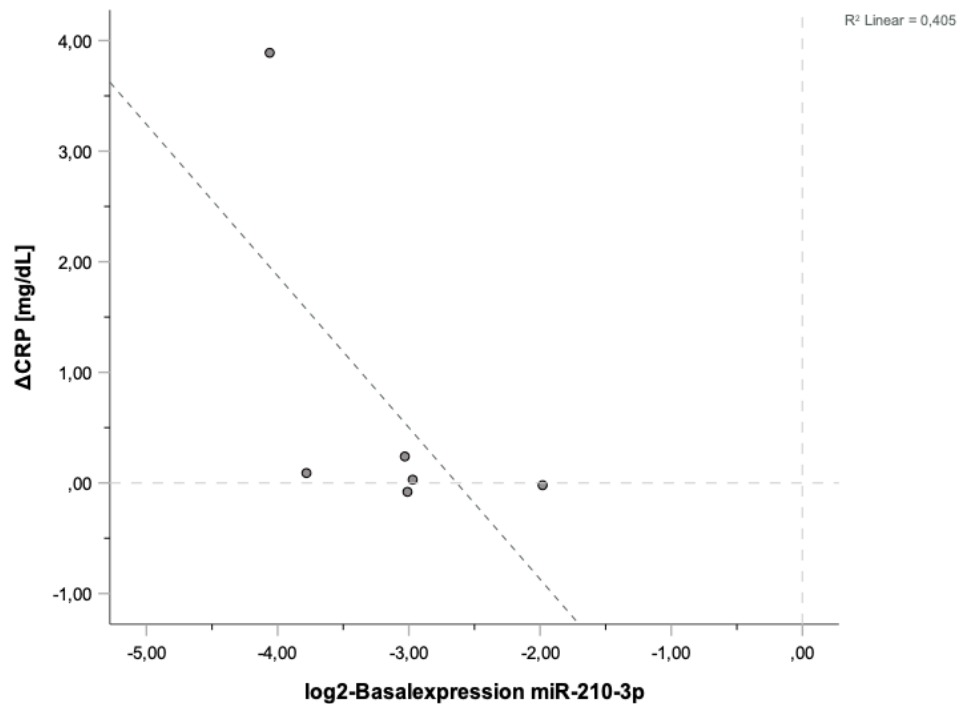


**Abbildung 24** Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

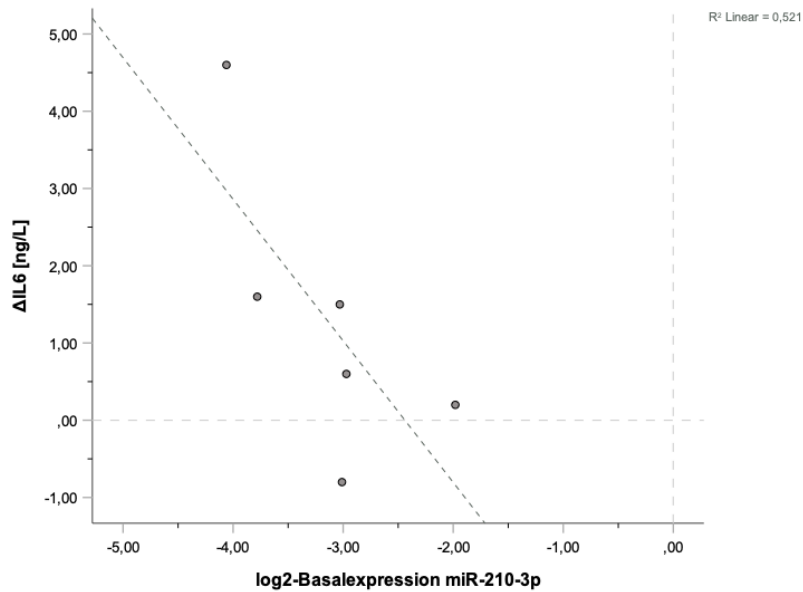
Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-210-3p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,696$ ,  $p = 0,125$ ,  $n = 6$

Des Weiteren korrelierte eine hohe Basalkonzentration der miR-210-3p mit einer Senkung der Entzündungsparameter CRP und IL6 (Abbildung 25, Abbildung 26). Hohe Basalkonzentration der miR-190a-5p gingen ferner mit einer Senkung des Entzündungsparameters Fibrinogen einher (Abbildung 27). Insgesamt lässt sich konstatieren, dass bei der Kohorte mit der stärksten Multimorbidität auffällig viele starke Korrelationen im Bereich der Entzündungsparameter auftraten. Widersprüchlicherweise ging mit diesem insgesamt ‚günstigen‘

Korrelationsmuster bei hoher Basalkonzentration dieser miR-Gruppe auch eine Erhöhung des Blutdrucks und des BMIs einher, insbesondere bei miR-103-3p (Abbildung 28). Dies war bereits in vorherigen Kohorten wiederholt aufgefallen.

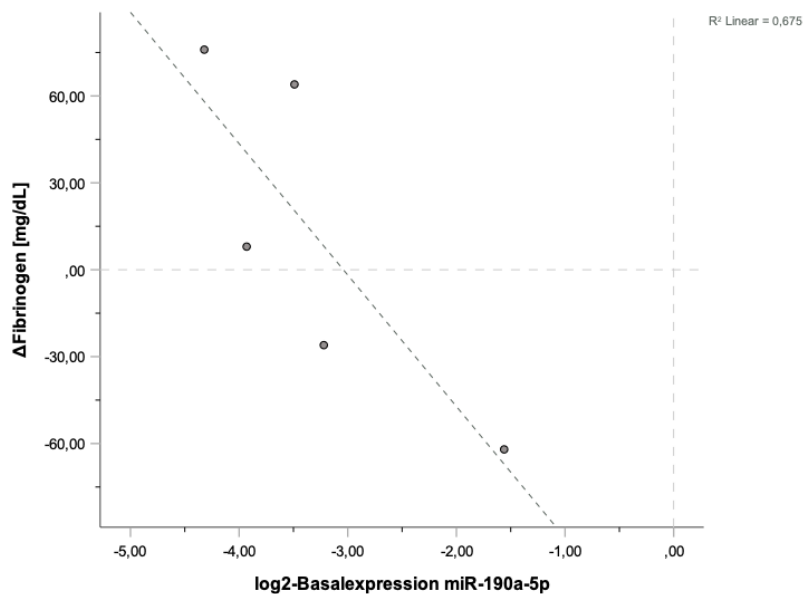


**Abbildung 25** Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und CRP-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)  
 Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-210-3p und der durchschnittlichen CRP-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,771$ ,  $p = 0,072$ ,  $n = 6$ ; Korrelationsdaten ohne den Ausreißer betragen  $r_s = -0,6$ ,  $p = 0,285$ ,  $n = 5$



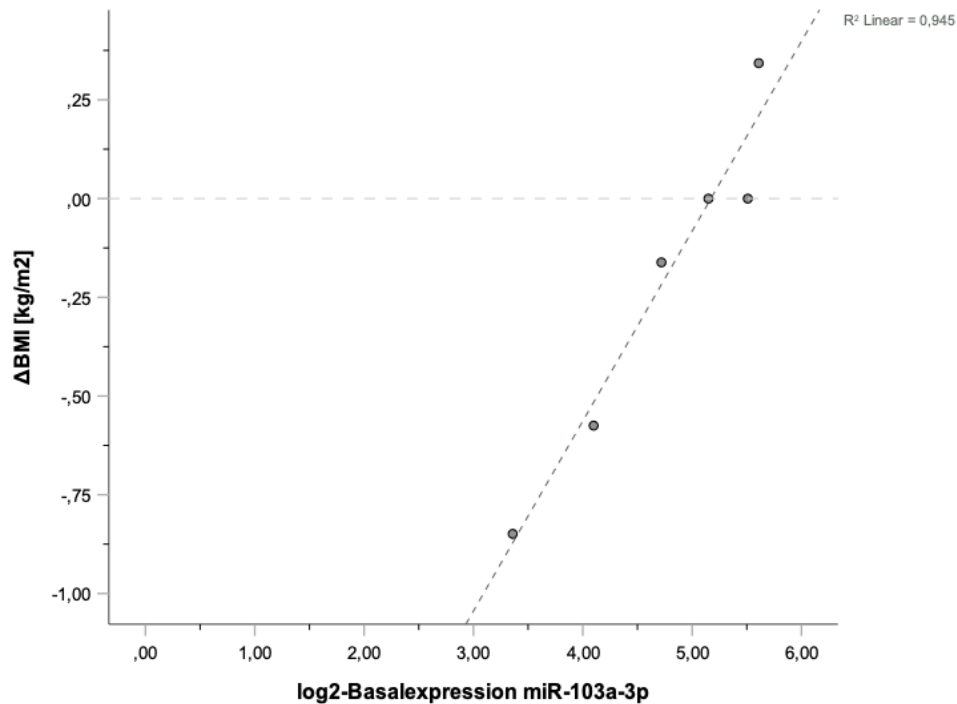
**Abbildung 26** Korrelation zwischen miR-210-3p Basalkonzentration und IL6-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-210-3p und der durchschnittlichen IL6-Veränderung (ng/L) in der Kohorte dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,829$ ,  $p = 0,042$ ,  $n = 6$



**Abbildung 27** Korrelation zwischen miR-190a-5p Basalkonzentration und Fibrinogen-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

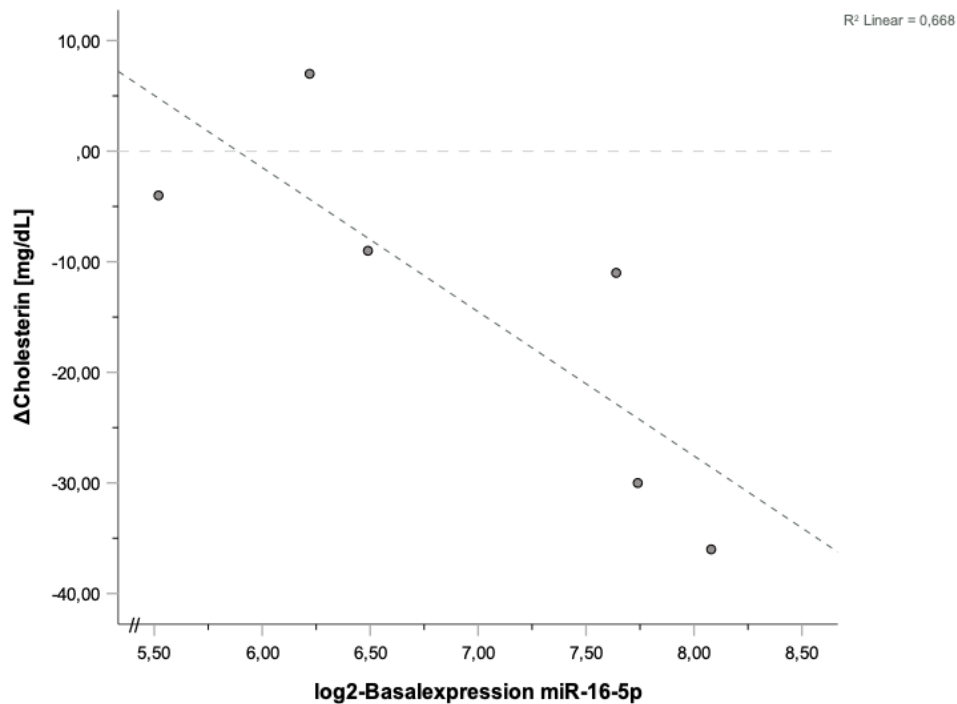
Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-190a-5p und der durchschnittlichen Fibrinogen-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,9$ ,  $p = 0,037$ ,  $n = 6$



**Abbildung 28** Korrelation zwischen miR-103a-3p Basalkonzentration und BMI-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

Korrelation zwischen der log<sub>2</sub>-Basalkonzentration der miR-103a-3p und der durchschnittlichen BMI-Veränderung (kg/m<sup>2</sup>) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,986$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 6$

Im Bereich der Fettstoffwechselfparameter imponierte vor allem die negative Korrelation zwischen miR-16-5p und der Veränderung der Cholesterinkonzentration (Abbildung 29). Hohe Basalkonzentrationen der miR-16-5p gingen dementsprechend tendenziell mit einer stärkeren Senkung der Cholesterinkonzentration einher.

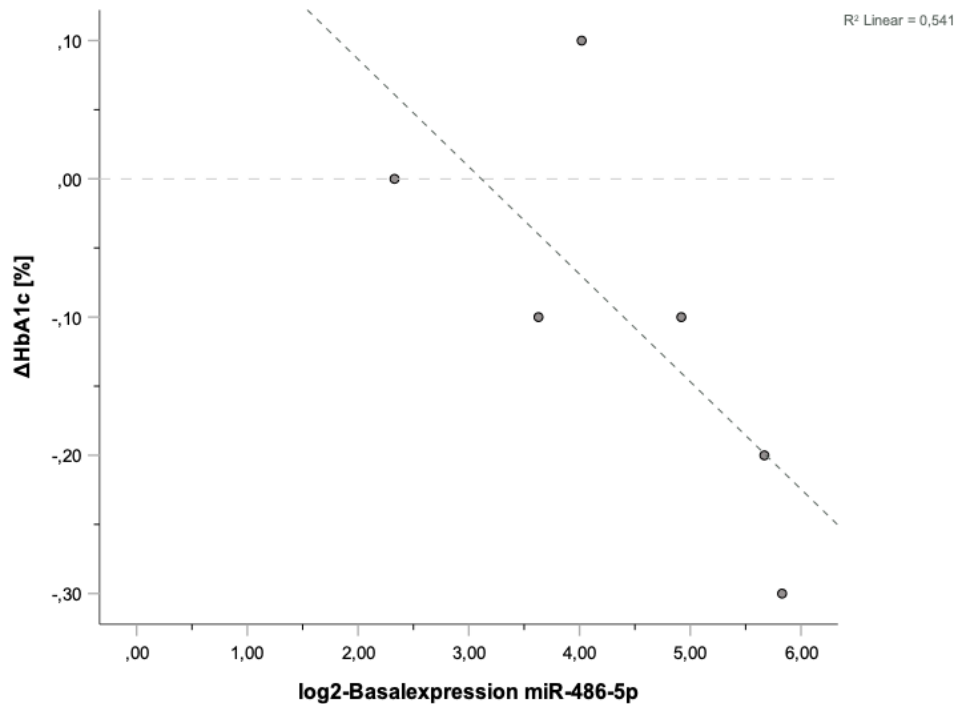


**Abbildung 29** Korrelation zwischen miR-16-5p Basalkonzentration und Cholesterin-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-16-5p und der durchschnittlichen Cholesterin-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,943$ ,  $p = 0,005$ ,  $n = 6$

Im Bereich der Diabetesparameter zeigte vor allem miR-486-5p eine ausgeprägt negative Korrelation mit der Veränderung des HbA1c-Werts (Abbildung 30). So gingen hohe Basalkonzentrationen der miR-486-5p mit einer stärker ausgeprägten Senkung des HbA1c-Wertes einher.

Im Gegenzug wiesen die miRs 130b-3p, 146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p und 126-3p wiederholt ein ähnliches Korrelationsprofil auf. So korrelierten hohe Basalkonzentrationen dieser miRs mit einer weniger ausgeprägten Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPO. Gleichzeitig korrelierten hohe Basalkonzentrationen mit einer Zunahme der IL6-, CRP- sowie Nüchtern glukosekonzentration und des HbA1c-Werts. Widersprüchlicherweise korrelierten hohe Basalkonzentrationen dieser miRs tendenziell eher negativ mit Markern aus dem Bereich der Fettstoffwechselfparameter.



**Abbildung 30** Korrelation zwischen miR-486-5p Basalkonzentration und HbA1c-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

Korrelation zwischen der log2-Basalkonzentration der miR-486-5p und der durchschnittlichen HbA1c-Veränderung (%) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,783$ ,  $p = 0,066$ ,  $n = 6$

Bei Personen mit einem hohen Grad an Multimorbidität sind hauptsächlich Entzündungsparameter oftmals signifikant erhöht. Hier zeigten vor allem hohe Basalkonzentrationen der miRs 150a-5p, 223-3p, 505-3p und 126-3p prognostisch ungünstige Korrelationsmuster. Hohe Basalkonzentrationen, insbesondere von miR 210-3p, gingen dagegen mit einer Abnahme der IL6- und CRP-Konzentration einher, dementsprechend also mit einem günstigeren Korrelationsprofil.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass auch hier erneut die Gruppierbarkeit der miRs deutlich auffiel und sich die Korrelationsmuster teilweise gut auf die spezielle Kohorte übertragen ließen. So konnten insbesondere in den Bereichen Sport, Entzündung und Fettstoffwechsel aussagekräftige Korrelationsmuster identifiziert werden.

### 3.2.4 miRs als Marker zur Simultanüberwachung der Trainingsanpassung („Monitoring-Marker“): Korrelationen zwischen log<sub>2</sub>-fold change und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm

Um die Eignung von miRs als potenzielle *Monitoring*-Marker, also Biomarker, die sich parallel zur Anpassung an ein Trainingsprogramm verändern, zu untersuchen, wurden die log<sub>2</sub>-fold changes der miRs (Tabelle 35), mithin die Konzentrationsunterschiede zwischen t0 (vor Beginn der Studie) und t1 (zwölf Wochen nach Beginn der Trainingsstudie) mit der Veränderung der 16 prädefinierten klinischen Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention (Tabelle 28) mittels Spearman-Korrelation aufeinander bezogen.

**Tabelle 35** Durchschnittliche logarithmierte *fold changes* der untersuchten miRs nach zwölf Wochen Trainingsprogramm  
 N = Anzahl der Proband/-innen, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Sig = Signifikanz (p < 0,05\*, p < 0,001\*\*)

miR	N	log <sub>2</sub> -fold change				
		Min	Max	MW	SD	Sig. (p-Wert)
16-5p	20	-2,598	1,100	-1,022	1,107	.001**
486-5p	20	-3,478	1,050	-1,551	1,365	.001**
210-3p	20	-2,187	1,600	-0,405	1,028	.076
146a-5p	20	-1,627	2,652	0,590	1,073	.017*
150a-5p	20	-2,197	2,015	0,106	0,948	.522
190a-5p	20	-2,162	1,495	-0,645	1,060	.022*
223-3p	20	-1,732	2,062	0,389	0,954	.065
143-3p	20	-1,452	2,308	0,354	0,907	.121
130b-3p	20	-1,632	2,207	0,090	0,939	.648
505-3p	20	-2,002	1,447	0,225	0,899	.216
21-5p	20	-2,067	1,810	0,250	1,103	.277
126-3p	20	-2,307	1,792	0,223	1,039	.289
103a-3p	20	-2,222	1,887	-0,044	1,025	.777

Zur besseren Übersicht wurden wie im vorangegangenen Kapitel in den Korrelationstabellen negative Korrelationen (= gegenläufige Korrelation; Anstieg der miR-Konzentration geht mit der Abnahme des klinischen Parameters einher)

rot und positive Korrelationen (= gleichläufige Korrelation; Anstieg der miR-Konzentration geht mit der Zunahme des klinischen Parameters einher) grün markiert. Signifikante Korrelationen wurden zudem mit einem Stern (\* $p < 0,05$ ) oder zwei Sternen (\*\* $p < 0,01$ ) markiert. Schwächere Korrelations-Trends wurden in helleren Rot- und Grüntönen markiert.

Die gemessenen miR-Konzentrationen nahmen innerhalb der zwölf Wochen Trainingsintervention entweder zu oder ab. Anhand dessen ließen sich zwei miR-Gruppen unterscheiden. So stieg die Konzentration der miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p und 103a-3p im Durchschnitt während der zwölf Wochen eher an und die Konzentration der miRs 146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 142-3p, 130b-3p, 505-3p, 21-5p und 126-3p im Durchschnitt eher ab.

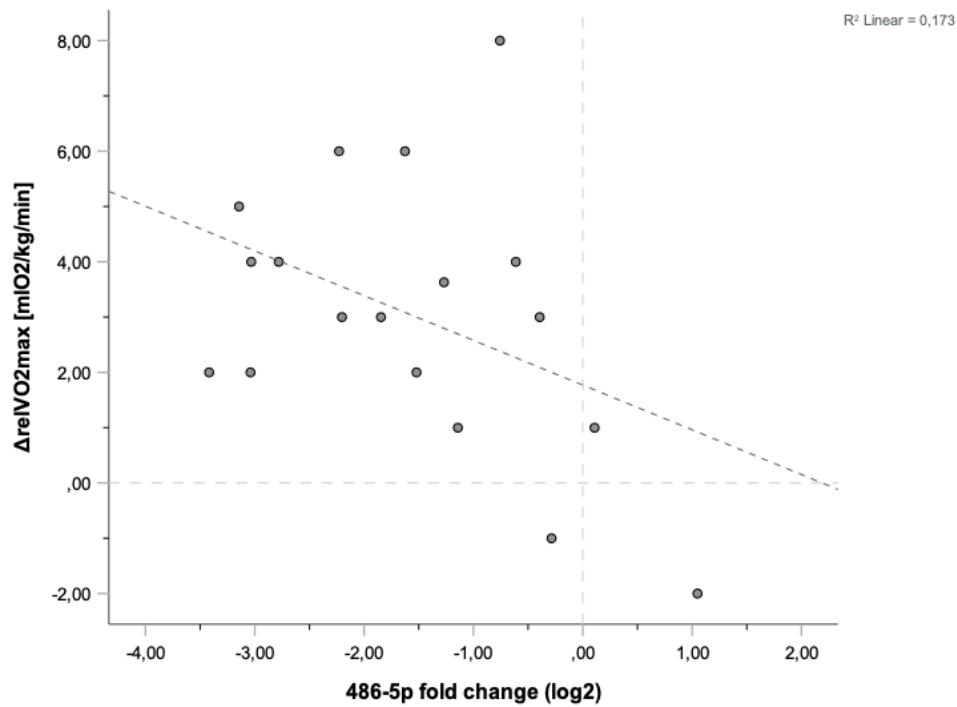
#### 3.2.4.1 *Monitoring*-Analyse von allen Proband/-innen

Bei der Korrelationsanalyse von allen Proband/-innen zwischen der Veränderung der miR-Konzentrationen und der klinischen Parameter fielen zunächst vermehrt negative Korrelationen im Bereich der Sport- und Entzündungsparameter sowie vermehrt positive Korrelationen im Bereich der Herz-Kreislauf-Parameter auf.

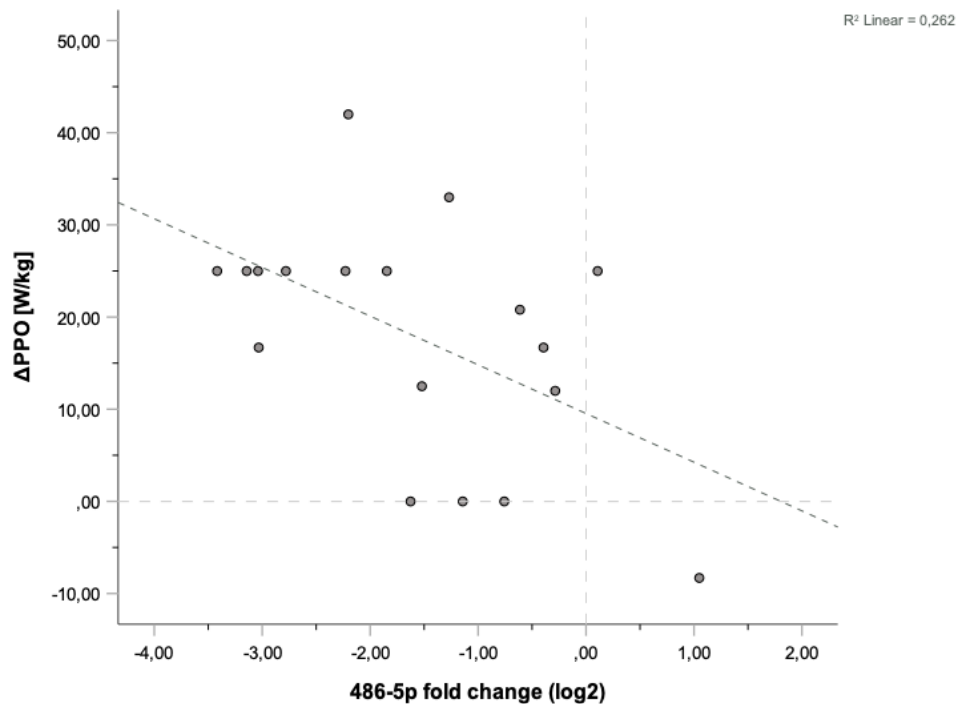


Lipoprotein-/ Fettstoff-wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,235	0,171	0,306	-0,171	0,075	0,141	-0,058	-0,337	-0,034	-0,096	-0,160	-0,241	-0,034
		Sig. (2-seitig)	0,318	0,472	0,189	0,472	0,753	0,554	0,808	0,146	0,887	0,686	0,500	0,305	0,887
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,249	0,314	0,089	-0,360	0,274	0,013	-0,147	-0,252	-0,142	-0,030	-0,226	-0,092	-0,182
		Sig. (2-seitig)	0,290	0,177	0,710	0,119	0,243	0,957	0,535	0,284	0,550	0,900	0,337	0,700	0,442
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,254	0,140	0,378	0,131	0,281	0,238	0,236	-0,083	0,196	0,188	0,059	0,008	0,245
		Sig. (2-seitig)	0,279	0,556	0,100	0,582	0,230	0,311	0,316	0,729	0,407	0,427	0,803	0,972	0,297
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,081	-0,066	0,149	0,014	-0,009	0,030	0,102	-0,114	0,227	0,011	0,158	0,014	-0,081
		Sig. (2-seitig)	0,733	0,784	0,530	0,952	0,970	0,900	0,667	0,633	0,335	0,962	0,505	0,952	0,733
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,050	-0,064	-0,169	0,299	0,491*	-0,013	0,411	0,244	0,092	0,371	0,167	0,073	0,329
		Sig. (2-seitig)	0,835	0,789	0,477	0,200	0,028	0,957	0,072	0,300	0,700	0,107	0,481	0,759	0,156
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,006	-0,030	0,067	0,375	0,657**	-0,038	0,453*	0,188	0,514*	0,366	0,275	0,514*	-0,092
		Sig. (2-seitig)	0,980	0,900	0,779	0,103	0,002	0,875	0,045	0,427	0,021	0,113	0,241	0,020	0,700
		n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,082	0,010	0,174	-0,025	-0,070	0,085	-0,075	-0,059	-0,065	-0,138	0,012	-0,023	-0,078	
	Sig. (2-seitig)	0,747	0,967	0,490	0,922	0,781	0,738	0,769	0,816	0,797	0,586	0,961	0,928	0,759	
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	

Vor allem die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p und 190a-5p demonstrierten ähnliche Korrelationstrends, spezifisch im Bereich der Sport-, Gewichts- und Entzündungsparameter. Auffällig war insbesondere die Korrelation zwischen der Abnahme der miR-486-5p-Konzentration mit der Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPOs nach zwölf Wochen Trainingsintervention (Abbildung 32, Abbildung 31).

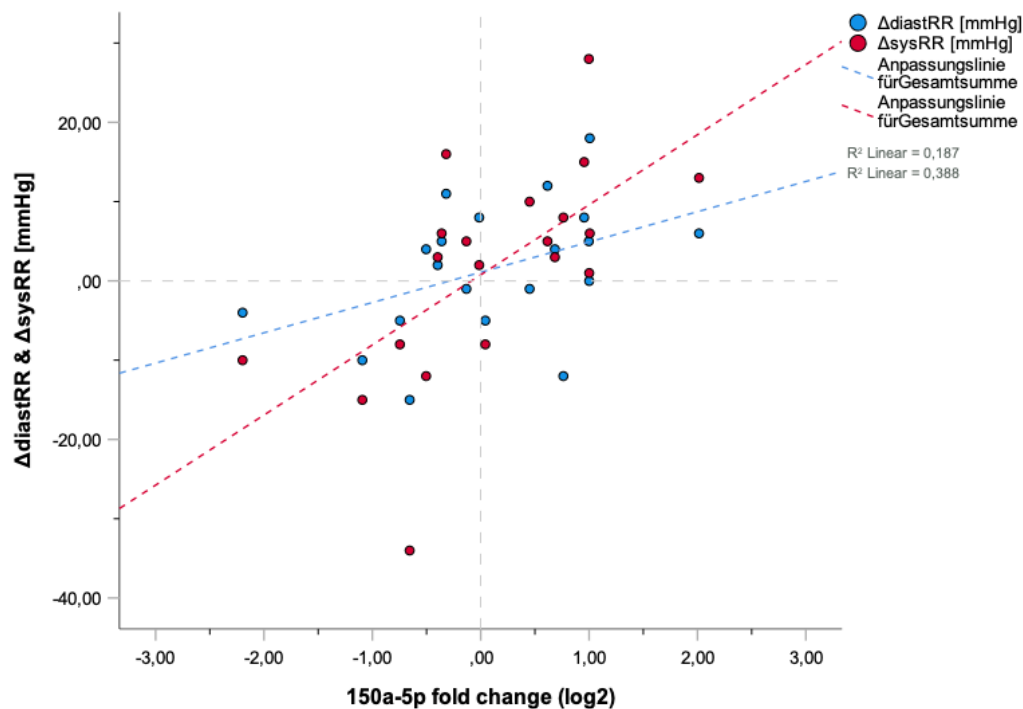


**Abbildung 31** Korrelation zwischen miR-486-5p *fold change* und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (alle Proband/-innen)  
 Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-486-5p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen,  $r_s = -0,39$ ,  $p = 0,11$ ,  $n = 18$



**Abbildung 32** Korrelation zwischen miR-486-5p *fold change* und PPO-Veränderung (alle Proband/-innen)  
 Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-486-5p und der durchschnittlichen PPO-Veränderung (W/kg)  
 bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen,  $r_s = -0,517$ ,  $p = 0,028$ ,  $n = 18$

Die miRs 146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 143,3p, 505-3p, 21-5p und 126-3p zeigten insbesondere im Bereich des Fettstoffwechsels und der Herz-Kreislauf-Parameter ähnliche Korrelationsergebnisse. So konnten vor allem bei 150a-5p, 223-3p und 505-3p stark positive Korrelationen mit den Blutdruckparametern (Abbildung 33) sowie mit der Veränderung der  $\dot{V}O_{2\max}$  und des PPO beobachtet werden.



**Abbildung 33** Korrelation zwischen miR-150a-5p *fold change* und diastRR- und sysRR-Veränderung (alle Proband/-innen)

Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* von miR-150a-5p und der durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruck-Veränderung (mmHg) bei allen Proband/-innen nach zwölf Wochen, diastolisch:  $r_s = -0,491$ ,  $p = 0,028$ ,  $n = 20$ , systolisch:  $r_s = -0,657$ ,  $p = 0,002$ ,  $n = 20$

Grundsätzlich lässt sich zusammenfassen, dass sich zwei verschiedene miR-Gruppen nach Korrelationsverhalten unterscheiden ließen. So zeigte die eine Gruppe eher Korrelationen im Sportparameterbereich und die andere eher im Herz-Kreislauf-Parameterbereich. Dabei ging bei der ersten Gruppe eine Abnahme der Konzentration nach zwölf Wochen mit einer Zunahme der  $\dot{V}O_{2\max}$ - und PPO-Leistung einher. Die andere Gruppe offenbarte eher positive Korrelationen mit den Blutdruckwerten.

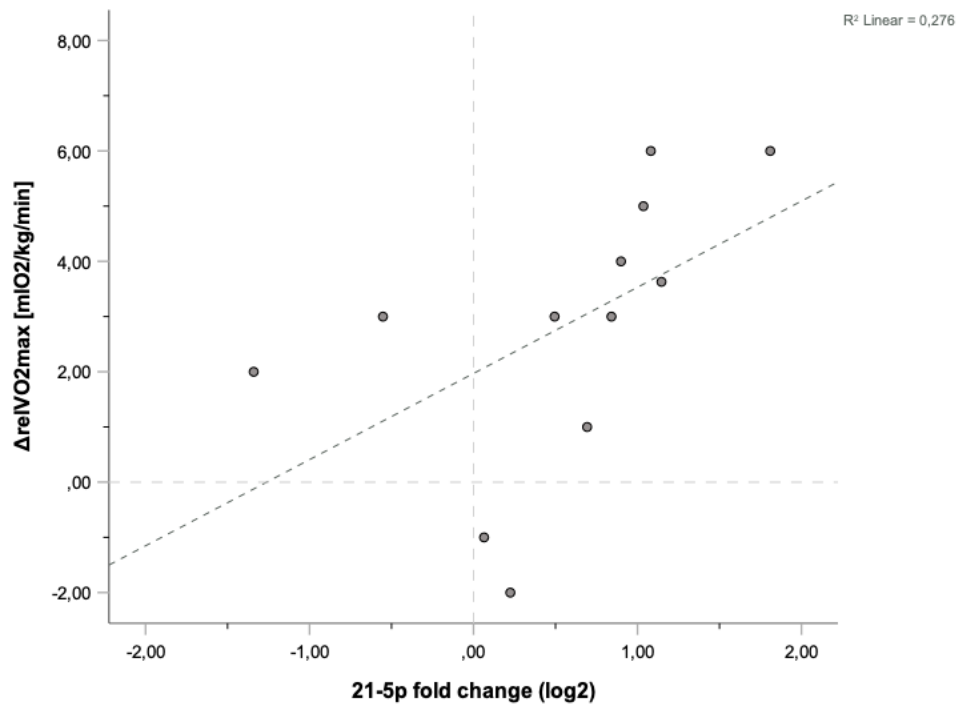
### 3.2.4.2 *Monitoring*-Analyse der Kohorte mit Adipositas

Auch bei der Analyse der Kohorte mit Adipositas ließen sich erneut die zwei miR-Gruppen nach Korrelationsmustern unterscheiden.



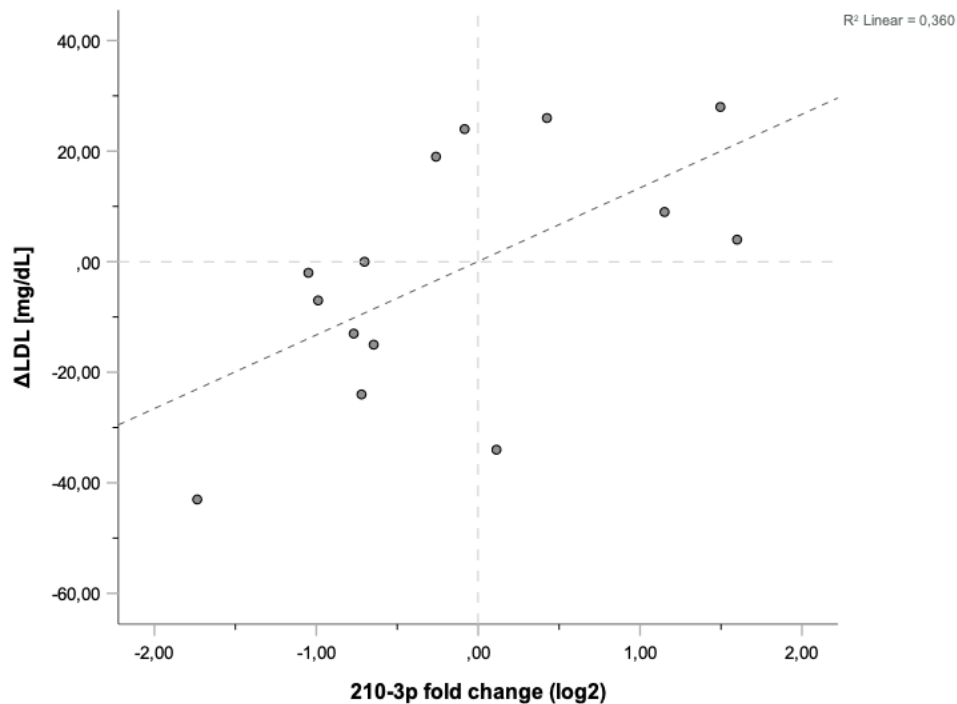
Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	$\Delta$ Cholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,349	0,218	0,569*	-0,073	0,209	0,341	0,125	-0,354	0,029	0,007	0,042	-0,160	0,095
		Sig. (2-seitig)	0,221	0,455	0,034	0,805	0,474	0,233	0,670	0,215	0,923	0,982	0,887	0,584	0,748
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,165	0,213	0,103	-0,393	0,301	-0,046	-0,125	-0,354	-0,323	-0,037	-0,160	-0,169	-0,068
		Sig. (2-seitig)	0,573	0,464	0,725	0,164	0,296	0,876	0,670	0,215	0,260	0,899	0,584	0,563	0,817
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,367	0,226	0,631*	0,029	0,297	0,376	0,213	-0,200	0,270	0,138	0,174	0,037	0,182
		Sig. (2-seitig)	0,197	0,436	0,016	0,923	0,303	0,185	0,464	0,493	0,350	0,637	0,553	0,899	0,533
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,057	-0,211	0,209	0,119	-0,073	0,040	0,194	-0,141	0,126	0,011	0,284	-0,064	0,084
		Sig. (2-seitig)	0,846	0,468	0,473	0,685	0,805	0,893	0,507	0,631	0,669	0,970	0,325	0,828	0,776
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Herz-Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,147	-0,165	-0,268	0,121	0,455	-0,134	0,233	0,004	0,031	0,141	0,183	-0,026	0,156
		Sig. (2-seitig)	0,615	0,573	0,353	0,680	0,102	0,647	0,422	0,988	0,917	0,631	0,532	0,929	0,594
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,456	-0,379	-0,216	0,410	0,546*	-0,306	0,529	-0,115	0,399	0,262	0,381	0,478	-0,326
		Sig. (2-seitig)	0,101	0,182	0,459	0,146	0,043	0,287	0,052	0,697	0,158	0,365	0,179	0,084	0,255
	$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Sig. (2-seitig)	0,181	0,377	0,346	0,578	0,965	0,712	0,448	0,837	0,845	0,428	0,422	0,803	0,284
n		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

Es konnten ebenfalls stark negative Korrelationen zwischen der Konzentrationsabnahme der miRs 16-5p und 486-5p und der Konzentrationszunahme der  $\dot{V}O_{2max}$ - sowie der PPO-Leistung beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigten die miRs 146a-5p, 223-5p und 21-5p (Abbildung 34) positive Korrelationen zwischen dem Anstieg der Konzentration und der Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$ - und PPO-Werte.



**Abbildung 34** Korrelation zwischen miR-21-5p *fold change* und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Adipositaskohorte) Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-21-5p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) der Kohorte mit Adipositas nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,79$ ,  $p = 0,002^{**}$ ,  $n = 12$

Als wesentlicher Unterschied zur *Monitoring*-Analyse für alle Proband/-innen zeigte die Kohorte mit Adipositas im Bereich der Herz-Kreislauf-Parameter deutlich weniger starke Korrelationen mit der Blutdruckveränderung. Im Bereich der Entzündungs- und Fettstoffwechselfparameter, die für die Kohorte mit Adipositas von besonderer Bedeutung sind, demonstrierte vor allem miR-210-3p eine stark positive Korrelation zwischen der Abnahme der Konzentration und der Senkung der Cholesterin- und LDL-Konzentrationen (Abbildung 35) nach zwölf Wochen Trainingsintervention.



**Abbildung 35** Korrelation zwischen miR-210-3p *fold change* und LDL-Veränderung (Adipositas Kohorte)  
 Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-210-3p und der durchschnittlichen LDL-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit Adipositas nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,631$ ,  $p = 0,034$ ,  $n = 14$

Es lässt sich zusammenfassen, dass bei der Kohorte mit Adipositas insbesondere miR-210-3p durch Korrelationen mit der Veränderung der Cholesterin- und LDL-Konzentrationen auffiel.

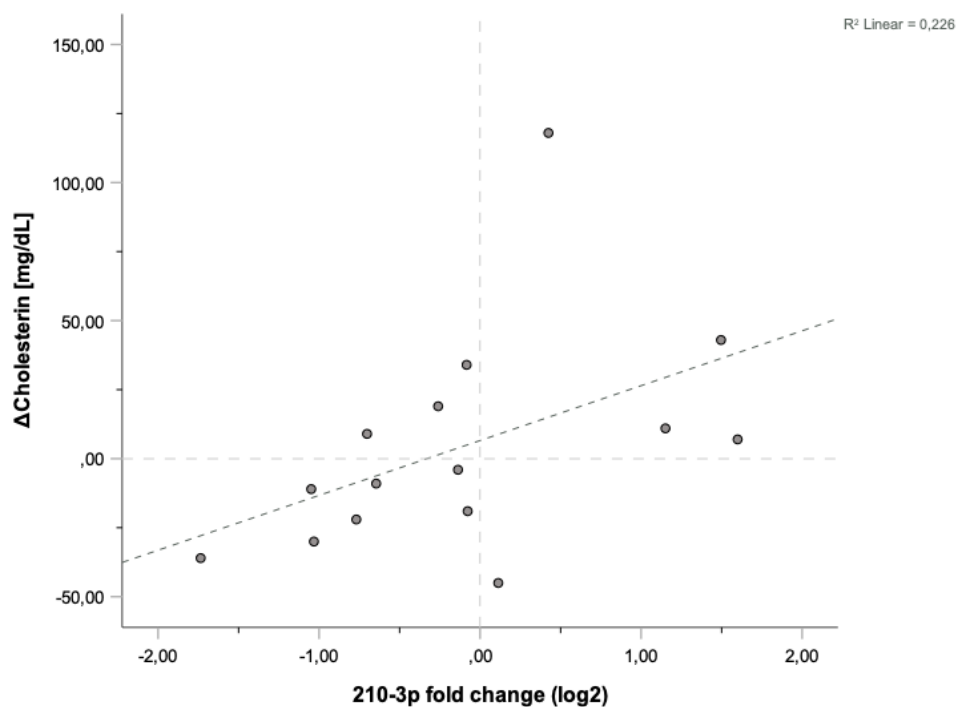
### 3.2.4.3 *Monitoring*-Analyse der Diabetes(risiko)kohorte

Die Korrelationsergebnisse der Diabetes(risiko)kohorte ähnelten stark den Ergebnissen der Kohorte mit Adipositas. Gleichwohl konnten Unterschiede beobachtet werden – vor allem verstärkten sich schwache Korrelationstrends aus der Kohorte mit Adipositas hier nochmals.

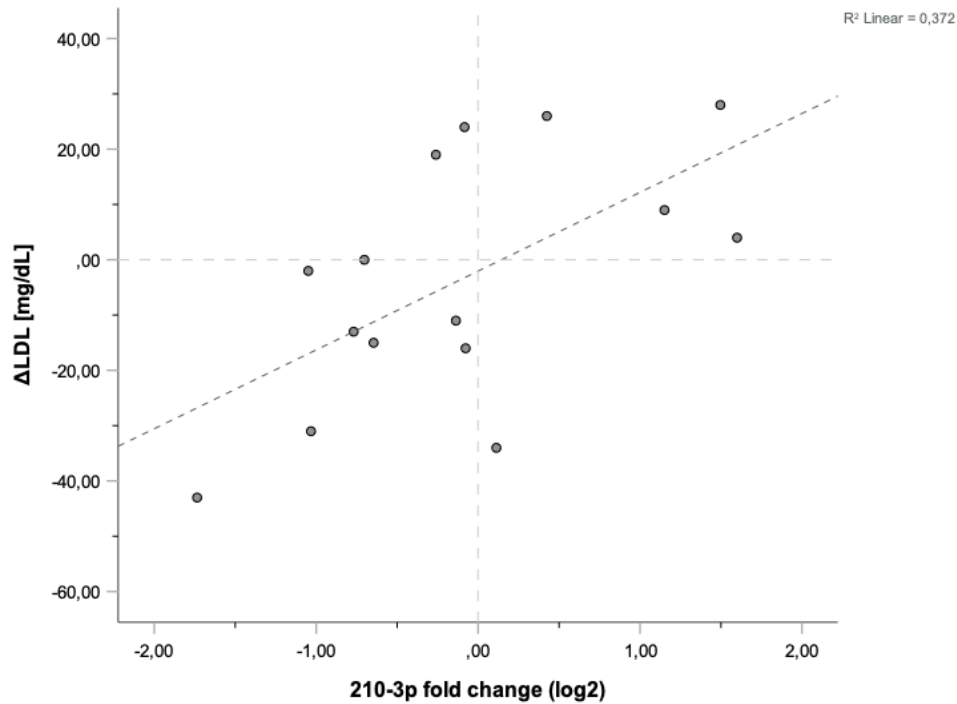


	ΔGlucose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,125	0,179	-0,036	0,081	-0,100	0,244	0,150	0,324	-0,102	0,131	0,104	-0,118	0,270
		Sig. (2-seitig)	0,656	0,523	0,899	0,775	0,722	0,382	0,593	0,239	0,717	0,642	0,713	0,675	0,330
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,411	0,200	0,539*	0,096	0,357	0,464	0,218	-0,054	0,139	0,200	0,064	-0,061	0,243
		Sig. (2-seitig)	0,128	0,475	0,038	0,732	0,191	0,081	0,435	0,850	0,621	0,475	0,820	0,830	0,383
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,271	0,229	0,061	-0,214	0,457	0,111	0,057	-0,068	-0,186	0,079	-0,071	-0,118	0,054
		Sig. (2-seitig)	0,328	0,413	0,830	0,443	0,087	0,694	0,840	0,810	0,508	0,781	0,800	0,676	0,850
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,411	0,204	0,554*	0,214	0,418	0,436	0,296	0,046	0,296	0,296	0,196	0,096	0,361
		Sig. (2-seitig)	0,128	0,467	0,032	0,443	0,121	0,104	0,283	0,869	0,283	0,283	0,483	0,732	0,187
n		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,018	-0,156	0,163	0,018	0,007	0,117	0,133	-0,047	0,262	0,075	0,274	0,084	-0,065	
	Sig. (2-seitig)	0,949	0,579	0,561	0,949	0,980	0,679	0,637	0,869	0,346	0,790	0,322	0,765	0,819	
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,011	0,020	-0,127	0,059	0,544*	-0,113	0,224	-0,030	0,140	0,295	0,079	0,073	0,032
		Sig. (2-seitig)	0,970	0,945	0,652	0,834	0,036	0,689	0,423	0,914	0,620	0,286	0,780	0,795	0,909
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,190	-0,152	-0,177	0,444	0,662**	-0,182	0,519*	0,225	0,483	0,422	0,245	0,487	-0,218
		Sig. (2-seitig)	0,498	0,589	0,528	0,098	0,007	0,515	0,048	0,419	0,068	0,117	0,379	0,066	0,435
		n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,017	-0,171	0,028	0,003	-0,242	-0,022	-0,094	-0,160	-0,220	-0,242	-0,052	-0,157	-0,226	
	Sig. (2-seitig)	0,957	0,577	0,929	0,993	0,425	0,943	0,761	0,602	0,469	0,425	0,865	0,608	0,458	
	n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	

Beispielsweise wiesen die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p und 190a-5p Korrelationsmuster auf, die sich sehr stark ähnelten, was bei der Kohorte mit Adipositas nicht beobachtet werden konnte. Repressionen dieser miRs gingen mit einem Anstieg der Sportparameter  $\dot{V}O_{2max}$  und PPO, der Abnahme der Fettstoffwechselfparameter Cholesterin (Abbildung 36), LDL (Abbildung 37) und des Entzündungsparameters Fibrinogen einher. Hierbei fiel vor allem miR-210-3p als prominenter Marker auf.

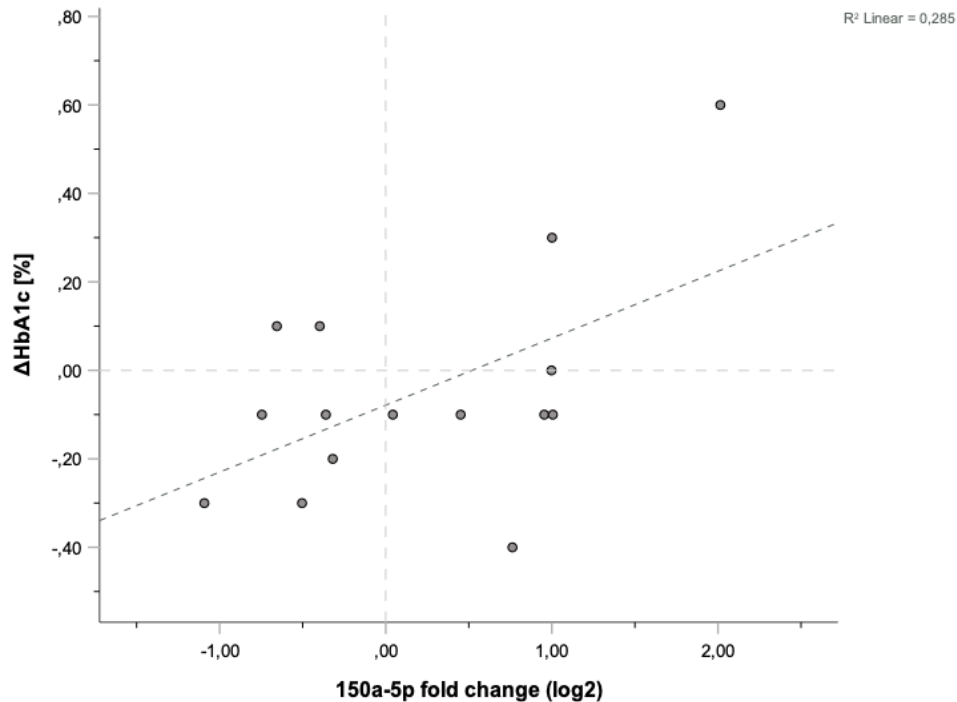


**Abbildung 36** Korrelation zwischen miR-210-3p *fold change* und Cholesterin-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte)  
Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-210-3p und der durchschnittlichen Cholesterin-Veränderung (mg/dL) in der Diabetes(risiko)kohorte nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,539$ ,  $p = 0,038$ ,  $n = 15$



**Abbildung 37** Korrelation zwischen miR-210-3p *fold change* und LDL-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte)  
 Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-210-3p und der durchschnittlichen LDL-Veränderung (mg/dL) in der Diabetes(risiko)kohorte nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,554$ ,  $p = 0,032$ ,  $n = 15$

Im Bereich der Diabetesparameter blieben aussagekräftige Korrelationstrends aus. Lediglich miR-16-5p und -150a-5p zeigten leichte negative Korrelationstrends mit dem HbA1c- (Abbildung 38) und dem Nüchtern glukosewert.



**Abbildung 38 Korrelation zwischen miR-150a-5p fold change und HbA1c-Veränderung (Diabetes(risiko)kohorte)**

Korrelation zwischen  $\log_2$ -fold change der miR-150a-5p und der durchschnittlichen HbA1c-Veränderung (%) der Diabetes(risiko)kohorte nach 12 Wochen,  $r_s = 0,442$ ,  $p = 0,099$ ,  $n = 15$

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass sich bei der Korrelationsanalyse der Diabetes(risiko)kohorte die miRs gut nach Korrelationsverhalten gruppieren ließen. Zudem zeigte die Diabetes(risiko)kohorte auffällig viele starke Korrelationen im Bereich des Fettstoffwechsels sowie der Sportparameter. Hierbei scheinen insbesondere die miRs 16-5p, 486-5p, 210-5p und 190a-5p von besonderer Aussagekraft zu sein.

#### 3.2.4.4 Monitoring-Analyse der Hypertoniekohorte

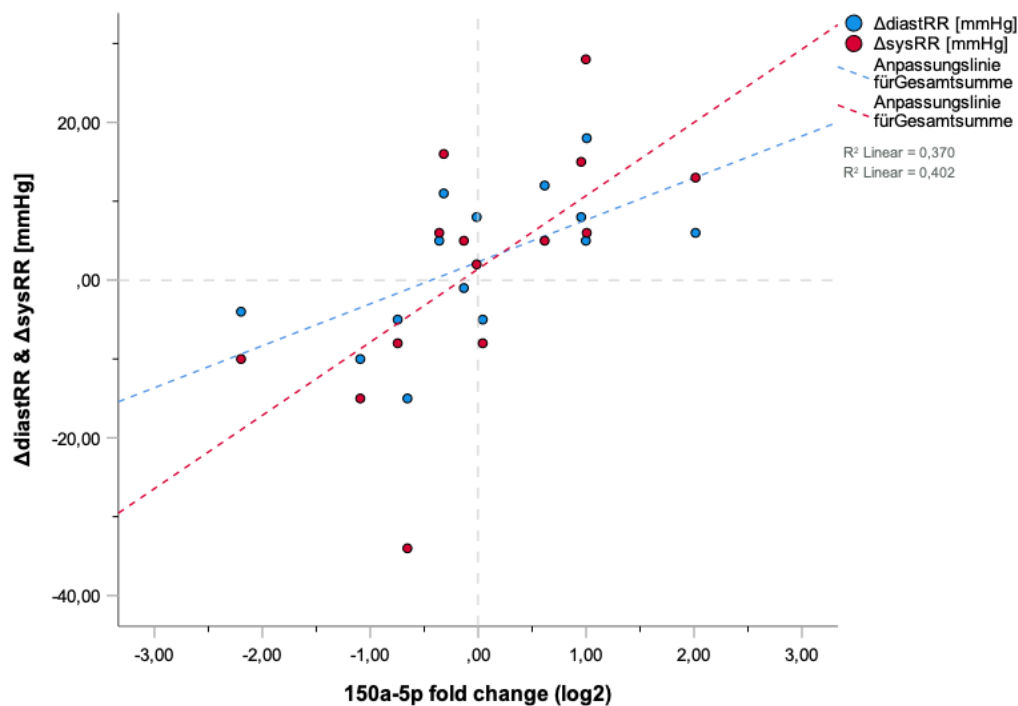
Bei der Auswertung potenzieller Monitoring-miRs für die Hypertoniekohorte fielen vor allem im Bereich der Herz-Kreislauf- und Entzündungsparameter starke Korrelationen auf.



Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,332	0,354	0,323	-0,029	0,385	0,323	-0,015	-0,213	0,196	-0,099	-0,095	-0,002	0,095
		Sig. (2-seitig)	0,246	0,215	0,260	0,923	0,175	0,260	0,958	0,464	0,503	0,737	0,748	0,994	0,748
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,253	0,328	0,288	-0,196	0,473	0,246	-0,024	-0,306	0,130	0,132	-0,101	0,310	-0,178
Sig. (2-seitig)		0,383	0,253	0,318	0,502	0,088	0,396	0,935	0,288	0,658	0,653	0,731	0,280	0,542	
n		14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,345	0,260	0,387	0,304	0,572*	0,376	0,326	0,035	0,440	0,213	0,176	0,242	0,438	
	Sig. (2-seitig)	0,226	0,370	0,171	0,291	0,033	0,185	0,256	0,905	0,115	0,464	0,547	0,404	0,117	
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,357	0,209	0,346	0,170	0,273	0,212	0,170	0,172	0,542*	0,168	0,417	0,331	0,130	
	Sig. (2-seitig)	0,210	0,472	0,225	0,562	0,344	0,468	0,562	0,557	0,045	0,567	0,138	0,248	0,658	
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,007	-0,123	-0,082	0,490	0,646*	-0,046	0,565*	0,229	0,238	0,461	0,340	0,326	0,443
		Sig. (2-seitig)	0,982	0,674	0,782	0,076	0,013	0,875	0,035	0,430	0,412	0,097	0,235	0,255	0,112
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,163	0,176	0,095	0,342	0,688**	-0,029	0,492	0,329	0,474	0,562*	0,267	0,542*	-0,009
		Sig. (2-seitig)	0,577	0,546	0,747	0,232	0,007	0,923	0,074	0,251	0,087	0,036	0,356	0,045	0,976
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,020	0,051	0,197	0,042	-0,139	0,305	0,011	-0,069	-0,128	-0,097	-0,108	-0,197	-0,049	
	Sig. (2-seitig)	0,946	0,863	0,500	0,887	0,635	0,288	0,970	0,816	0,662	0,741	0,712	0,500	0,869	
		n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	

So zeigten die miRs 16-5p, 486-5p und 210-3p erneut ein ähnliches Korrelationsprofil zwischen der Konzentrationsabnahme und der Steigerung der PPO-Leistung, der Abnahme der CRP-Konzentration und des HbA1c-Werts sowie mehreren negativen Korrelationstrends im Bereich der Fettstoffwechselfparameter.

Im Bereich der Herz-Kreislauf-Parameter, die für die Hypertoniekoorte von besonderer Bedeutung sind, konnten – wie auch bereits bei der Analyse für alle Proband/-innen – positive Korrelationen zwischen den miRs 150a-5p, 223-3p und 505-3p und den diastolischen sowie systolischen Blutdruckwerten beobachtet werden (Abbildung 39).



**Abbildung 39** Korrelation zwischen miR-150a-5p *fold change* und diastRR- und sysRR-Veränderung (Hypertoniekoorte)  
 Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-150a-5p und der durchschnittlichen Blutdruck-Veränderung (mmHg) in der Hypertoniekoorte nach zwölf Wochen, diastolisch:  $r_s = 0,646$ ,  $p = 0,013$ ,  $n = 14$ , systolisch:  $r_s = 0,688$ ,  $p = 0,007$ ,  $n = 14$

Es lässt sich zusammenfassen, dass bei der Korrelationsanalyse der Hypertoniekoorte mehrere Korrelationen im Bereich der Herz-Kreislauf-Parameter gesehen werden konnten. Hierbei scheint vor allem miR-150a-5p ein bedeutender Marker für den Blutdruck zu sein.

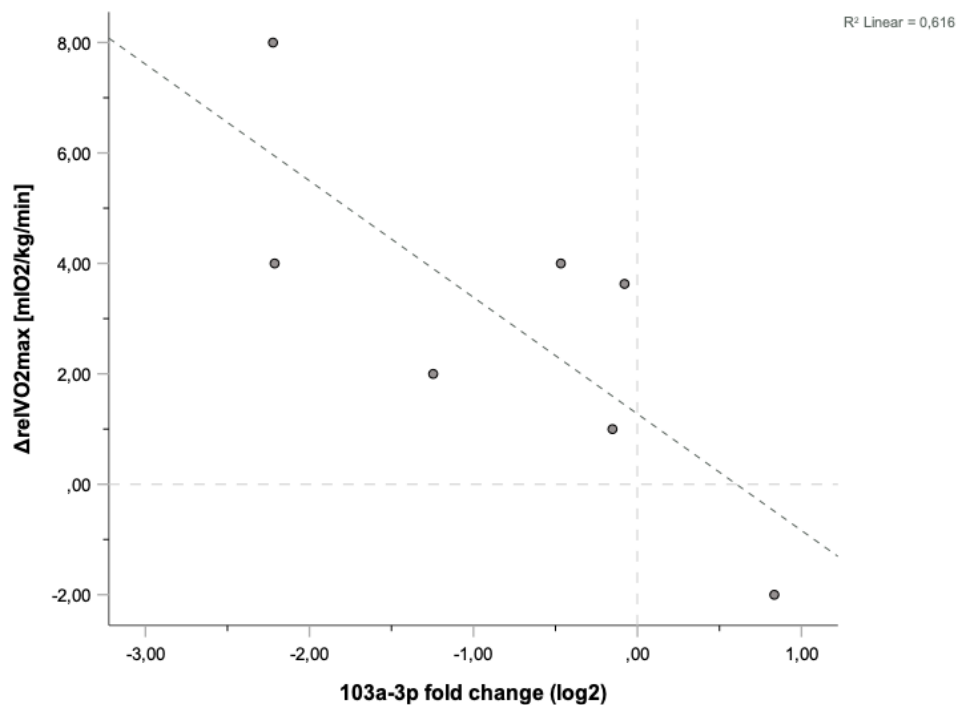
#### 3.2.4.5 *Monitoring*-Analyse der Arthrose-Kohorte

Bei der Analyse der Arthrose-Kohorte fielen vor allem im Bereich der Sport-, Gewichts- sowie Entzündungsparameter positive sowie negative Korrelationen auf. Die miRs ließen sich jedoch wiederum nicht klar nach Korrelationsverhalten gruppieren wie bei den vorherigen Kohorten.



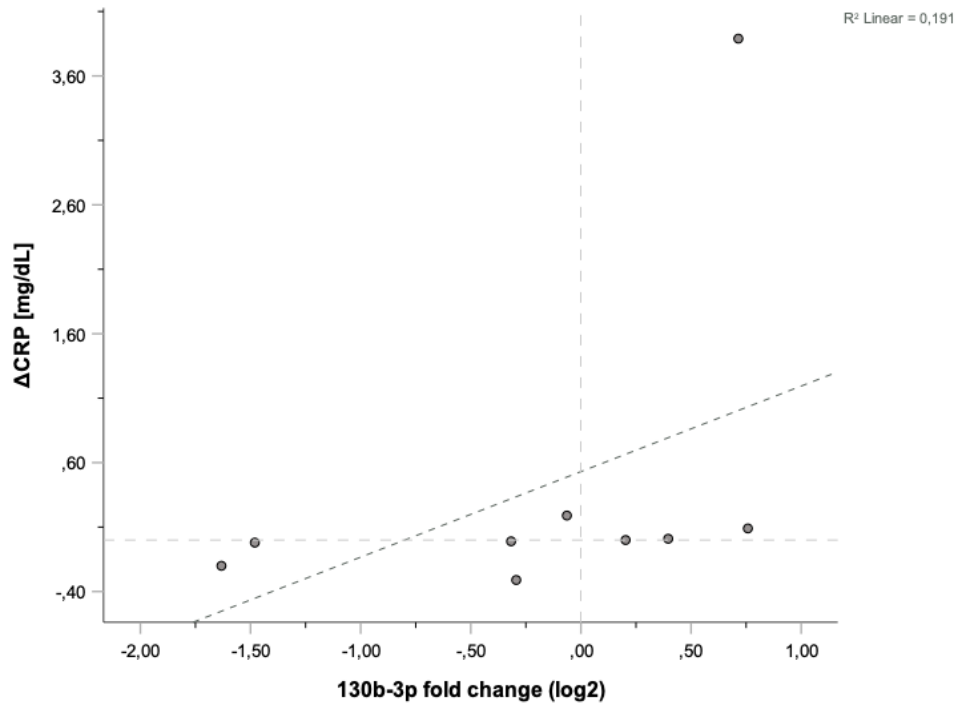
Lipoprotein-/ Fettstoff- wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,226	-0,209	0,067	0,017	-0,435	0,117	-0,109	-0,368	0,033	0,008	-0,042	-0,042	-0,176
		Sig. (2-seitig)	0,559	0,589	0,864	0,966	0,242	0,764	0,781	0,330	0,932	0,983	0,915	0,915	0,651
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,059	0,000	-0,418	-0,033	0,427	-0,226	0,142	-0,025	0,033	0,176	-0,126	0,159	-0,435
		Sig. (2-seitig)	0,881	1,000	0,262	0,932	0,252	0,559	0,715	0,949	0,932	0,651	0,748	0,683	0,242
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,050	-0,017	0,350	0,417	-0,150	0,467	0,200	-0,067	0,433	0,383	0,383	0,367	0,067
		Sig. (2-seitig)	0,898	0,966	0,356	0,265	0,700	0,205	0,606	0,865	0,244	0,308	0,308	0,332	0,865
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,075	-0,008	0,243	0,092	0,017	0,444	0,050	-0,159	0,561	0,084	0,176	0,368	-0,276
		Sig. (2-seitig)	0,847	0,983	0,529	0,814	0,966	0,232	0,898	0,683	0,116	0,831	0,651	0,330	0,472
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,076	-0,101	-0,345	0,235	0,387	-0,042	0,185	0,277	0,034	0,311	0,244	0,067	-0,008
		Sig. (2-seitig)	0,847	0,796	0,364	0,542	0,304	0,915	0,634	0,470	0,932	0,415	0,527	0,864	0,983
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,383	-0,467	-0,383	0,333	0,683*	-0,183	0,467	0,117	0,300	0,467	0,367	0,500	-0,367
		Sig. (2-seitig)	0,308	0,205	0,308	0,381	0,042	0,637	0,205	0,765	0,433	0,205	0,332	0,170	0,332
		n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,382	0,382	0,491	0,600	0,436	0,109	0,600	0,382	0,273	0,546	0,436	0,546	0,546
		Sig. (2-seitig)	0,398	0,398	0,263	0,154	0,328	0,816	0,154	0,398	0,554	0,205	0,328	0,205	0,205
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Alle miRs offenbarten eine negative Korrelation zwischen miR-Konzentrations- und  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung, hier insbesondere miR-103a-3p (Abbildung 40). Gleichzeitig konnten durchweg positive Korrelationen zwischen einer miR-Konzentrationsänderung und einer Veränderung der CRP-Konzentration beobachtet werden, hier insbesondere bei miR-130b-3p. Dieses durchweg gleichförmige Korrelationsverhalten konnte bei keiner anderen Kohorte in diesem Ausmaß beobachtet werden.



**Abbildung 40** Korrelation zwischen miR-103a-3p *fold change* und rel $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (Arthrose-Kohorte)

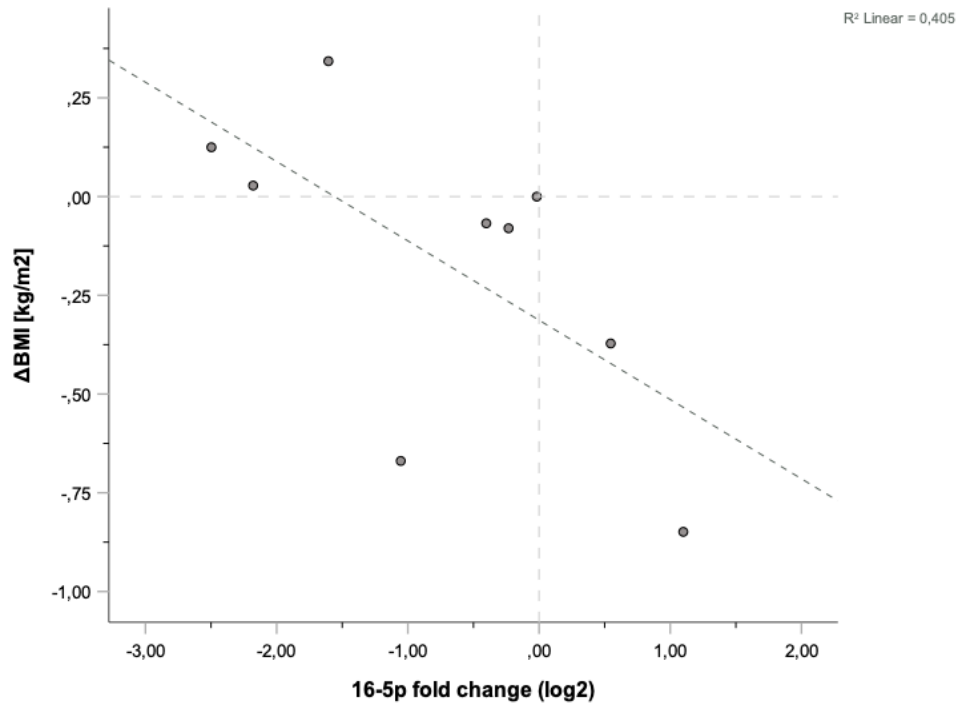
Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-103a-3p und der durchschnittlichen  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Arthrose-Kohorte nach zwölf Wochen,  $r_s = -0,793$ ,  $p = 0,033$ ,  $n = 7$



**Abbildung 41 Korrelation zwischen miR-130b-3p fold change und CRP-Veränderung (Arthrose-Kohorte)**

Korrelation zwischen  $\log_2$ -fold change der miR-130b-3p und der durchschnittlichen CRP-Veränderung (mg/dL) in der Arthrose-Kohorte nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,767$ ,  $p = 0,016$ ,  $n = 9$ ; Korrelationsdaten ohne den Ausreißer betragen  $r_s = -0,714$ ,  $p = 0,047$ ,  $n = 8$

Des Weiteren fiel eine Häufung stark negativer Korrelationen zwischen der Abnahme der miR-Konzentration und einer weniger ausgeprägten Abnahme des BMIs auf, insbesondere bei den miRs 16-5p (Abbildung 42), 486-5p und 210-3p.



**Abbildung 42** Korrelation zwischen miR-16-5p *fold change* und BMI-Veränderung (Arthrose-Kohorte)  
 Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-16-5p und der durchschnittlichen BMI-Veränderung ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )  
 in der Arthrose-Kohorte nach zwölf Wochen,  $r_s = -0,733$ ,  $p = 0,025$ ,  $n = 9$

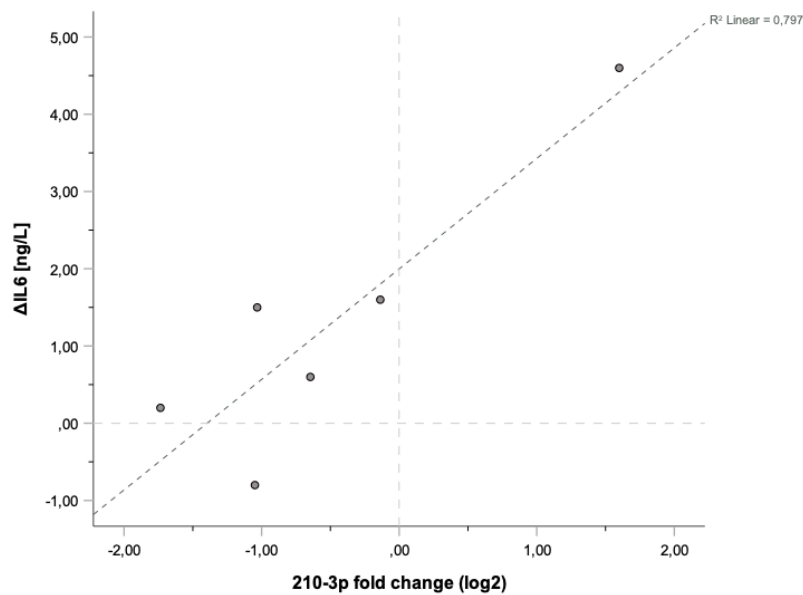
Es lässt sich resümieren, dass die Arthrose-Kohorte vor allem im Bereich der Sport- und Entzündungsparameter starke Korrelationen aufwies. Anders als bei den vorherigen Kohorten ließen sich die miRs hier nicht klar nach Korrelationsverhalten gruppieren.

3.2.4.6 *Monitoring*-Analyse der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad  
 Bei der ersten Interpretation der Korrelationsergebnisse der Kohorte mit der stärksten Multimorbidität fielen zunächst die zahlreichen Korrelationen im Bereich der Entzündungs-, Diabetes- sowie der Fettstoffwechselfparameter auf.



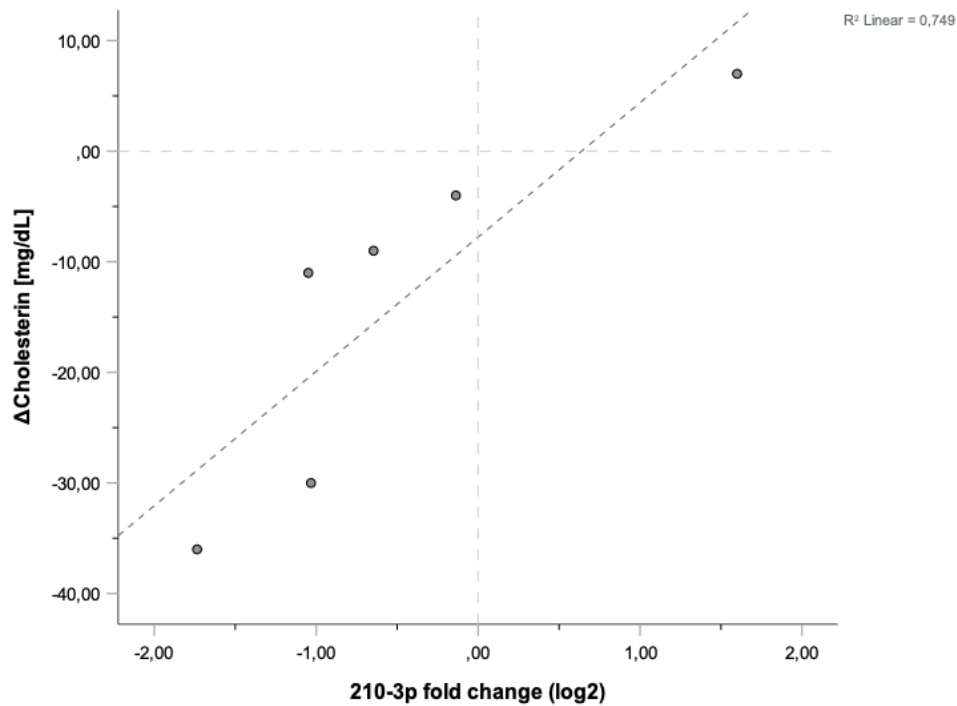
Lipo- protein-/ Fettstoff- wechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,829*	0,657	0,943**	-0,086	0,200	0,943**	-0,029	0,714	0,486	0,257	-0,143	0,143	0,657
		Sig. (2-seitig)	0,042	0,156	0,005	0,872	0,704	0,005	0,957	0,111	0,329	0,623	0,787	0,787	0,156
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,029	-0,143	0,086	0,086	0,086	0,086	0,143	0,143	-0,143	0,314	0,200	0,257	-0,429
Sig. (2-seitig)		0,957	0,787	0,872	0,872	0,872	0,872	0,787	0,787	0,787	0,544	0,704	0,623	0,397	
n		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,543	0,429	0,657	0,200	0,314	0,657	0,257	0,771	0,771	0,429	0,029	0,371	0,714	
	Sig. (2-seitig)	0,266	0,397	0,156	0,704	0,544	0,156	0,623	0,072	0,072	0,397	0,957	0,468	0,111	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,464	0,522	0,638	-0,116	0,319	0,638	0,116	0,580	0,638	0,058	-0,116	0,203	0,232	
	Sig. (2-seitig)	0,354	0,288	0,173	0,827	0,538	0,173	0,827	0,228	0,173	0,913	0,827	0,700	0,658	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Herz- Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,319	-0,232	-0,609	0,261	0,725	-0,609	0,348	0,290	0,319	0,551	0,029	0,493	-0,522
		Sig. (2-seitig)	0,538	0,658	0,200	0,618	0,103	0,200	0,499	0,577	0,538	0,257	0,957	0,321	0,288
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,086	-0,029	-0,314	0,143	0,829*	-0,314	0,314	0,486	0,371	0,600	-0,029	0,543	-0,600
		Sig. (2-seitig)	0,872	0,957	0,544	0,787	0,042	0,544	0,544	0,329	0,468	0,208	0,957	0,266	0,208
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,086	-0,029	0,543	-0,029	-0,771	0,543	-0,086	-0,257	-0,257	-0,371	0,257	-0,257	0,371	
	Sig. (2-seitig)	0,872	0,957	0,266	0,957	0,072	0,266	0,872	0,623	0,623	0,468	0,623	0,623	0,468	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Insbesondere miR-210-3p und miR-190a-5p demonstrierten sehr ähnliche negative Korrelationen zwischen der Veränderung der miR-Konzentration und der  $\dot{V}O_{2\max}$ -Anpassung sowie den positiven Korrelationen mit der IL6- (Abbildung 43) und der CRP- sowie der Cholesterin- (Abbildung 44) und der LDL-Entwicklung.



**Abbildung 43** Korrelation zwischen miR-210-3p *fold change* und IL6-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

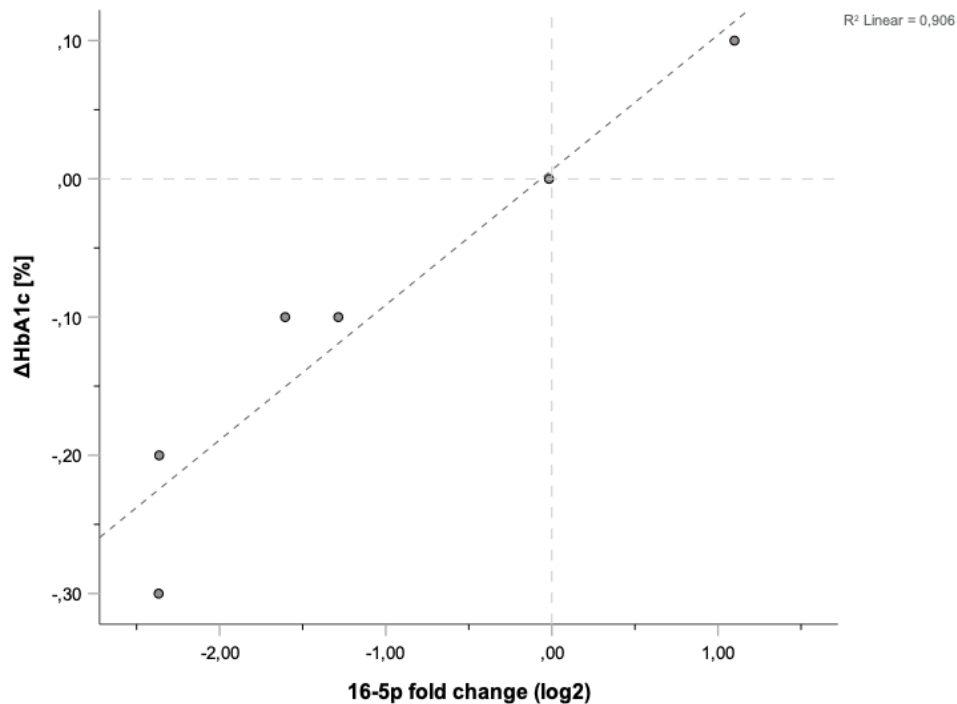
Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-210-3p und der durchschnittlichen IL6-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,886$ ,  $p = 0,019$ ,  $n = 6$



**Abbildung 44** Korrelation zwischen miR-210-3p *fold change* und Cholesterin-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-210-3p und der durchschnittlichen Cholesterin-Veränderung (mg/dL) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen,  $r_s = 0,943$ ,  $p = 0,005$ ,  $n = 6$

Die miRs 16-5p und 486-5p zeigten zudem hochsignifikante positive Korrelationen mit der Veränderung des HbA1c-Werts (Abbildung 45).



**Abbildung 45** Korrelation zwischen miR-16-5p *fold change* und HbA1c-Veränderung (Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad)

Korrelation zwischen  $\log_2$ -*fold change* der miR-16-5p und der durchschnittlichen HbA1c-Veränderung (%) der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach 12 Wochen,  $r_s = 0,986$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 6$

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass insbesondere die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p und 190a-5p durch gut definierte Korrelationsmuster auffielen und im Bereich der Entzündungs-, Diabetes- sowie der Fettstoffwechselfparameter für diese Kohorte von höherer Aussagekraft sein könnten.

### 3.3 Adipokin- und Arthrose-Marker-Analyse

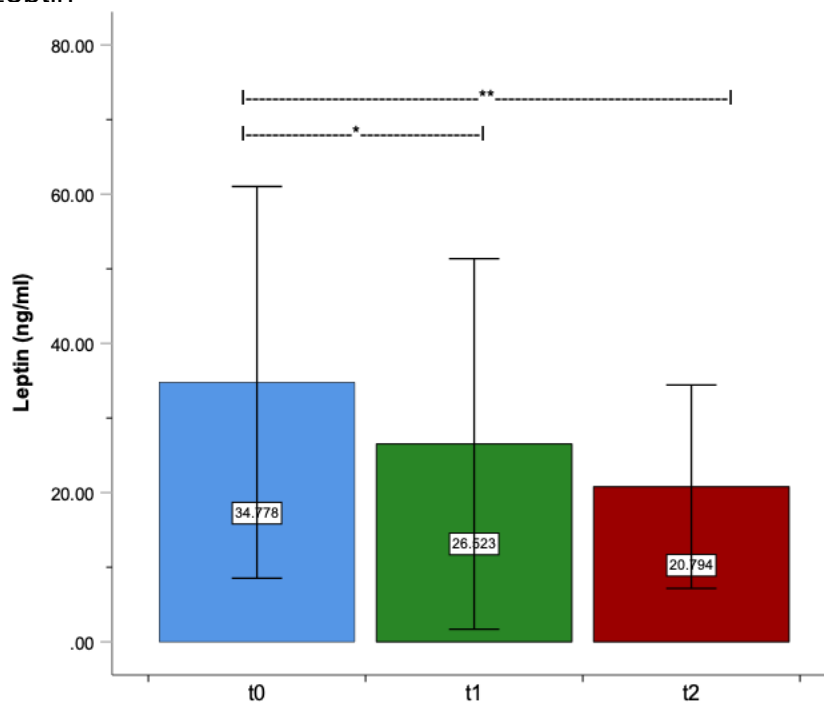
#### 3.3.1 Adipokin- und Arthrose-Marker – Vergleiche über die Zeit in den verschiedenen Erkrankungskohorten

Über den 24-wöchigen Studienzeitraum wurden zu drei Zeitpunkten die Adipokin-Konzentrationen der Metaboliten Leptin, Resistin und Adiponektin sowie der Arthrose-Marker COMP und CTX-II gemessen (Tabelle 42). Nachfolgend werden die Verläufe der Metaboliten-Konzentrationen bei allen Proband/-innen sowie der einzelnen Erkrankungskohorten getrennt dargestellt und analysiert.

**Tabelle 42** Adipokin- sowie Arthrose-Marker-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0, Konzentration nach zwölf Wochen Trainingsintervention (t1) und nach 24 Wochen Trainingsintervention (t2)  
 N = Proband/-innenanzahl; Min = Minimum; Max = Maximum; MD = Median; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen; Sig = Signifikanz ( $p < 0,05^*$ ,  $p < 0,001^{**}$ )

	Messzeitpunkt	N	Min	Max	MD	MW	SD	Sig. (p)
Leptin (ng/ml)	t0	17	5,9	93,3	26,6	34,78	26,25	
	t1	17	3,4	98,2	21,0	26,52	24,83	
	t2	17	5,0	43,5	16,6	20,79	13,63	
	$\Delta t0-t1$	17	-48,3	28,0	-5,1	-8,25	18,59	.048*
	$\Delta t0-t2$	17	-64,5	16,6	-6,0	-13,98	21,15	.008**
Resistin (ng/ml)	t0	17	3,3	10,2	6,0	6,43	1,95	
	t1	17	3,4	10,0	6,3	6,45	1,90	
	t2	17	3,3	9,7	5,2	5,84	1,88	
	$\Delta t0-t1$	17	-2,9	6,3	-0,2	0,23	2,15	.571
	$\Delta t0-t2$	17	-2,5	2,4	-0,7	-0,59	1,27	.062
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	t0	17	3,0	26,3	7,6	10,41	7,21	
	t1	17	2,2	22,1	7,4	8,96	5,62	
	t2	17	2,7	25,8	7,4	9,25	6,13	
	$\Delta t0-t1$	17	-13,8	7,3	-0,8	-1,45	5,41	.294
	$\Delta t0-t2$	17	-11,5	8,9	-0,2	-1,16	5,39	.353
COMP (ng/ml)	t0	17	61,5	413,0	240,0	250,26	94,17	
	t1	17	74,0	392,0	274,0	259,71	89,29	
	t2	17	97,6	330,0	239,0	233,92	59,11	
	$\Delta t0-t1$	17	-148,0	111,0	11,0	9,44	65,91	.393
	$\Delta t0-t2$	17	-198,0	54,0	8,0	-16,35	63,11	.773
CTX-II (ng/ml)	t0	17	0,5	8,9	2,9	3,16	2,34	
	t1	17	0,5	10,0	3,1	3,90	3,05	
	t2	17	0,5	10,0	3,6	3,72	2,49	
	$\Delta t0-t1$	17	-4,0	6,4	-0,1	0,74	2,92	.121
	$\Delta t0-t2$	17	-5,8	9,4	0,4	0,56	3,57	.517

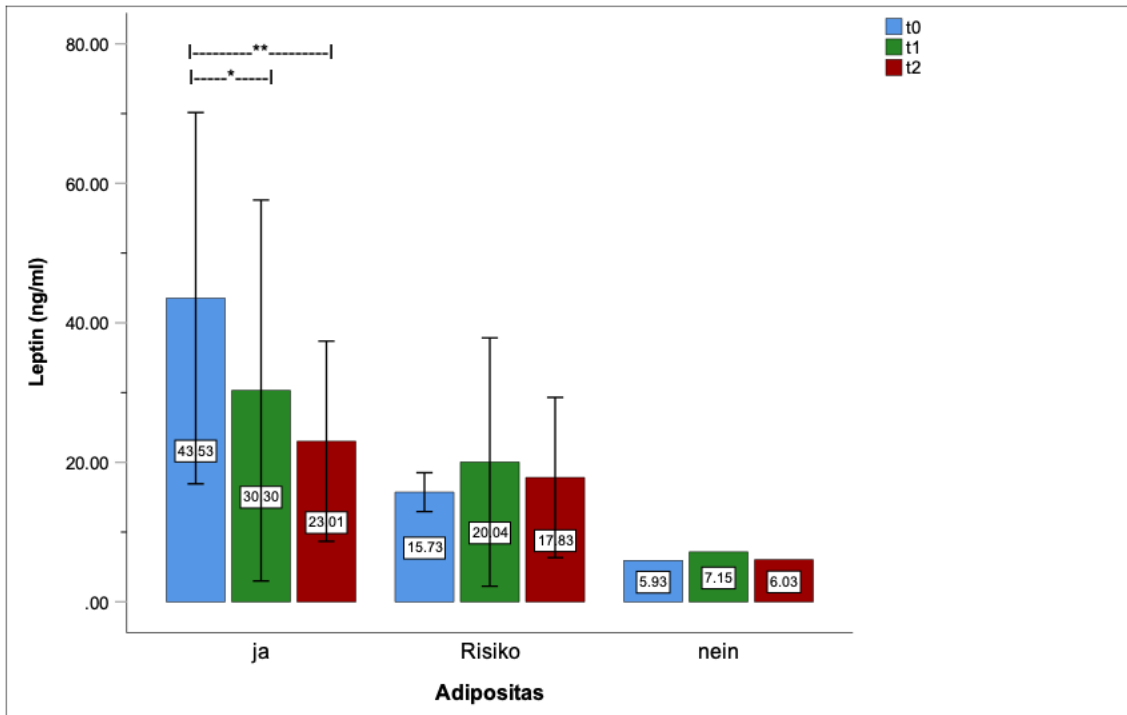
### 3.3.1.1 Leptin



**Abbildung 46** Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17) Signifikante Konzentrationsverminderung von t0 zu t1 (z = -1,979, p = 0,048\*) und t0 zu t2 (z = -2,557, p = 0,008\*\*)

Insgesamt nahm die Leptin-Konzentration vom Zeitpunkt t0 (MW = 34,78ng/ml, SD ± 26,25) zu Zeitpunkt t2 (MW = 20,79, SD ± 13,63) signifikant bei allen Proband/-innen stetig über den Studienzeitraum um 40,2 % ab.

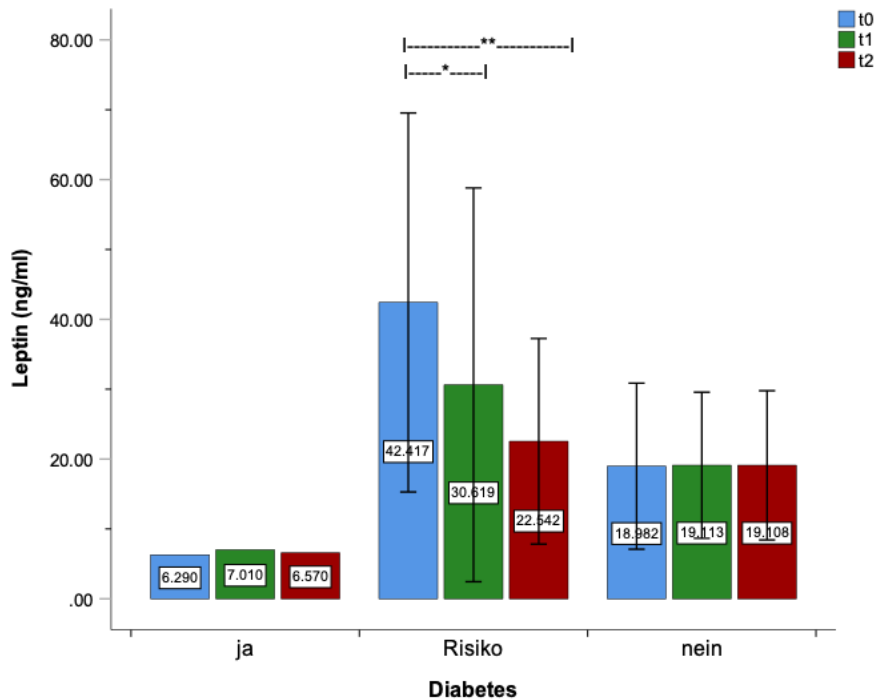
### 3.3.1.1.1 Adipositas



**Abbildung 47** Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Adipositas (n = 12), erhöhtem Risiko für Adipositas (n = 4) und ohne Adipositas (n = 1). Signifikante Abnahme der Konzentration bei Proband/-innen mit Adipositas von t0 zu t1 ( $z = -2,197$ ,  $p = 0,027^*$ ) und t0 zu t2 ( $z = -2,824$ ,  $p = 0,002^{**}$ )

Die Kohorte mit Adipositas zeigte die insgesamt zweithöchste initiale Leptin-Konzentration. Diese reduzierte sich signifikant während der ersten zwölf Wochen sowie während der 24 Wochen Trainingsintervention um 46,9 % von t0 (MW = 43,53ng/ml, SD  $\pm$  26,62) zu t2 (MW = 23,01ng/ml, SD  $\pm$  14,35). Über die Gruppe mit erhöhtem Risiko für Adipositas und ohne Adipositas lassen sich aufgrund der geringen Proband/-innenzahl keine zuverlässigen Aussagen treffen.

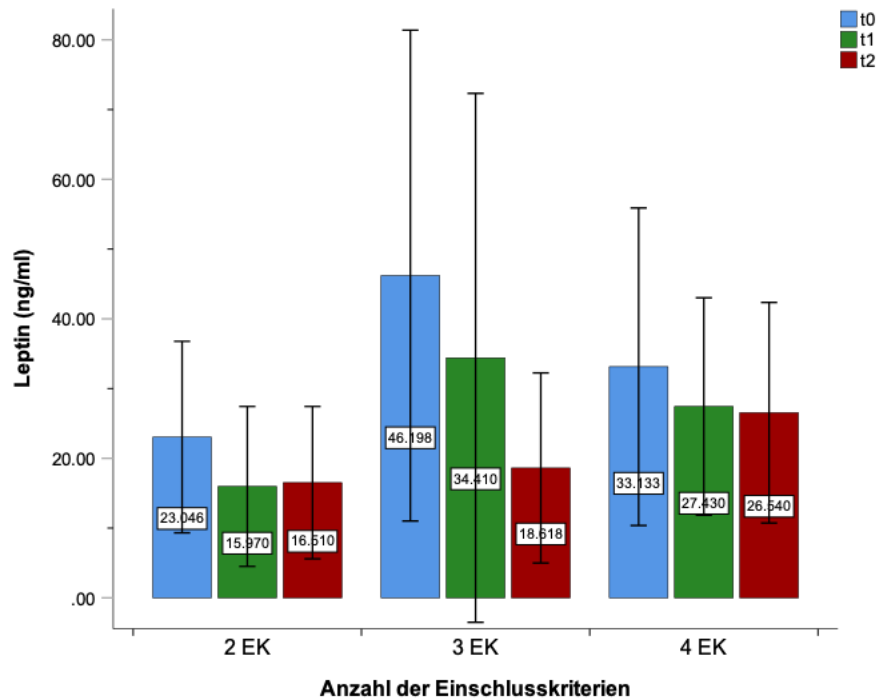
### 3.3.1.1.2 Diabetes mellitus Typ II



**Abbildung 48** Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit manifestem Diabetes (n = 1), hohem Risiko für Diabetes (n = 12) und ohne Diabetes (n = 4). Signifikante Abnahme der Konzentration bei Proband/-innen mit erhöhtem Risiko für Diabetes von t0 zu t1 (z = -2,04, p = 0,042\*) und t0 zu t2 (z = -2,510, p = 0,009\*\*).

Proband/-innen mit einem erhöhten Risiko für DMT II wiesen im Vergleich zu Proband/-innen mit und ohne DMT II eine stetige Abnahme der Leptin-Konzentration während der gesamten Trainingsintervention auf. So reduzierte sich die Leptin-Konzentration bei Proband/-innen mit Risikofaktoren für Diabetes vom Zeitpunkt t0 (MW = 42,42ng/ml, SD ± 27,12) zum Zeitpunkt t2 (MW = 22,54ng/ml, SD ± 14,71) um fast die Hälfte. Beim Probanden mit bekanntem Diabetes fiel zudem eine insgesamt niedrigere Leptin-Konzentration als bei den Proband/-innen ohne Diabetes sowie Proband/-innen mit Risikofaktoren auf. Die Leptin-Konzentrationen blieben bei Proband/-innen mit und ohne Diabetes während der gesamten Trainingsintervention stabil. Dennoch lassen sich keine klaren Aussagen zur Kohorte mit und ohne Diabetes aufgrund der niedrigen Proband/-innen-Anzahl tätigen.

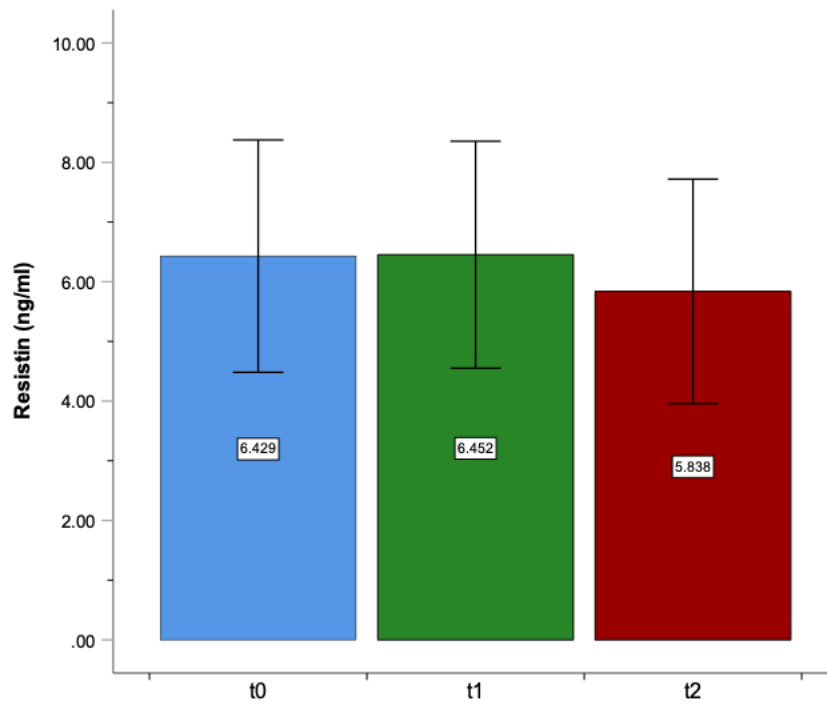
### 3.3.1.1.3 Multimorbidität



**Abbildung 49** Leptin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit zwei Einschlusskriterien (n = 5), drei Einschlusskriterien (n = 6) und vier Einschlusskriterien (n = 6).

Proband/-innen mit wenigen Einschlusskriterien und dementsprechend niedrigen Multimorbiditätsgrad zeigten eine insgesamt niedrigere basale Leptin-Konzentration als Proband/-innen mit vielen Einschlusskriterien bzw. hohem Multimorbiditätsgrad. Insbesondere die Gruppe mit drei Einschlusskriterien offenbarte die höchste initiale Leptin-Konzentration aller Subgruppierungen und ebenfalls die stärkste Abnahme der Leptin-Konzentration während der Trainingsintervention. So reduzierte sich die Leptin-Konzentration hier um 40,3 % vom Zeitpunkt t0 (MW = 46,19ng/ml, SD  $\pm$  35,19) zu t2 (MW = 18,62ng/ml, SD  $\pm$  13,63). Insgesamt zeigten alle Untergruppen eine Reduktion der Leptin-Konzentration während der gesamten Trainingsintervention.

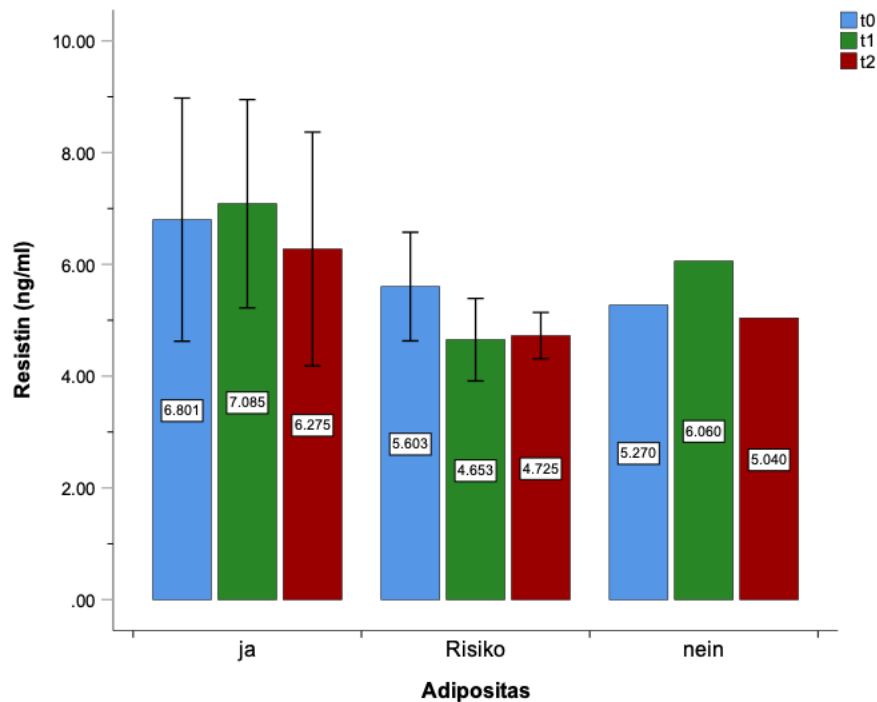
### 3.3.1.2 Resistin



**Abbildung 50** Resistin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).

Die Resistin-Konzentration blieb bei allen Proband/-innen fast konstant, vor allem in den ersten zwölf Wochen des Trainingsprogramms. In den letzten zwölf Wochen ist eine leichte Abnahme der Konzentration zu beobachten.

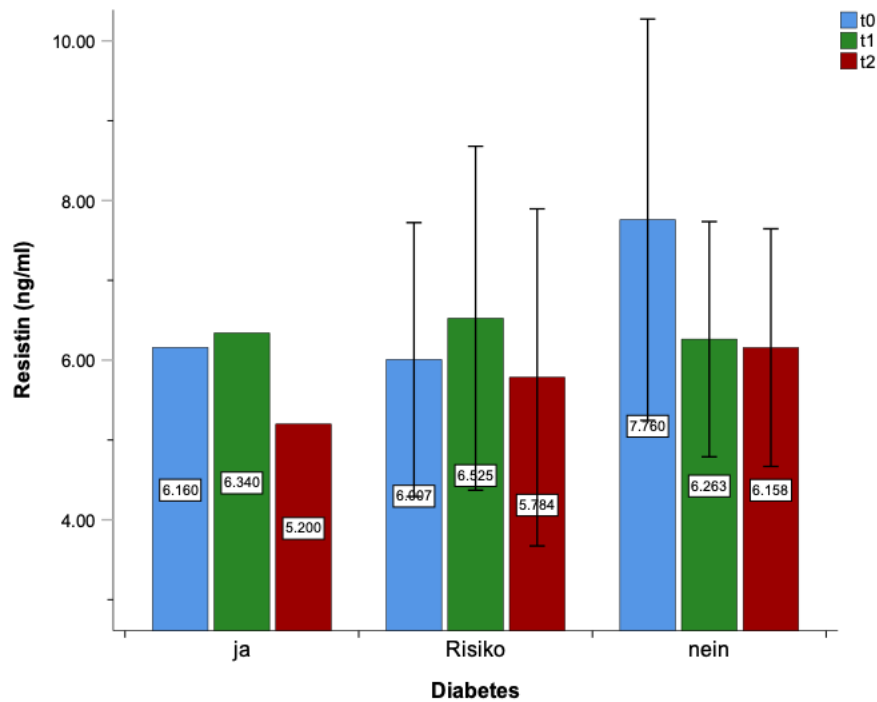
### 3.3.1.2.1 Adipositas



**Abbildung 51** Resistin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Adipositas (n = 12), erhöhtem Risiko für Adipositas (n = 4) und ohne Adipositas (n = 1)

Die Kohorte mit Adipositas demonstrierte insgesamt höhere Resistin-Konzentrationen als die Kohorten mit einem erhöhten Risiko für Adipositas oder dem Probanden ohne Adipositas. Die Gruppe mit Adipositas zeigte zunächst eine leichte Zunahme der Resistin-Konzentration von Zeitpunkt t0 (MW = 6,8ng/ml, SD  $\pm$  2,18) zu Zeitpunkt t1 (MW = 7,09ng/ml, SD  $\pm$  1,86), während sie bei der Kohorte mit einem erhöhten Adipositasrisiko sank. Nach weiteren zwölf Wochen Trainingsintervention konnte bei der Kohorte mit Adipositas eine Abnahme der Resistin-Konzentration unter den Ausgangswert beobachtet werden (MW = 6,28ng/ml, SD  $\pm$  2,09). Aufgrund der geringen Proband/-innen-Anzahl können lediglich bedingt Aussagen über den Konzentrationsverlauf der Proband/-innen mit erhöhtem Risiko für Adipositas und des Probanden ohne Adipositas getroffen werden.

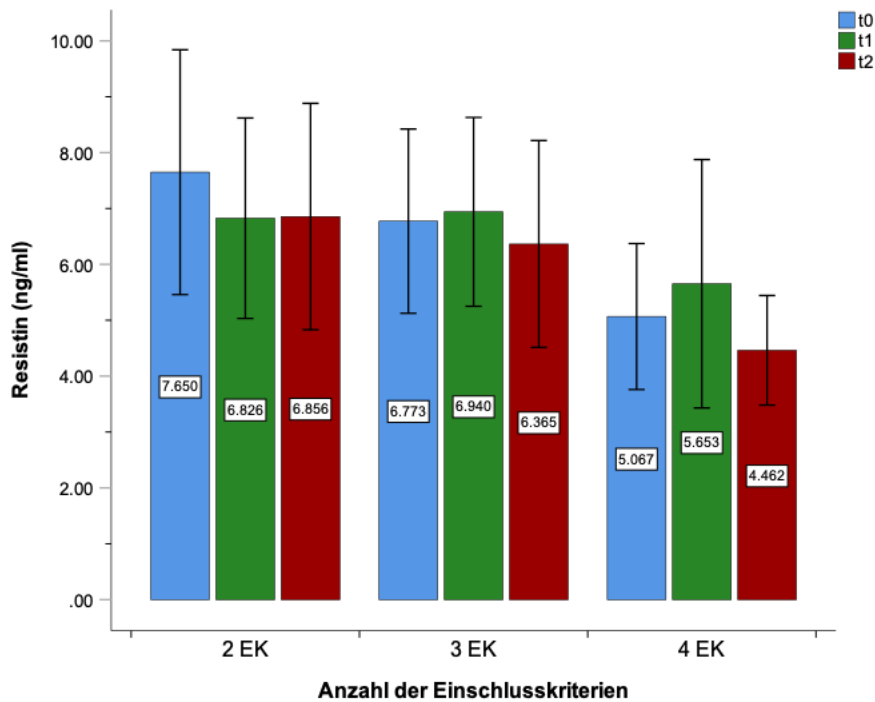
### 3.3.1.2.2 Diabetes mellitus



**Abbildung 52** Resistin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit manifestem Diabetes (n = 1), hohem Risiko für Diabetes (n = 12) und ohne Diabetes oder Risikofaktoren (n = 4)

Die initial höchste Resistin-Konzentration zeigte sich bei den Proband/-innen ohne Diabetes. Aufgrund der niedrigen Proband/-innen-Anzahl ist diese Beobachtung kritisch zu betrachten. Im Gegensatz dazu war beim Probanden mit Diabetes und den Proband/-innen mit einem hohen Risiko für Diabetes eine initial niedrigere Resistin-Konzentration zu beobachten, die während der ersten zwölf Trainingswochen anstieg und dann nach weiteren zwölf Wochen unter die Ausgangskonzentration abfiel.

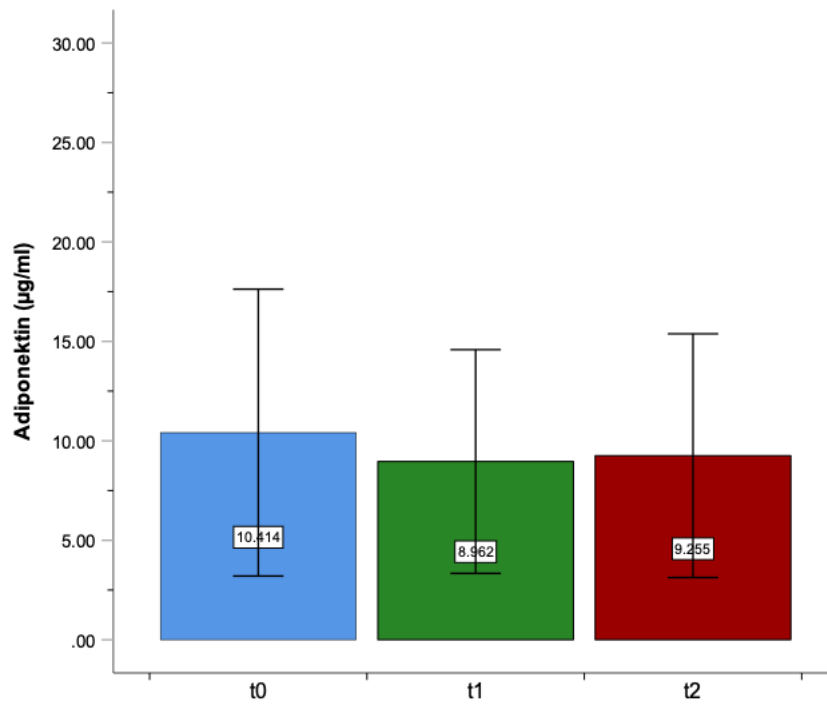
### 3.3.1.2.3 Multimorbidität



**Abbildung 53** Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit zwei Einschlusskriterien (n = 5), drei Einschlusskriterien (n = 6) und vier Einschlusskriterien (n = 6).

Je niedriger der Multimorbiditätsgrad ein/-e Proband/-in aufwies, desto höher war die Resistin-Konzentration. In allen drei Gruppen konnte eine stetige Abnahme der Resistin-Konzentration während des Trainingsprogramms beobachtet werden. Bei der Kohorte mit vier Einschlusskriterien stieg die Resistin-Konzentration nach zwölf Wochen Training zunächst an und fiel nach weiteren zwölf Wochen unter den Ausgangswert.

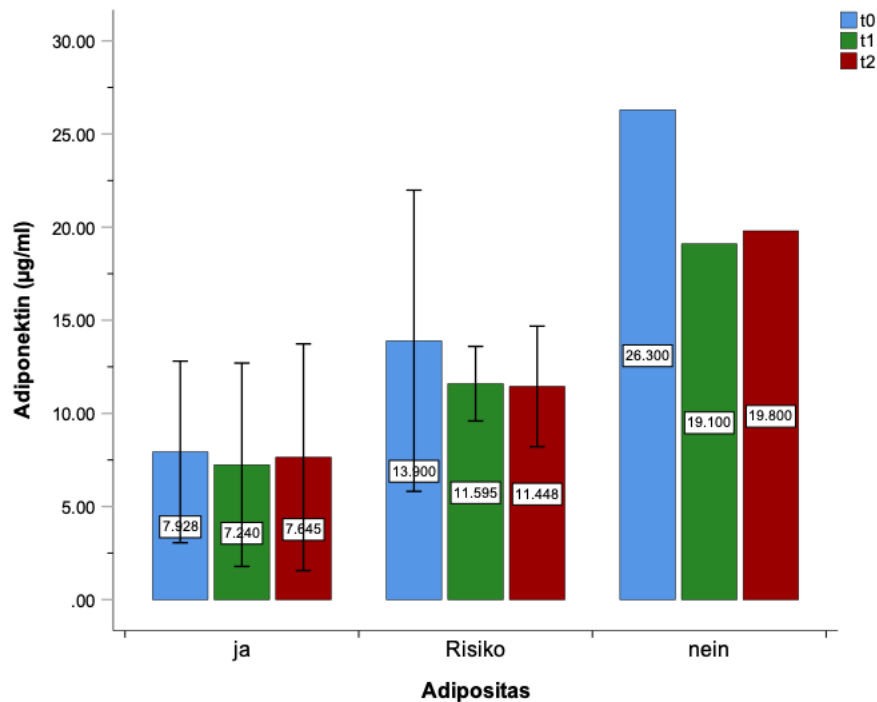
### 3.3.1.3 Adiponektin



**Abbildung 54** Adiponektin-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).

Die Adiponektin-Konzentration blieb bei der Gesamtheit aller Proband/-innen im Durchschnitt über den gesamten Zeitraum nahezu stabil.

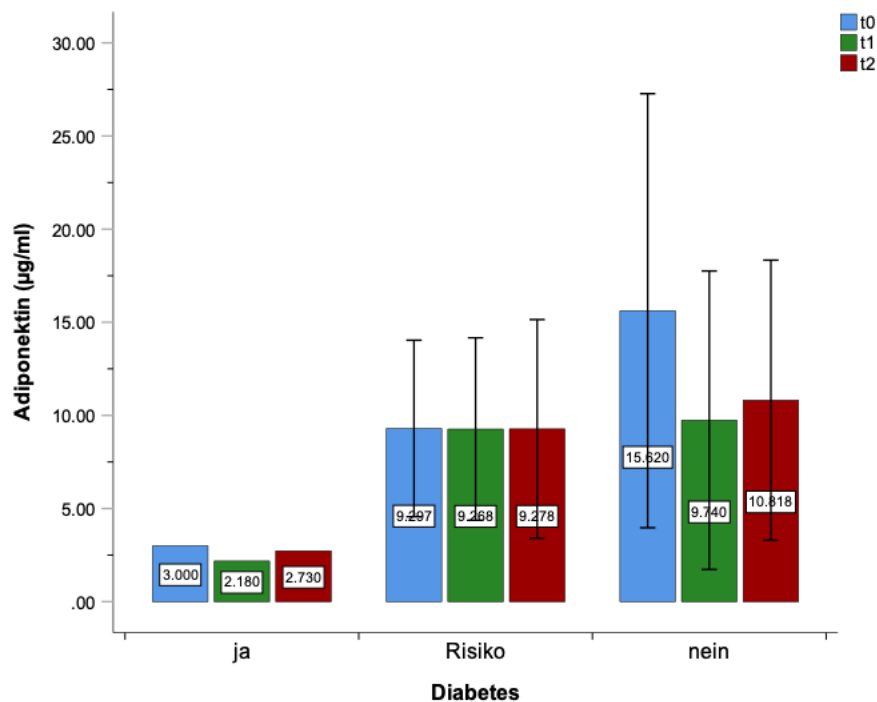
### 3.3.1.3.1 Adipositas



**Abbildung 55** Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Adipositas (n = 12), erhöhtem Risiko für Adipositas (n = 4) und ohne Adipositas (n = 1).

Proband/-innen mit Adipositas zeigten im Vergleich zu den Kohorten mit einem erhöhten Risiko für Adipositas und dem Probanden ohne Adipositas die niedrigsten Adiponektin-Konzentrationen. Bei allen drei Gruppen waren ähnliche Verläufe zu beobachten. So konnte bei allen drei Untergruppen eine Reduktion der Adiponektin-Konzentration in den ersten zwölf Wochen Trainingsintervention festgestellt werden. Dieser gemessene Wert zum Zeitpunkt t1 blieb bei allen Gruppen auch nach weiteren zwölf Wochen stabil. Aufgrund der geringen Proband/-innen-Anzahl in der Gruppe mit Risiko für Adipositas sowie ohne Adipositas lassen sich hier lediglich begrenzt Aussagen über deren Konzentrationsverläufe tätigen.

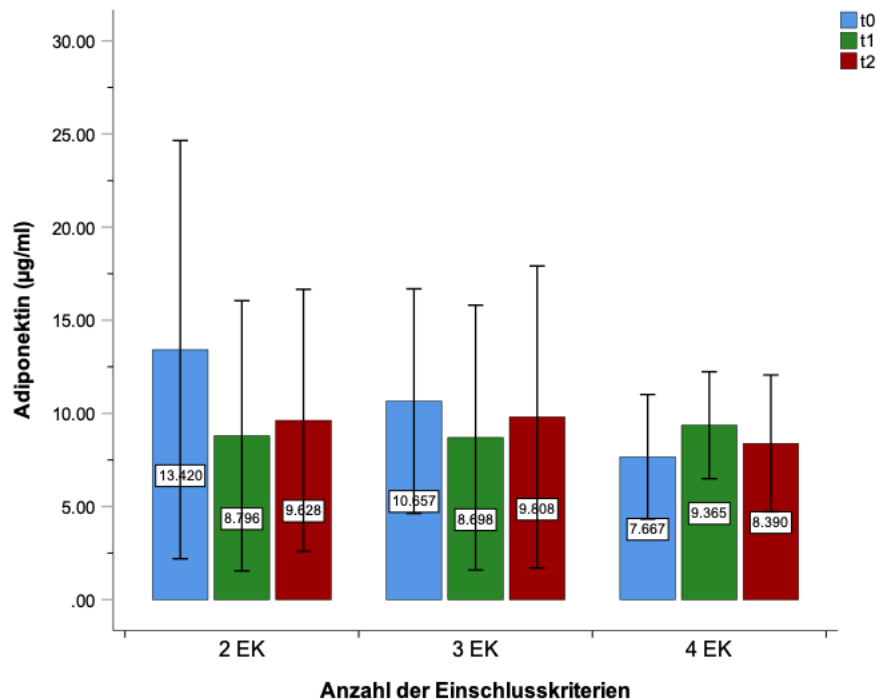
### 3.3.1.3.2 Diabetes mellitus



**Abbildung 56** Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit manifestem Diabetes (n = 1), hohem Risiko für Diabetes (n = 12) und ohne Diabetes oder Risikofaktoren (n = 4).

Der Proband mit bekanntem DMT II zeigte eine sehr niedrige Adiponektin-Konzentration, die während der Trainingsstudie stabil blieb. Während die Proband/-innen mit einem erhöhten Risiko für Diabetes ebenfalls konstant bleibende Konzentrationen aufwiesen, offenbarten sich hier jedoch höhere Adiponektin-Werte als beim Probanden mit Diabetes. Proband/-innen ohne Diabetes zeigten initial die höchsten Adiponektin-Konzentrationen in diesem Vergleich. In den ersten zwölf Wochen Training reduzierte sich diese Adiponektin-Konzentration um 37,6 % und blieb in den weiteren zwölf Trainingswochen stabil. Aufgrund der niedrigen Proband/-innenzahl können nur bedingt Aussagen über Konzentrationsverläufe der Kohorte ohne Diabetes und über den Probanden mit Diabetes getätigt werden.

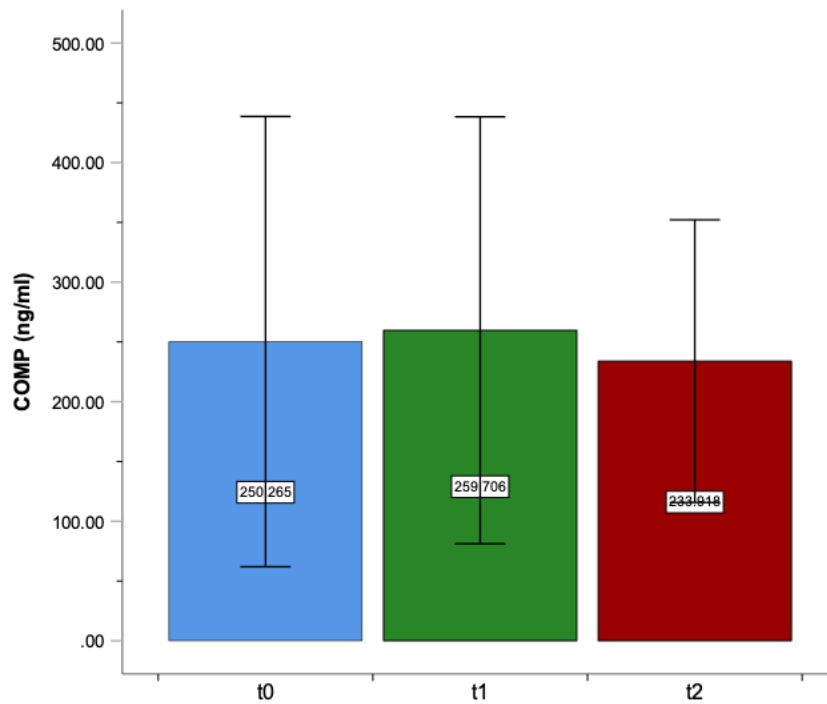
### 3.3.1.3.3 Multimorbidität



**Abbildung 57** Veränderung der Adiponektin-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit zwei Einschlusskriterien (n = 5), drei Einschlusskriterien (n = 6) und vier Einschlusskriterien (n = 6).

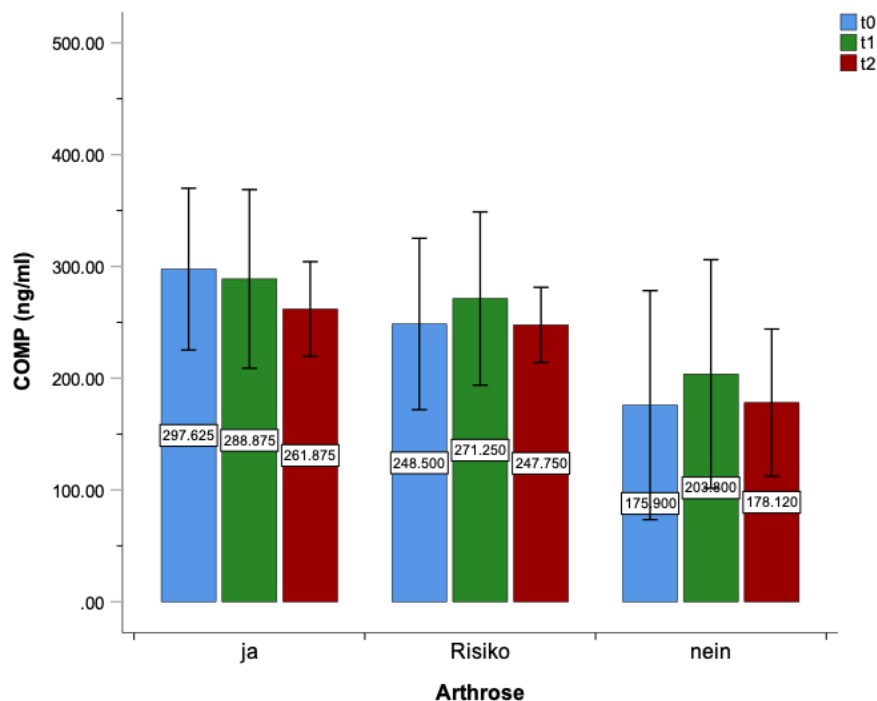
Je weniger Einschlusskriterien beinhaltet waren, desto höher war die initial gemessene Adiponektin-Konzentration. Bei den Proband/-innen mit zwei oder drei Einschlusskriterien nahm die Adiponektin-Konzentration im Durchschnitt in den ersten zwölf Wochen der Trainingsstudie ab und stieg zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 wieder etwas an. Proband/-innen mit vier Einschlusskriterien zeigten genau gegensätzliche Konzentrationsverläufe. So stieg die Adiponektin-Konzentration in den ersten zwölf Wochen an und fiel dann zwischen den Zeitpunkten t1 und t2.

### 3.3.1.4 COMP-Verlaufsunterschiede



**Abbildung 58** COMP-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).

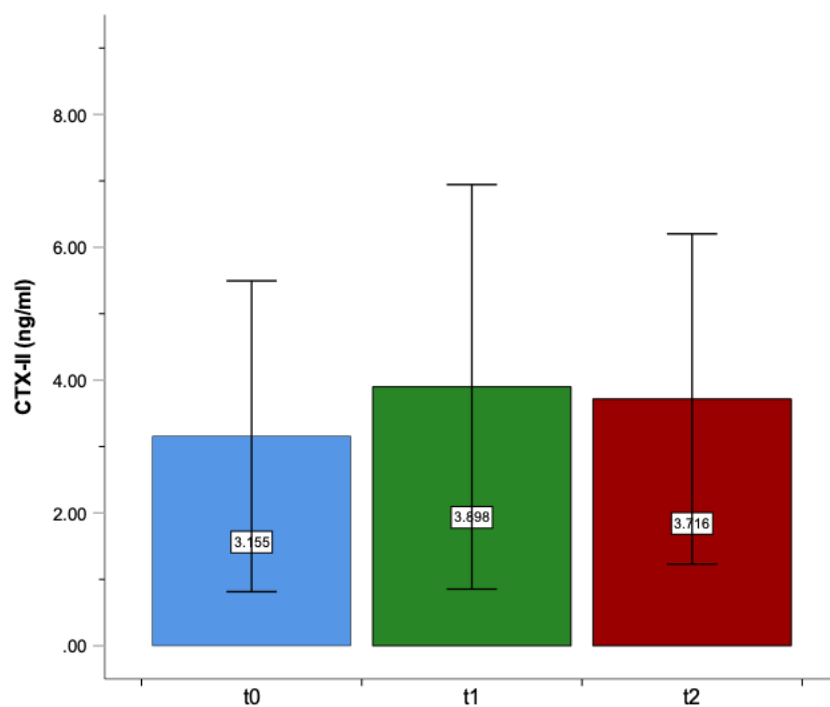
Bei der Gesamtheit der Proband/-innen erhöhte sich die COMP-Konzentration in den ersten zwölf Wochen diskret und sank nach weiteren zwölf Wochen wieder unter den Ausgangswert zum Zeitpunkt t0.



**Abbildung 59** COMP-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Arthrose (n = 8), Risikofaktoren für Arthrose (n = 4) und ohne Arthrose oder Risikofaktoren (n = 5) Signifikante Konzentrationsunterschiede (p = 0,038\*) zwischen Basalwerten der Kohorte mit Arthrose (MW = 297,63 ng/ml, SD ± 73,37) und ohne Arthrose (MW = 297,63 ng/ml, SD ± 73,37)

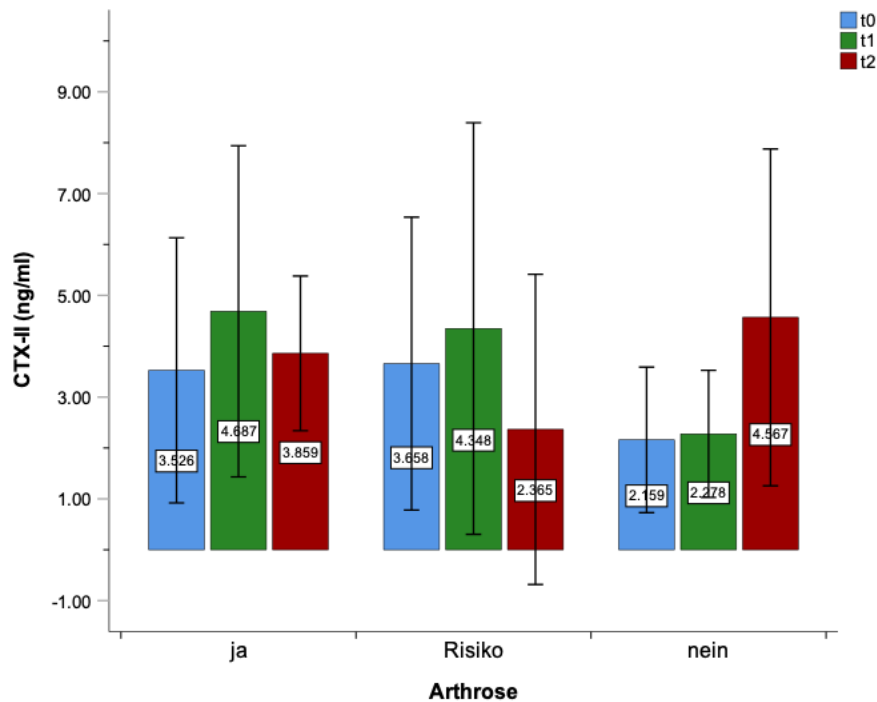
Während sich die durchschnittliche COMP-Konzentration bei allen 17 Teilnehmer/-innen während der 24-wöchigen Trainingsintervention kaum veränderte, zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Teilnehmer/-innen mit und ohne Arthrose. Diejenigen mit Arthrose wiesen von Anfang an eine generell höhere Basalkonzentration von COMP auf, die im Verlauf der Intervention kontinuierlich abnahm. Im Gegensatz dazu konnten bei den Teilnehmer/-innen ohne Arthrose zu Beginn deutlich niedrigere COMP-Basalkonzentrationen nachgewiesen werden. Hier war allerdings keine eindeutige Abnahme der COMP-Konzentration im Vergleich zur Arthrose-Gruppe zu verzeichnen. Zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 stieg die COMP-Konzentration sogar an, um dann bei t2 wieder auf den Ausgangswert von t0 zu fallen. Die Verläufe der Teilnehmer/-innen mit Risiko für Arthrose und derjenigen ohne Arthrose sind aufgrund der geringen Anzahl an Proband/-innen lediglich begrenzt aussagekräftig.

### 3.3.1.5 CTX-II-Verlaufsunterschiede



**Abbildung 60** CTX-II-Konzentrationen im Verlauf der Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (n = 17).

Ähnlich wie bei COMP konnte bei der Gesamtheit aller Proband/-innen eine Zunahme der CTX-II-Konzentration in den ersten zwölf Wochen der Trainingsintervention beobachtet werden. In den weiteren zwölf Wochen – zwischen Zeitpunkt t1 und t2 – blieb die Konzentration fast stabil.



**Abbildung 61** CTX-II-Konzentration im Verlauf der Trainingsintervention bei Proband/-innen mit Arthrose (n = 8), Risikofaktoren für Arthrose (n = 4) und ohne Arthrose oder Risikofaktoren (n = 5)

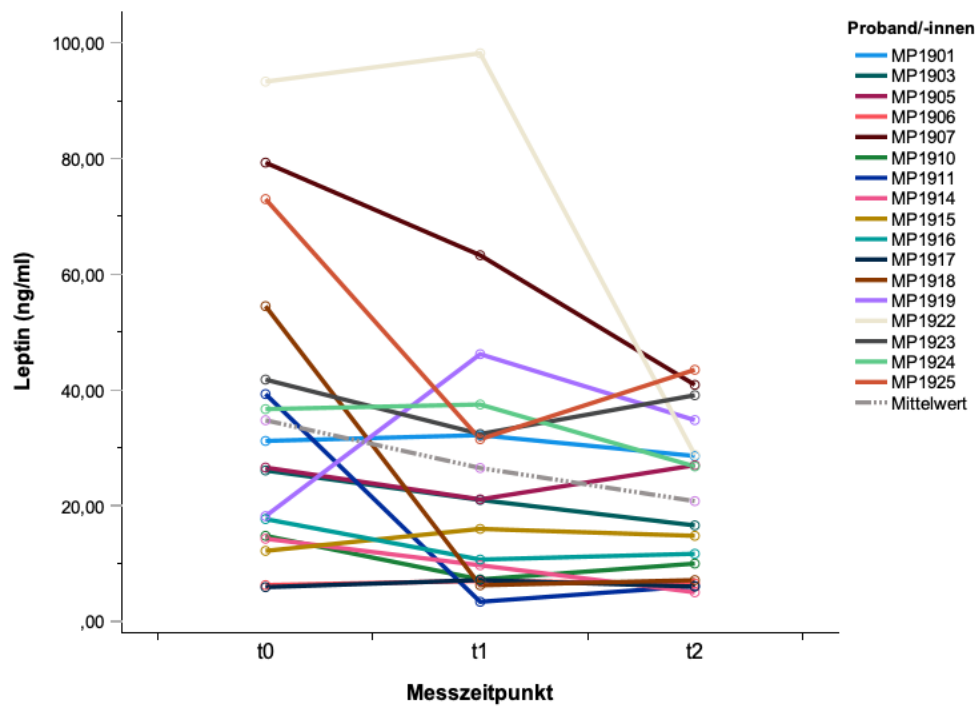
Allgemein stieg die CTX-II-Konzentration bei den Kohorten mit Arthrose oder mit einem erhöhten Risiko für Arthrose von t0 zu t1 zunächst an. Nach weiteren zwölf Trainingswochen fiel die CTX-II-Konzentration wieder ab. Insbesondere bei der Kohorte mit einem erhöhten Risiko für Arthrose sank die CTX-II-Konzentration sogar unter den t0-Basalwert. Bei der Kohorte ohne Arthrose blieb die CTX-II-Konzentration jedoch von t0 zu t1 stabil. Zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 verdoppelte sich die CTX-II-Konzentration. Dies könnte auf einen Probanden dieser Kohorte zurückgeführt werden. Er wies eine sehr starke CTX-II-Zunahme zwischen t1 und t2 auf, was den durchschnittlichen CTX-II-Wert der fünf Proband/-innen ohne Arthrose stark beeinflusste. Aufgrund der geringen Proband/-innenzahl sind die Verläufe der Kohorte mit Risiko und ohne Arthrose nur bedingt aussagekräftig und anfällig für starke individuelle Schwankungen.

### **3.3.2 Individuelle Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentrationen im Verlauf der 24-wöchigen Multipill-Exercise-Trainingsintervention**

Obwohl sich die Konzentration der Adipokin- und Arthrose-Marker im Durchschnitt bei allen Proband/-innen lediglich moderat veränderte, konnten

dennoch starke individuelle Unterschiede zwischen einzelnen Proband/-innen belegt werden.

### 3.3.2.1 Leptin-Konzentrationsverläufe auf individueller Ebene

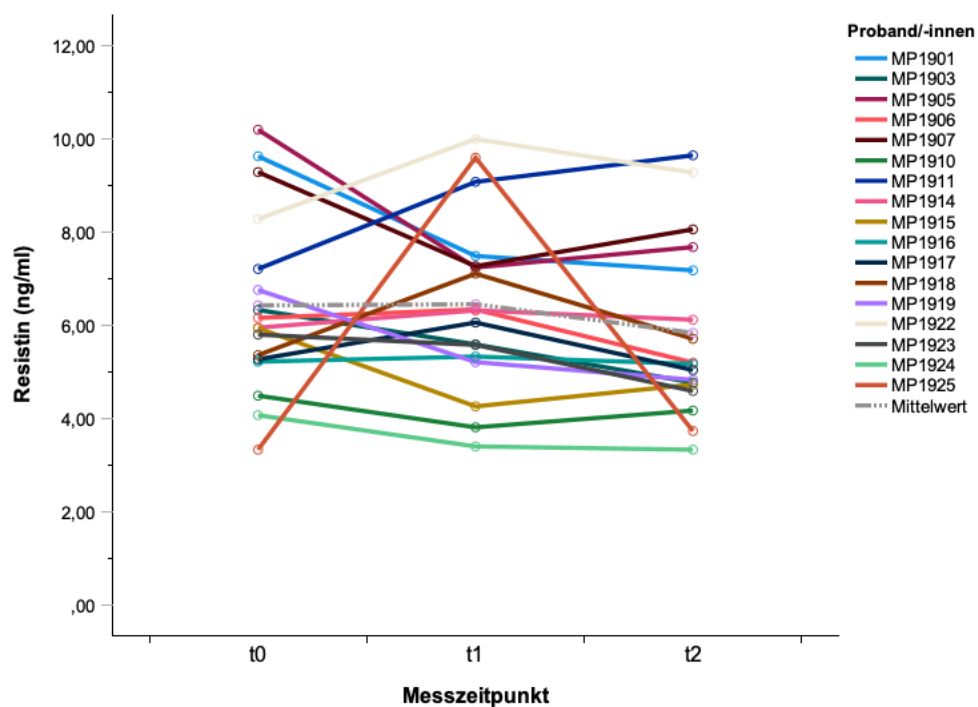


**Abbildung 62** Individuelle Verläufe der Leptin-Konzentration zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2)

Insgesamt nahm die Leptin-Konzentration über die 24 Wochen Trainingsintervention signifikant ab. Vereinzelt konnten auffällige Verläufe beobachtet werden, z. B. bei Probandin MP1922 ( $t_0 = 93,3$  ng/ml,  $t_1 = 98,2$ ,  $t_2 = 28,8$ ). Die Probandin wies initial bereits eine hohe Basalkonzentration auf. Die Konzentration stieg nach zwölf Wochen Trainingsintervention weiter leicht an und sank anschließend drastisch um 70,7 % nach weiteren zwölf Trainingswochen. Die Probandin MP1922 hatte in erster Linie einen Adipositas Grad II sowie ein erhöhtes Risiko für Diabetes und Arthrose. Sie konnte über den Studienverlauf hinweg ihren BMI reduzieren ( $t_0 = 36,09$ ,  $t_1 = 35,98$ ,  $t_2 = 34,33$ ) und ihre sportliche Fitness verbessern. Sowohl  $\dot{V}O_{2max}$  ( $t_0 = 22$  mlO<sub>2</sub>/kgxmin,  $t_1 = 25$ ,  $t_2 = 24$ ) als auch PPO ( $t_0 = 158$  W,  $t_1 = 200$ ,  $t_2 = 175$ ) stiegen vor allem in den ersten zwölf Wochen der Trainingsstudie und fielen in der zweiten Hälfte der Studie diskret ab. Neben den verbesserten Sportparametern reduzierten sich auch Veränderungen bei den Entzündungsparametern bei dieser Probandin. So

konnte eine stetige CRP-Abnahme während der Studie beobachtet werden ( $t_0 = 1,27$  mg/dl,  $t_1 = 0,99$ ,  $t_2 = 0,37$ ). IL6 dagegen stieg in den ersten zwölf Wochen zunächst an und fiel dann wieder auf seinen Ausgangswert ( $t_0 = 2,7$  ng/L,  $t_1 = 3,9$ ,  $t_2 = 2,7$ ). Des Weiteren konnten bei den Fettstoffwechsel-Parametern ebenfalls günstige Trends ausgemacht werden. So konnte LDL vor allem in der zweiten Hälfte der Trainingsstudie leicht gesenkt ( $t_0 = 111$  mg/dl,  $t_1 = 111$ ,  $t_2 = 99$ ) und HDL gesteigert werden ( $t_0 = 56$  mg/dl,  $t_1 = 60$ ,  $t_2 = 77$ ). Im Gegensatz zu MP1922 zeigte MP1918 vor allem in den ersten zwölf Wochen eine ausgeprägte Abnahme des Leptin-Spiegels und hielt den Spiegel in der zweiten Hälfte der Studie stabil ( $t_0 = 54,5$  ng/ml,  $t_1 = 6,3$ ,  $t_2 = 7,1$ ). Proband MP1922 wurde aufgrund von Adipositas Grad I, Hypertonie sowie einem erhöhten Risiko für Diabetes eingeschlossen. Er konnte vor allem in den ersten zwölf Wochen die  $\dot{V}O_{2max}$  ( $t_0 = 22$  mlO<sub>2</sub>/kgxmin,  $t_1 = 25$ ,  $t_2 = 25$ ) sowie PPO ( $t_0 = 158,3$  W,  $t_1 = 175$ ,  $t_2 = 175$ ) steigern. Ebenso wie der Leptin-Spiegel blieben die  $\dot{V}O_{2max}$ - und PPO-Ergebnisse stabil zwischen Zeitpunkt  $t_1$  und  $t_2$ . Im Vergleich zu MP1922 konnten keine auffälligen Entwicklungen bei den Entzündungswerten beobachtet werden.

### 3.3.2.2 Resistin-Konzentrationsverläufe auf individueller Ebene

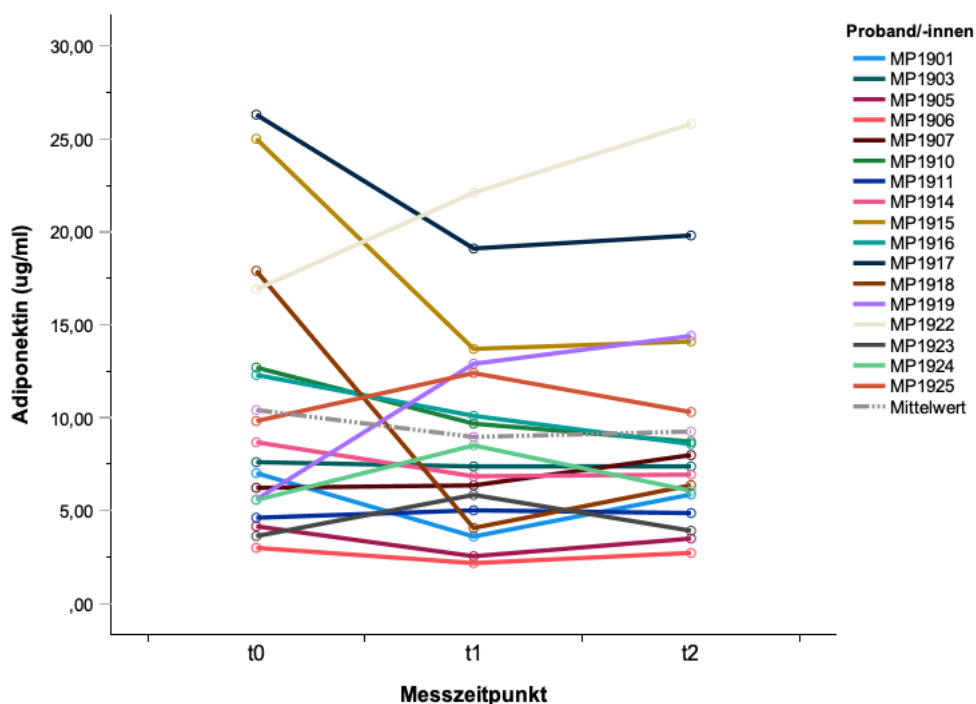


**Abbildung 63** Individuelle Verläufe der Resistin-Konzentration zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2)

Resistin blieb im Durchschnitt bei allen Proband/-innen fast unverändert. Gleichwohl konnten vereinzelt auffällige Verläufe beobachtet werden, z. B. bei Probandin MP1925 sowie bei den Proband/-innen MP1901, MP1905 und MP1907.

Bei Probandin MP1925 fiel zunächst eine niedrige Resistin-Konzentration zu Beginn der Studie auf, die nach zwölf Wochen Trainingsintervention deutlich anstieg und nach weiteren zwölf Wochen wieder abfiel. Neben Adipositas wies Probandin MP1925 auch eine diagnostizierte Hypertonie, Arthrose und ein erhöhtes Risiko für Diabetes auf.

### 3.3.2.3 Adiponektin-Konzentrationsverläufe auf individueller Ebene



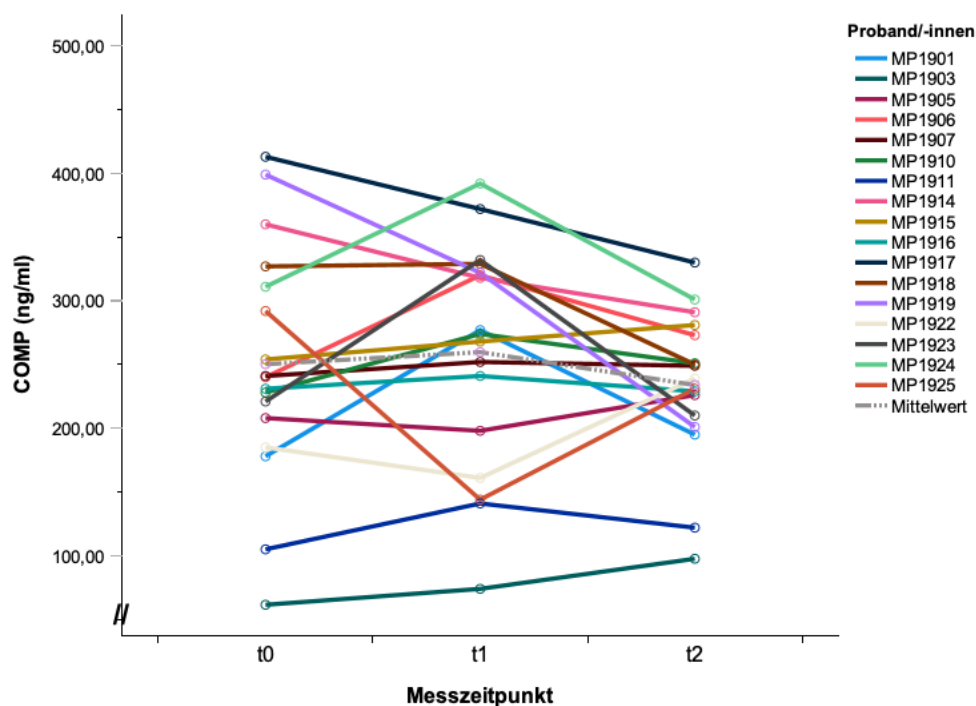
**Abbildung 64** Individuelle Verläufe der Adiponektin-Konzentration zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2)

Auch Adiponektin offenbarte im Durchschnitt keine starke Veränderung zwischen den Zeitpunkten t0, t1 und t2. Allerdings zeigten vereinzelte Proband/-innen auffällige Verläufe, vor allem im Zeitraum der ersten zwölf Wochen Trainingsintervention. Allein bei MP1922 ließ sich eine stetige Zunahme der Adiponektin-Konzentration während der kompletten Trainingsstudie, also fast gegenläufig zum Leptin-Verlauf, beobachten. MP1922 zeichnete sich vorwiegend durch einen sehr hohen BMI von 36,09 aus, was den zweithöchsten BMI-Wert der Gruppe darstellte. Zudem wies MP1922 mit drei Einschlusskriterien einen erhöhten Grad an Multimorbidität auf. Neben Adipositas demonstrierte MP1922 ein erhöhtes Risiko für Diabetes und Arthrose. Während der Studie konnte MP1922 den BMI senken und die  $\dot{V}O_{2max}$  verbessern. MP1922 hatte mithin einen ‚optimalen‘ Studienverlauf.

Zu Beginn der Studie konnten bei den Proband/-innen MP1917 und MP1915 besonders hohe Adiponektin-Konzentrationen belegt werden. Diese Konzentration nahm vor allem in den ersten zwölf Wochen ab. Nach weiteren zwölf Wochen Training blieb die Adiponektin-Konzentration konstant. Beide

Proband/-innen hatten keine Adipositas. Während MP1917 den BMI senken konnte, nahm MP1915 an Gewicht und IL6-Konzentration zu. Beide konnten den HbA1c-Wert verringern.

### 3.3.2.4 COMP-Konzentrationsverläufe auf individueller Ebene

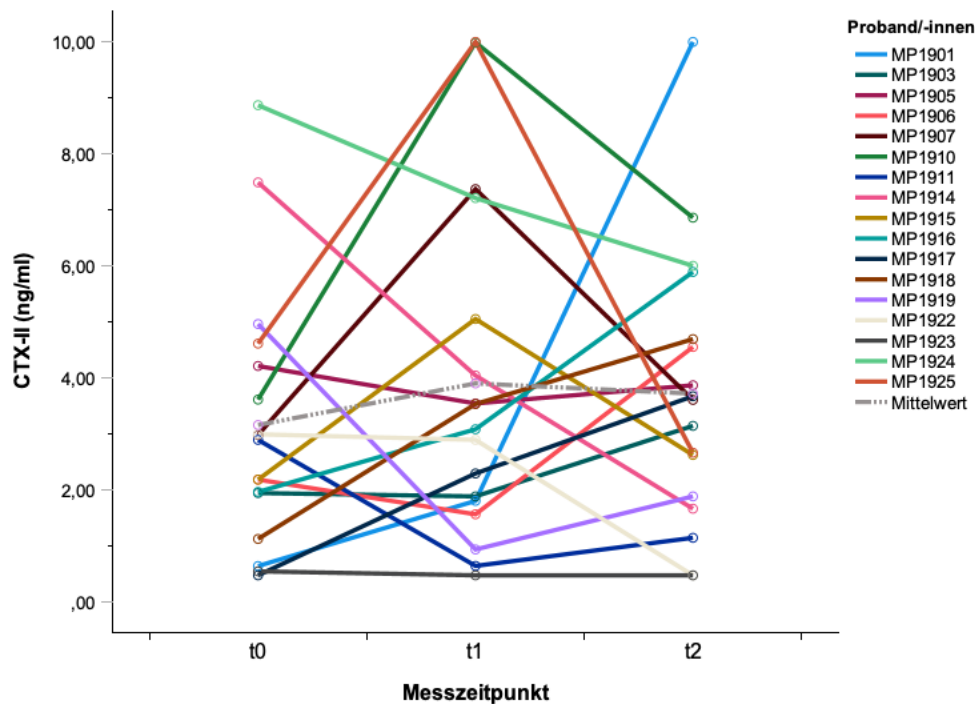


**Abbildung 65** Individuelle COMP-Konzentrationsverläufe zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2)

Während COMP im Durchschnitt stabil über alle drei Messzeitpunkte blieb, konnten vereinzelte auffällige Verläufe beobachtet werden. Die individuellen Verläufe sind hier im Vergleich zu den Adipokinen deutlich heterogener. So zeigte MP1919 initial sehr hohe COMP-Konzentrationen, die im Verlauf der Studie stark abnahmen. Neben einer bekannten Arthrose dominierte bei dieser Probandin vor allem die starke Multimorbidität mit vier Einschlusskriterien. Auch MP1924 und MP1923 waren durch dieses hoch multimorbide Profil charakterisiert – mit ebenfalls vier Einschlusskriterien. MP1924 wies eine bereits diagnostizierte Arthrose und MP1923 ein erhöhtes Risiko für Arthrose auf. Im Gegensatz zu MP1919 stiegen die COMP-Konzentrationen indes in den ersten zwölf Wochen Training zunächst an und fielen dann anschließend wieder auf ihren Ausgangswert. Alle drei Probandinnen verbesserten ihre  $\dot{V}O_{2max}$ - sowie PPO-Leistung in den ersten zwölf Wochen. In den weiteren zwölf Wochen

Trainingsprogramm blieben  $\dot{V}O_{2max}$  und PPO bei MP1923 sowie MP1924 fast konstant. MP1919 konnte zum Zeitpunkt t2 zwar noch Blut abgenommen werden, jedoch brach die Probandin die Studie vor der letzten Spiroergometrie ab, sodass für den Zeitpunkt t2 für diese Probandin kein  $\dot{V}O_{2max}$ - und PPO-Verlaufswert vorliegt.

### 3.3.2.5 CTX-II-Konzentrationsverläufe auf individueller Ebene



**Abbildung 66** Individuelle Adiponektin-Konzentrationsverläufe zwischen Beginn der Trainingsintervention (t0), zwölf Wochen nach Beginn (t1) und 24 Wochen nach Beginn der Trainingsintervention (t2)

CTX-II zeigte im Durchschnitt bei allen Proband/-innen eine diskrete Zunahme von Zeitpunkt t0 zu t1. Im Verlauf zwischen t1 und t2 blieb CTX-II stabil. Individuell konnten stark unterschiedliche Verläufe und Entwicklungen bei den Proband/-innen beobachtet werden. Auffällig war vor allem, dass sich die CTX-II-Verläufe teilweise genau gegensätzlich zu den COMP-Verläufen verhielten. Während die COMP-Konzentration von MP1901 zwischen t0 und t1 zunächst zunahm und anschließend wieder auf den Ausgangswert fiel, stieg die CTX-II Konzentration in den ersten zwölf Trainingswochen zunächst leicht an und erhöhte sich nach weiteren zwölf Trainingswochen nochmals stark. Der Proband MP1901 wies keine Arthrose auf und lediglich insgesamt zwei Einschlusskriterien, also einen eher niedrigen Grad an Multimorbidität. Dieser

Proband trat nicht mehr zur letzten Spiroergometrie an, da er die Studie davor abbrach. Die Proband/-innen MP1924 und MP1914 zeigten initial vergleichsweise hohe CTX-II-Konzentrationen, die während der Studie stetig abnahmen. Beide Proband/-innen demonstrierten ein hohes Maß an Multimorbidität mit unter anderem einer diagnostizierten Arthrose (MP1924) und erhöhtem Risiko für Arthrose (MP1914).

### **3.3.3 Adipokin- und Arthrose-Marker als Prädiktiv-Marker: Korrelationen zwischen miR-Basalkonzentration und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm**

Die Basalkonzentrationen zum Zeitpunkt t0 der Adipokine Leptin, Resistin und Adiponektin sowie der Arthrose-Marker COMP (*Cartilage Oligomeric Matrix Protein*) und CTX-II (*C-telopeptide fragments of type II collagen*) wurden mittels Spearman-Korrelation mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm korreliert, um mögliche Zusammenhänge zu untersuchen und die prädiktive Aussagekraft der analysierten Marker einzuordnen. Alle Marker wurden dabei aus Serumproben bestimmt, mit Ausnahme von CTX-II, das aus Urinproben gemessen wurde. Zur besseren Übersicht wurden in den Korrelationstabellen negative Korrelationen (= gegenläufige Korrelation; *hohe Basalkonzentration geht mit der Abnahme des klinischen Parameters einher*) rot und positive Korrelationen (= gleichläufige Korrelation; *hohe Basalkonzentration geht mit der Zunahme des klinischen Parameters einher*) grün markiert. Signifikante Korrelationen wurden ferner mit einem Stern (\* $p < 0,05$ ) oder zwei Sternen (\*\* $p < 0,01$ ) markiert. Schwächere Korrelations-Trends wurden in helleren Rot- und Grüntönen dargestellt.

#### **3.3.3.1 Prädiktiv-Analyse für alle Proband/-innen**

Allgemein ergaben die Korrelationsanalysen zwischen den basalen Konzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 und der Veränderung der klinischen Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention bei allen Proband/-innen (Tabelle 43), dass insbesondere Leptin und Resistin

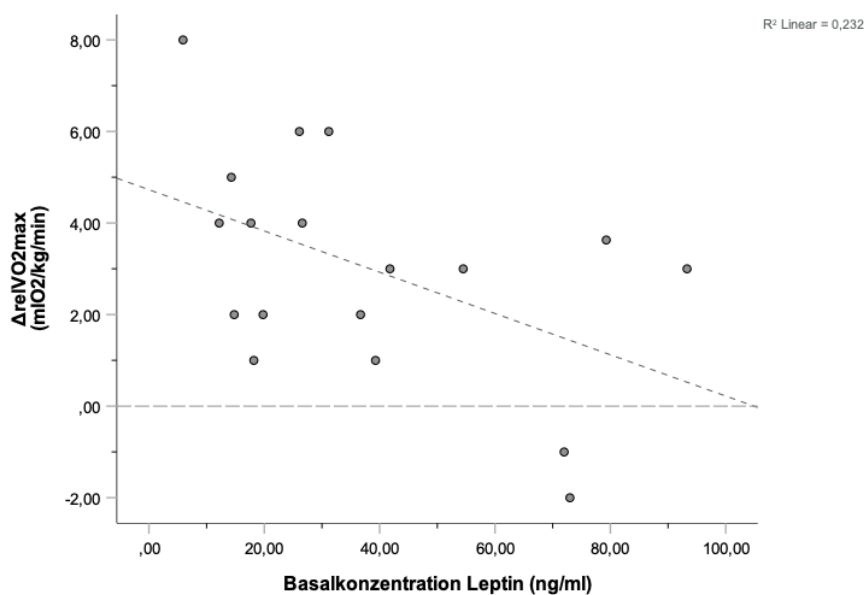
ähnliche Korrelationsmuster aufwiesen – vor allem in den Bereichen der Entzündung-, Sport- und Gewichtsparameter.

**Tabelle 43** Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention bei allen Proband/-innen

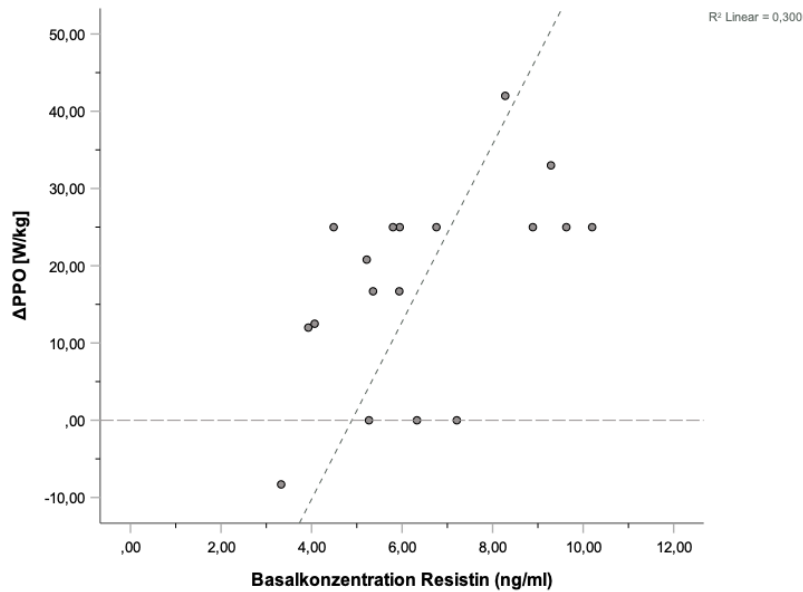
Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelation sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert:  $*(p < 0,05)$ ,  $** (p < 0,01)$ ;  $rel\dot{V}O_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentration zum Zeitpunkt t0				
			Leptin	Resistin	Adiponektin	COMP	CTX-II
Sport	Δrel $\dot{V}O_{2max}$ [mlO <sub>2</sub> /kgxmin]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,465 0,052 18	0,36 0,143 18	0,266 0,286 18	-0,093 0,713 18	-0,412 0,089 18
	ΔPPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,093 0,714 18	0,589* 0,010 18	-0,135 0,592 18	-0,174 0,490 18	0,061 0,811 18
Gewicht	ΔBMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,321 0,167 20	-0,18 0,448 20	-0,037 0,877 20	0,375 0,104 20	0,179 0,450 20
Entzündung	ΔIL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,114 0,633 20	-0,206 0,383 20	0,204 0,389 20	-0,195 0,410 20	-0,131 0,583 20
	ΔCRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,056 0,816 20	-0,363 0,116 20	-0,143 0,548 20	0,266 0,256 20	0,067 0,778 20
	ΔFibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,32 0,195 18	-0,041 0,871 18	0,158 0,531 18	0,142 0,575 18	-0,008 0,976 18
Diabetes	ΔInsulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,242 0,303 20	0,275 0,240 20	0,153 0,518 20	-0,03 0,898 20	0,001 0,997 20
	ΔHbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,312 0,180 20	0,011 0,964 20	-0,064 0,789 20	0,165 0,487 20	0,122 0,608 20
	ΔNüchtern-glukose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,309 0,185 20	0,146 0,538 20	-0,103 0,665 20	-0,185 0,435 20	-0,158 0,507 20
Lipoprotein-/Fettstoffwechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,021 0,930 20	-0,275 0,241 20	0,43 0,058 20	0,285 0,223 20	-0,286 0,222 20
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,064 0,789 20	-0,081 0,734 20	0,315 0,176 20	0,34 0,142 20	-0,341 0,142 20
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,036 0,88 20	-0,129 0,589 20	0,331 0,154 20	0,205 0,387 20	-0,326 0,16 20
	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,386 0,092 20	-0,081 0,733 20	0,346 0,135 20	0,125 0,598 20	-0,219 0,353 20
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,056 0,815 20	0,275 0,241 20	0,025 0,917 20	0,095 0,692 20	-0,032 0,893 20
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	-0,218 0,357 20	0,25 0,288 20	-0,377 0,102 20	0,135 0,571 20	0,067 0,78 20
	ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ] Sig. (2-seitig) n	0,365 0,137 18	0,028 0,912 18	-0,019 0,941 18	-0,39 0,11 18	-0,023 0,928 18

Es trat ein Zusammenhang zwischen hohen Leptin-Basalkonzentrationen und einer weniger stark ausgeprägten  $\dot{V}O_{2max}$ -Zunahme nach zwölf Wochen Trainingsintervention zutage (Abbildung 67). Resistin dagegen korrelierte positiv mit  $\Delta\dot{V}O_{2max}$  sowie mit  $\Delta PPO$  (Abbildung 68). Tendenziell gingen hier hohe Resistin-Basalkonzentrationen also mit einer  $\dot{V}O_{2max}$ - sowie PPO-Steigerung nach zwölf Trainingswochen einher [207]. Des Weiteren korrelierten hohe Resistin-Basalkonzentrationen positiv mit der Veränderung des Blutdrucks – diastolisch sowie systolisch.



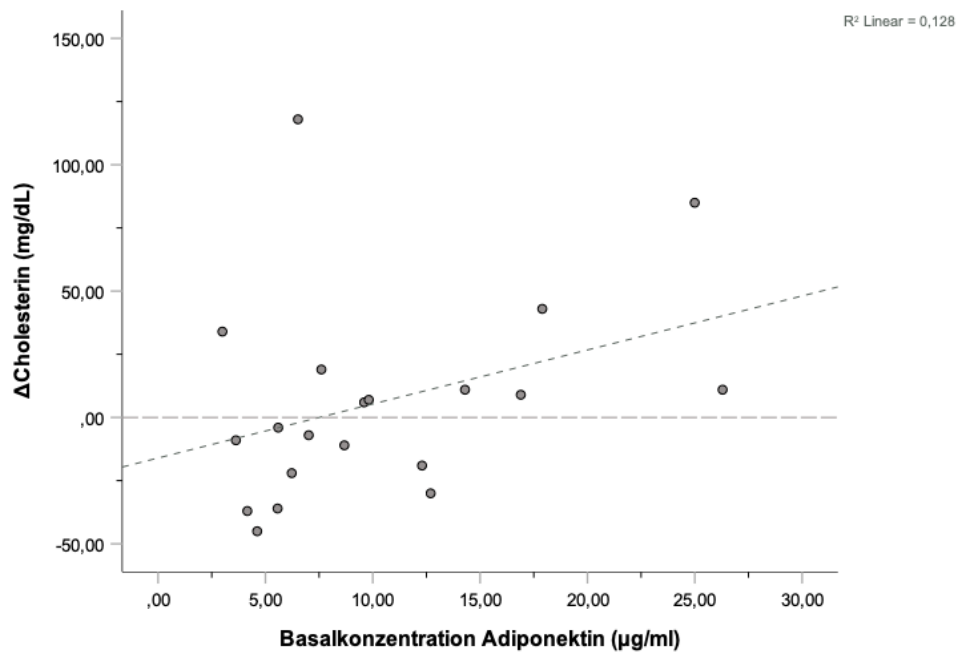
**Abbildung 67** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Leptin und der  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung in der Analyse bei allen Proband/-innen [207]  
 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Leptin (ng/ml) und der  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Analyse für alle Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,465$ ,  $p = 0,052$ ,  $n = 18$ , zwei Proband/-innen mussten die Spiroergometrie abbrechen, sodass hier nur 18 von 20 Proband/-innen berücksichtigt werden konnten



**Abbildung 68** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der PPO-Veränderung in der Analyse bei allen Proband/-innen

Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin (ng/ml) und der Veränderung des Peak Power Outputs (W/kg) in der Analyse für alle Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,589$ ,  $p = 0,01^*$ ,  $n = 18$ ; zwei Proband/-innen mussten die Spiroergometrie abbrechen, sodass hier nur 18 von 20 Proband/-innen berücksichtigt werden konnten

Adiponektin zeigte gegensätzliche Korrelationstrends zu Leptin. So korrelierte Adiponektin positiv mit der Veränderung der  $\dot{V}O_{2max}$  und Fettstoffwechselfparameter, insbesondere Cholesterin (Abbildung 69).



**Abbildung 69** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der Cholesterin-Veränderung in der Analyse für alle Proband/-innen

Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ ) und der Veränderung der Cholesterinkonzentration ( $\text{mg/dL}$ ) in der Analyse für alle Proband/-innen nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,430$ ,  $p = 0,058$ ,  $n = 20$

Es lässt sich zusammenfassen, dass insbesondere im Bereich der sportrelevanten Parameter  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  sowie PPO, Leptin und Resistin stärkere Korrelationen aufwiesen.

### 3.3.3.2 Prädiktiv-Analyse der Kohorte mit Adipositas

Die Kohorte mit Adipositas zeichnete sich im Vergleich zur Gesamtheit aller Proband/-innen vor allem durch starke Korrelationen zwischen den Biomarkern und Parametern im Bereich des Fettstoffwechsels aus.

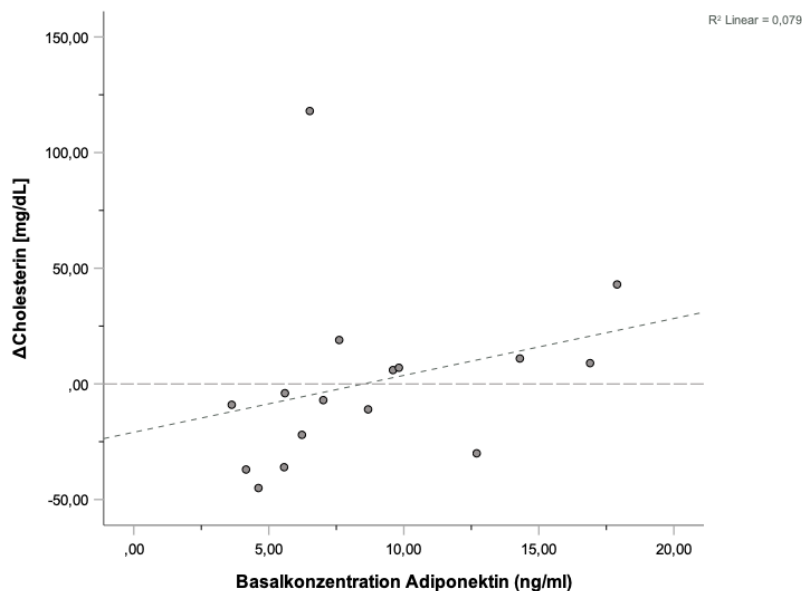
**Tabelle 44** Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Adipositas

Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelation sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert:  $*(p < 0,05)$ ,  $** (p < 0,01)$ ;  $\text{rel}\dot{V}O_{2\text{max}}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

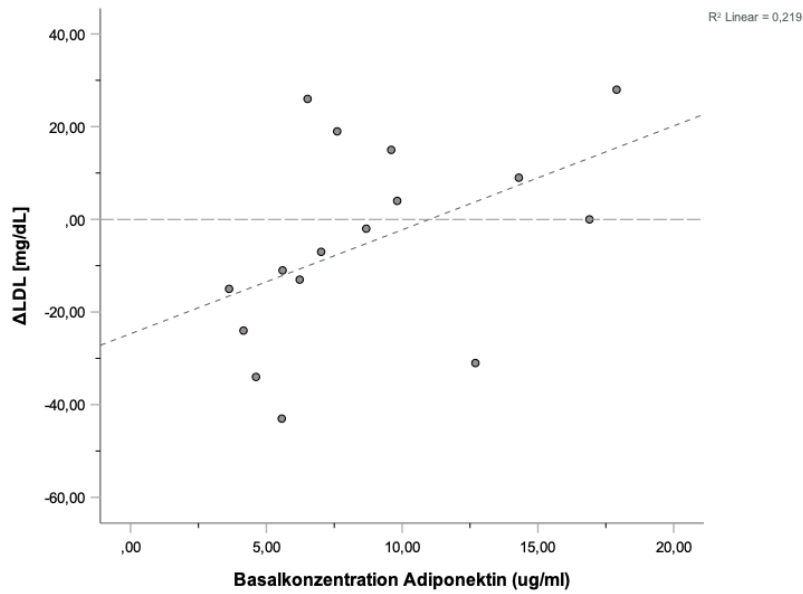
$\Delta$ klinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentration zum Zeitpunkt t0				
			Leptin	Resistin	Adiponektin	COMP	CTX-II
Sport	$\Delta \text{rel}\dot{V}O_{2\text{max}}$ [mlO <sub>2</sub> /kgxmin]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,216	0,564*	-0,005	-0,333	-0,268
		Sig. (2-seitig)	0,439	0,029	0,985	0,226	0,333
		n	15	15	15	15	15
	$\Delta$ PPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,026	0,588*	0,053	0,014	-0,104
		Sig. (2-seitig)	0,926	0,021	0,852	0,960	0,713
		n	15	15	15	15	15
Gewicht	$\Delta$ BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,094	-0,127	-0,093	0,398	0,359
		Sig. (2-seitig)	0,729	0,640	0,733	0,127	0,172
		n	16	16	16	16	16
Entzündung	$\Delta$ IL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,180	-0,228	0,190	-0,190	-0,149
		Sig. (2-seitig)	0,506	0,395	0,481	0,481	0,583
		n	16	16	16	16	16
	$\Delta$ CRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,018	-0,438	-0,079	0,291	0,141
		Sig. (2-seitig)	0,948	0,090	0,770	0,274	0,602
		n	16	16	16	16	16
	$\Delta$ Fibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,319	-0,117	0,266	0,238	-0,077
		Sig. (2-seitig)	0,266	0,691	0,358	0,413	0,794
		n	14	14	14	14	14
Diabetes	$\Delta$ Insulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,219	0,240	0,190	0,061	0,003
		Sig. (2-seitig)	0,415	0,371	0,481	0,822	0,991
		n	16	16	16	16	16
	$\Delta$ HbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,390	-0,090	0,053	0,248	0,043
		Sig. (2-seitig)	0,136	0,739	0,844	0,354	0,874
		n	16	16	16	16	16
	$\Delta$ Nüchtern glukose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,047	0,109	-0,193	-0,123	-0,445
		Sig. (2-seitig)	0,862	0,687	0,473	0,649	0,084
		n	16	16	16	16	16
Lipoprotein-/ Fettstoffwechsel	$\Delta$ Cholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,362	-0,359	0,597*	0,184	-0,194
		Sig. (2-seitig)	0,169	0,172	0,015	0,495	0,471
		n	16	16	16	16	16
	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,191	-0,085	0,118	0,303	-0,241
		Sig. (2-seitig)	0,478	0,753	0,664	0,254	0,368
		n	16	16	16	16	16
	$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,238	-0,209	0,621*	0,110	-0,265

		Sig. (2-seitig)	0,374	0,438	0,01	0,684	0,322
		n	16	16	16	16	16
	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,214	-0,127	0,591*	-0,039	-0,012
		Sig. (2-seitig)	0,426	0,64	0,016	0,886	0,965
		n	16	16	16	16	16
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,329	0,164	0,217	0,122	-0,162
		Sig. (2-seitig)	0,214	0,545	0,42	0,653	0,549
		n	16	16	16	16	16
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,399	0,137	-0,246	0,159	0,113
		Sig. (2-seitig)	0,126	0,613	0,359	0,556	0,676
		n	16	16	16	16	16
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,381	0,093	0,077	-0,374	-0,140	
	Sig. (2-seitig)	0,161	0,741	0,785	0,17	0,62	
	n	15	15	15	15	15	

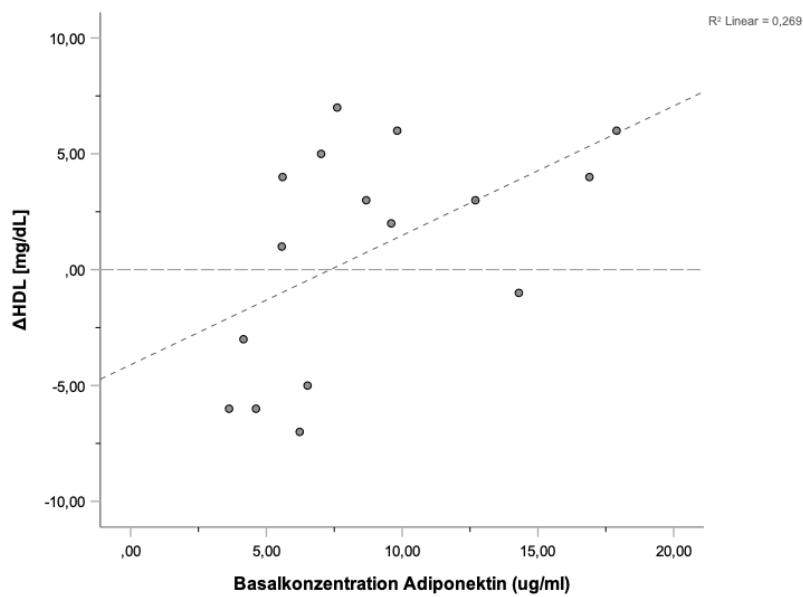
Insbesondere Adiponektin zeigte hier durchweg signifikant positive Korrelationen mit ΔCholesterin, ΔLDL und ΔHDL (Abbildung 70, Abbildung 71, Abbildung 72). Hohe initiale Adiponektin-Konzentrationen vor Beginn der Trainingsintervention gingen dementsprechend mit einer weniger stark ausgeprägten Abnahme dieser Parameter während der Trainingsintervention einher.



**Abbildung 70** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der Cholesterin-Veränderung in der Analyse der Adipositaskohorte  
Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ ) und der Veränderung der Cholesterinkonzentration (mg/dL) in der Adipositaskohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,597$ ,  $p = 0,015^*$ ,  $n = 16$

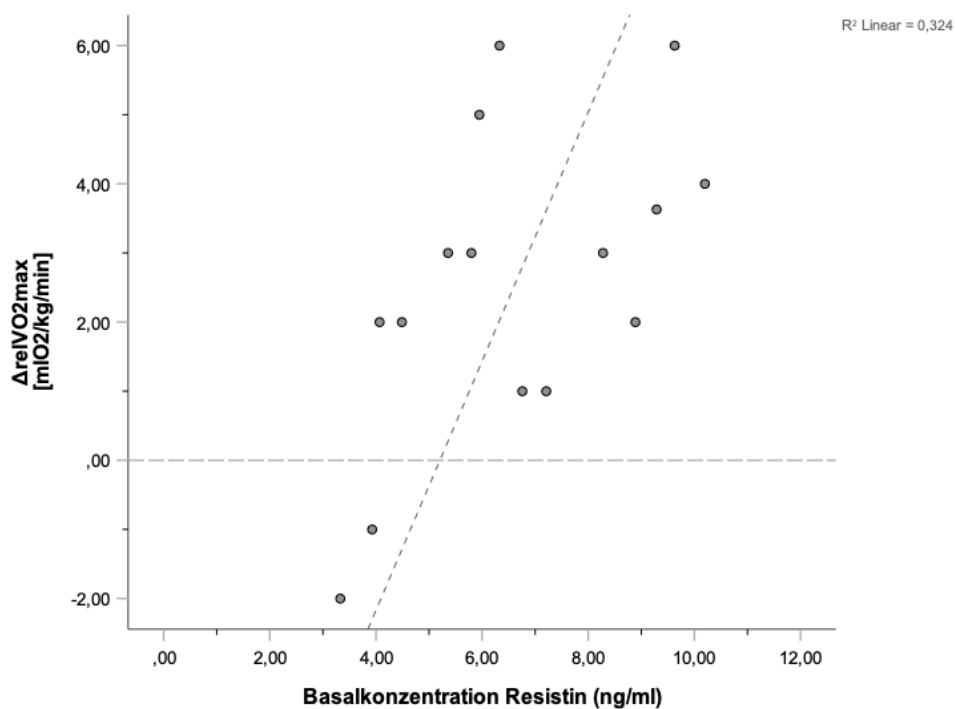


**Abbildung 71** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der LDL-Veränderung in der Analyse der Adipositas Kohorte  
 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin ( $\mu\text{mol/L}$ ) und der Veränderung der LDL-Konzentration (mg/dL) in der Adipositas Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,621$ ,  $p = 0,01^*$ ,  $n = 16$



**Abbildung 72** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der HDL-Veränderung in der Analyse der Adipositas Kohorte.  
 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ ) und der Veränderung der HDL-Konzentration (mg/dL) in der Adipositas Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,591$ ,  $p = 0,016^*$ ,  $n = 16$

Dessen ungeachtet fielen auch im Bereich der Sportparameter Zusammenhänge auf. So korrelierte eine hohe basale Resistin-Konzentration mit einer Steigerung der  $\dot{V}O_{2\max}$  sowie des PPO nach zwölf Wochen Training (Abbildung 73).



**Abbildung 73** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung in der Analyse der Adipositas Kohorte  
 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin (ng/ml) und der  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Adipositas Kohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,564$ ,  $p = 0,029^*$ ,  $n = 15$

Leptin korrelierte, wie auch bereits bei der Analyse für alle Proband/-innen, negativ mit  $\Delta\dot{V}O_{2\max}$ . Hohe basale Leptin-Konzentrationen gingen also mit einer weniger starken Zunahme der  $\dot{V}O_{2\max}$  einher.

### 3.3.3.3 Prädiktivanalyse der Kohorte mit Diabetes und erhöhtem Risiko für Diabetes

Die Kohorte mit Diabetes und erhöhtem Risiko für Diabetes offenbarte ein Korrelationsmuster, das nicht klar mit den Korrelationstrends der anderen Kohorten übereinstimmte.

**Tabelle 45** Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Diabetes (n = 1) und erhöhtem Risiko für Diabetes (n = 14)

Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelation sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert: \*( $p < 0,05$ ), \*\*( $p < 0,01$ );  $relVO_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentration zum Zeitpunkt t0				
			Leptin	Resistin	Adiponektin	COMP	CTX-II
Sport	ΔrelVO <sub>2max</sub> [mlO <sub>2</sub> /kg/min]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,296	0,432	0,205	-0,269	-0,371
		Sig. (2-seitig)	0,325	0,140	0,502	0,375	0,212
		n	13	13	13	13	13
	ΔPPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,025	0,533	0,142	0,086	0,036
		Sig. (2-seitig)	0,935	0,061	0,643	0,779	0,906
		n	13	13	13	13	13
Gewicht	ΔBMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,334	-0,241	-0,286	0,434	0,511
		Sig. (2-seitig)	0,223	0,386	0,301	0,106	0,051
		n	15	15	15	15	15
Entzündung	ΔIL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,061	-0,213	0,105	-0,229	-0,014
		Sig. (2-seitig)	0,830	0,447	0,708	0,412	0,960
		n	15	15	15	15	15
	ΔCRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,182	-0,061	-0,193	-0,061	-0,232
		Sig. (2-seitig)	0,516	0,830	0,491	0,830	0,405
		n	15	15	15	15	15
	ΔFibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,334	0,024	0,235	0,209	0,018
		Sig. (2-seitig)	0,243	0,935	0,418	0,473	0,952
		n	14	14	14	14	14
Diabetes	ΔInsulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,354	0,368	0,218	0,032	0,104
		Sig. (2-seitig)	0,196	0,177	0,435	0,909	0,713
		n	15	15	15	15	15
	ΔHbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,397	0,029	-0,007	0,218	-0,074
		Sig. (2-seitig)	0,143	0,919	0,980	0,434	0,793
		n	15	15	15	15	15
	ΔNüchtern glukose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,380	-0,095	0,048	0,016	-0,057
		Sig. (2-seitig)	0,163	0,737	0,864	0,955	0,839
		n	15	15	15	15	15
Lipoprotein-/Fettstoffwechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,214	-0,168	0,254	0,221	-0,261
		Sig. (2-seitig)	0,443	0,550	0,362	0,428	0,348
		n	15	15	15	15	15
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,300	0,146	0,218	0,221	-0,329
Sig. (2-seitig)		0,277	0,603	0,435	0,428	0,232	
		n	15	15	15	15	15
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,214	-0,111	0,300	0,264	-0,221
		Sig. (2-seitig)	0,443	0,694	0,277	0,341	0,428
		n	15	15	15	15	15
	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,332	-0,036	0,239	-0,002	-0,063
		Sig. (2-seitig)	0,227	0,899	0,392	0,995	0,824
		n	15	15	15	15	15
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,027	0,048	0,218	0,474	0,114
		Sig. (2-seitig)	0,924	0,864	0,435	0,074	0,685
		n	15	15	15	15	15
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,394	0,401	-0,369	0,234	0,047
		Sig. (2-seitig)	0,147	0,139	0,177	0,401	0,869
		n	15	15	15	15	15
	ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,386	0,209	0,094	-0,556*	-0,116
		Sig. (2-seitig)	0,193	0,492	0,761	0,048	0,707
		n	13	13	13	13	13

Lediglich Resistin zeigte wiederholt einen positiven Zusammenhang zwischen hohen basalen Konzentrationen vor Beginn der Studie mit einer Zunahme der

$\dot{V}O_{2max}$  sowie des PPO. Leptin offenbarte durchweg diskret positive Zusammenhänge mit den Diabetesparametern. So ging eine hohe basale Leptin-Konzentration mit einer Zunahme dieser Parameter nach zwölf Trainingswochen einher. Im Bereich der Fettstoffwechsel-/Lipoprotein-Marker konnten dagegen nur vereinzelt Korrelationstrends identifiziert werden.

### 3.3.3.4 Prädiktivanalyse der Kohorte mit Hypertonie

Bei der Analyse der Korrelationsmuster der Hypertoniekohorte fiel auf, dass vor allem im Bereich der Sport-, Entzündungs- und Herz-Kreislauf-Parameter stärkere Korrelationstrends auftraten.

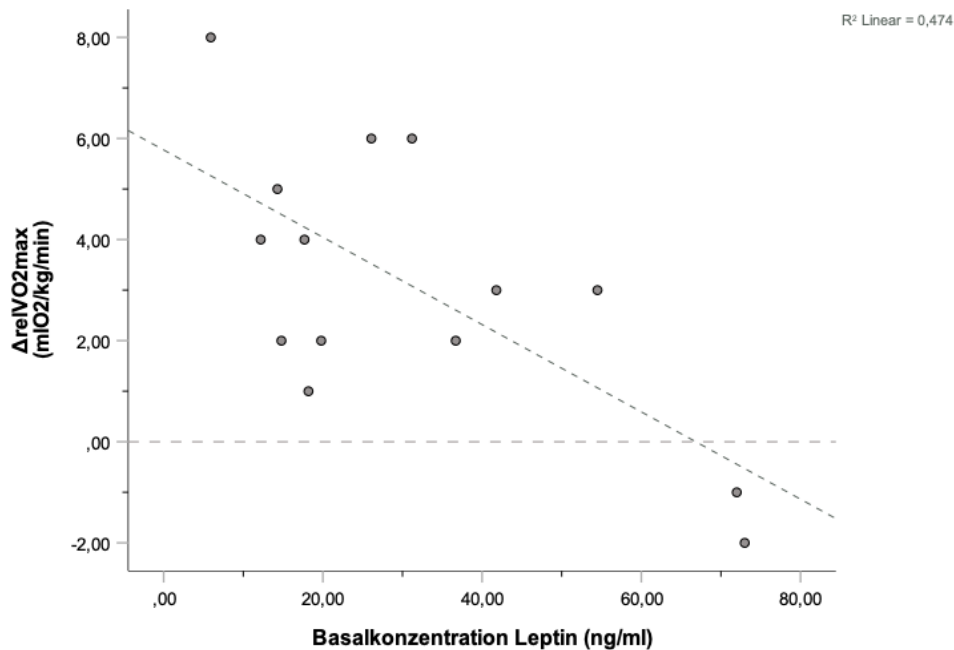
**Tabelle 46** Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Hypertonie

Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelation sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert:  $^*(p < 0,05)$ ,  $^{**}(p < 0,01)$ ;  $rel\dot{V}O_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentration zum Zeitpunkt t0				
			Leptin	Resistin	Adipo- nektin	COMP	CTX-II
Sport	Δrel $\dot{V}O_{2max}$ [mlO <sub>2</sub> /kgxmin]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,558*	0,467	0,310	-0,142	-0,459
		Sig. (2-seitig)	0,038	0,092	0,281	0,629	0,099
		n	14	14	14	14	14
	ΔPPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,289	0,575*	-0,261	-0,218	-0,044
		Sig. (2-seitig)	0,317	0,032	0,367	0,455	0,882
		n	14	14	14	14	14
Gewicht	ΔBMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,198	0,042	-0,297	0,299	0,313
		Sig. (2-seitig)	0,497	0,887	0,302	0,299	0,276
		n	14	14	14	14	14
Entzündung	ΔIL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,092	-0,040	-0,046	-0,372	0,055
		Sig. (2-seitig)	0,753	0,893	0,875	0,190	0,852
		n	14	14	14	14	14
	ΔCRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,246	-0,462	0,033	0,207	0,202
		Sig. (2-seitig)	0,396	0,096	0,911	0,478	0,490
		n	14	14	14	14	14
ΔFibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,200	0,193	-0,109	0,228	-0,132	
	Sig. (2-seitig)	0,533	0,548	0,736	0,476	0,683	
	n	12	12	12	12	12	
Diabetes	ΔInsulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,194	0,659*	-0,403	-0,267	-0,190
		Sig. (2-seitig)	0,507	0,010	0,153	0,357	0,516
		n	14	14	14	14	14
	ΔHbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,494	-0,264	-0,110	0,226	0,180
		Sig. (2-seitig)	0,073	0,362	0,709	0,438	0,538
		n	14	14	14	14	14
ΔNüchtern glukose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,344	0,181	-0,388	-0,388	-0,306	
	Sig. (2-seitig)	0,228	0,536	0,170	0,170	0,288	
	n	14	14	14	14	14	
Lipoprotein-/ Fettstoffwechsel	ΔCholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,178	0,042	0,310	0,134	-0,332
		Sig. (2-seitig)	0,543	0,887	0,281	0,648	0,246
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,079	0,081	0,110	0,334	-0,445
		Sig. (2-seitig)	0,788	0,782	0,708	0,243	0,111
		n	14	14	14	14	14

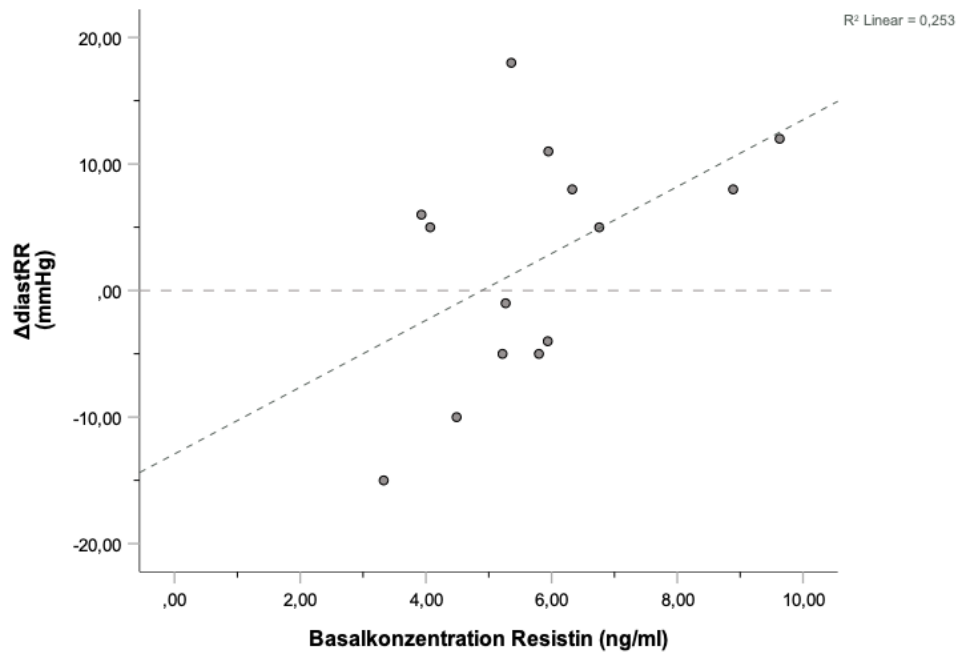
	$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,268	0,123	0,262	0,090	-0,392
		Sig. (2-seitig)	0,353	0,675	0,366	0,759	0,166
		n	14	14	14	14	14
	$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,095	0,165	0,397	0,130	-0,157
		Sig. (2-seitig)	0,747	0,572	0,16	0,658	0,593
		n	14	14	14	14	14
Herz-Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,097	0,576*	-0,139	0,013	-0,175
		Sig. (2-seitig)	0,741	0,031	0,636	0,964	0,548
		n	14	14	14	14	14
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,002	0,362	-0,421	0,386	0,226
		Sig. (2-seitig)	0,994	0,204	0,134	0,173	0,437
		n	14	14	14	14	14
$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,084	-0,414	0,093	-0,272	-0,177	
	Sig. (2-seitig)	0,775	0,141	0,752	0,347	0,545	
	n	14	14	14	14	14	

Sowohl die negative Korrelation zwischen Leptin und  $\Delta\dot{V}O_{2\max}$  (Abbildung 74) als auch die positive Korrelation zwischen Resistin und  $\Delta\dot{V}O_{2\max}$  deckten sich mit den Korrelationsmustern der Kohorte mit Adipositas.



**Abbildung 74** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Leptin und der  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung in der Hypertoniekohorte  
Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Leptin (ng/ml) und der  $\dot{V}O_{2\max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kgxmin) in der Hypertoniekohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,558$ ,  $p = 0,038^*$ ,  $n = 14$

Hohe basale Resistin-Konzentration gingen mit einer Steigerung des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks nach zwölf Trainingswochen einher (Abbildung 75). Im Bereich der Fettstoffwechsel- und Lipoprotein-Marker waren dagegen im Vergleich zur Kohorte mit Adipositas kaum Zusammenhänge zu beobachten.



**Abbildung 75** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der Veränderung des diastolischen Blutdrucks in der Hypertoniekohorte  
 Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin (ng/ml) und der Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) in der Hypertoniekohorte nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,576$ ,  $p = 0,031^*$ ,  $n = 14$

### 3.3.3.5 Prädiktivanalyse der Kohorte mit Arthrose

Das Korrelationsmuster der Kohorte mit Arthrose demonstrierte mehrere Übereinstimmungen zu den anderen Kohorten.

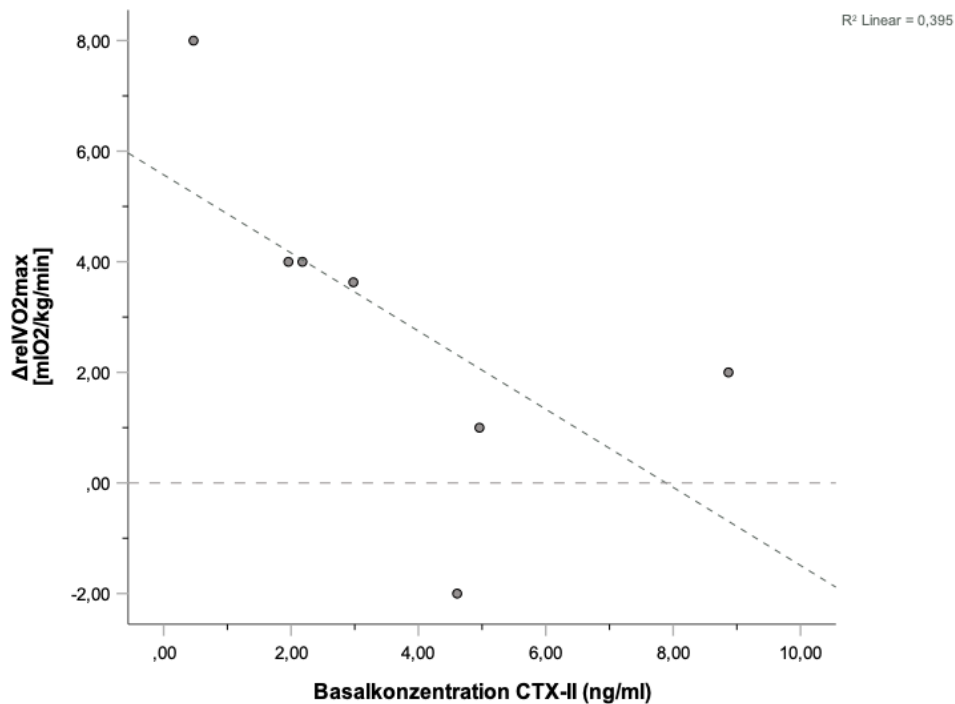
**Tabelle 47** Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit Arthrose

Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelation sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert:  $^*(p < 0,05)$ ,  $^{**}(p < 0,01)$ ;  $rel\dot{V}O_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentration zum Zeitpunkt t0				
			Leptin	Resistin	Adiponektin	COMP	CTX-II
Sport	ΔrelVO <sub>2max</sub> [mlO <sub>2</sub> /kg/min]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,739	0,252	0,739	-0,072	-0,847*
		Sig. (2-seitig)	0,058	0,585	0,058	0,878	0,016
		n	7	7	7	7	7
Sport	ΔPPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,250	0,821*	-0,321	-0,429	0,071
		Sig. (2-seitig)	0,589	0,023	0,482	0,337	0,879
		n	7	7	7	7	7
Gewicht	ΔBMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,533	0,117	-0,250	0,067	0,059
		Sig. (2-seitig)	0,139	0,765	0,516	0,865	0,881
		n	9	9	9	9	9
Entzündung	ΔIL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,183	-0,333	0,050	0,117	0,033
		Sig. (2-seitig)	0,637	0,381	0,898	0,765	0,932
		n	9	9	9	9	9

	$\Delta$ CRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,050	0,267	-0,383	-0,100	-0,100
		Sig. (2-seitig)	0,898	0,488	0,308	0,798	0,797
		n	9	9	9	9	9
	$\Delta$ Fibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,012	0,060	0,323	0,204	0,012
		Sig. (2-seitig)	0,978	0,888	0,435	0,629	0,977
		n	8	8	8	8	8
Diabetes	$\Delta$ Insulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,569	0,251	0,301	0,151	0,101
		Sig. (2-seitig)	0,110	0,515	0,431	0,699	0,796
			n	9	9	9	9
	$\Delta$ HbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,193	0,429	-0,429	-0,328	0,068
		Sig. (2-seitig)	0,618	0,250	0,250	0,389	0,863
			n	9	9	9	9
$\Delta$ Nüchtern glukose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,517	0,233	0,233	0,167	0,159	
	Sig. (2-seitig)	0,154	0,546	0,546	0,668	0,683	
		n	9	9	9	9	
Lipoprotein-/ Fettstoffwechsel	$\Delta$ Cholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,469	0,100	0,402	0,050	-0,403
		Sig. (2-seitig)	0,203	0,797	0,284	0,898	0,282
			n	9	9	9	9
	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,276	0,586	0,435	0,393	-0,382
		Sig. (2-seitig)	0,472	0,097	0,242	0,295	0,31
			n	9	9	9	9
$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,350	0,067	0,217	0,217	-0,335	
	Sig. (2-seitig)	0,356	0,865	0,576	0,576	0,379	
		n	9	9	9	9	
$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,686*	-0,151	-0,084	0,259	-0,387	
	Sig. (2-seitig)	0,041	0,699	0,831	0,5	0,304	
		n	9	9	9	9	
Herz-Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,286	0,269	-0,395	0,496	0,637
		Sig. (2-seitig)	0,456	0,484	0,293	0,175	0,065
			n	9	9	9	9
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,433	0,550	-0,583	0,150	0,008
		Sig. (2-seitig)	0,244	0,125	0,099	0,7	0,983
			n	9	9	9	9
$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,382	0,164	0,273	-0,546	-0,436	
	Sig. (2-seitig)	0,398	0,726	0,554	0,205	0,328	
		n	7	7	7	7	

So zeigte sich hier ebenfalls die bereits bekannte negative Korrelation zwischen Leptin und  $\Delta\dot{V}O_{2max}$ . Als neuer Zusammenhang trat zudem eine signifikant negative Korrelation zwischen CTX-II und  $\Delta\dot{V}O_{2max}$  hervor (Abbildung 76), die bereits bei der Korrelationsanalyse für alle Proband/-innen aufgefallen war.



**Abbildung 76** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von CTX-II und der  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung in der Kohorte mit Arthrose

Korrelation zwischen der Basalkonzentration von CTX-II (ng/ml) und der  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung (mlO<sub>2</sub>/kg/min) in der Kohorte mit Arthrose nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = -0,847$ ,  $p = 0,016^*$ ,  $n = 7$

### 3.3.3.6 Prädiktivanalyse der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad

Die Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad offenbarte mehrere vereinzelte Korrelationen, jedoch kein eindeutiges Korrelationsmuster in einer bestimmten Parameterkategorie.

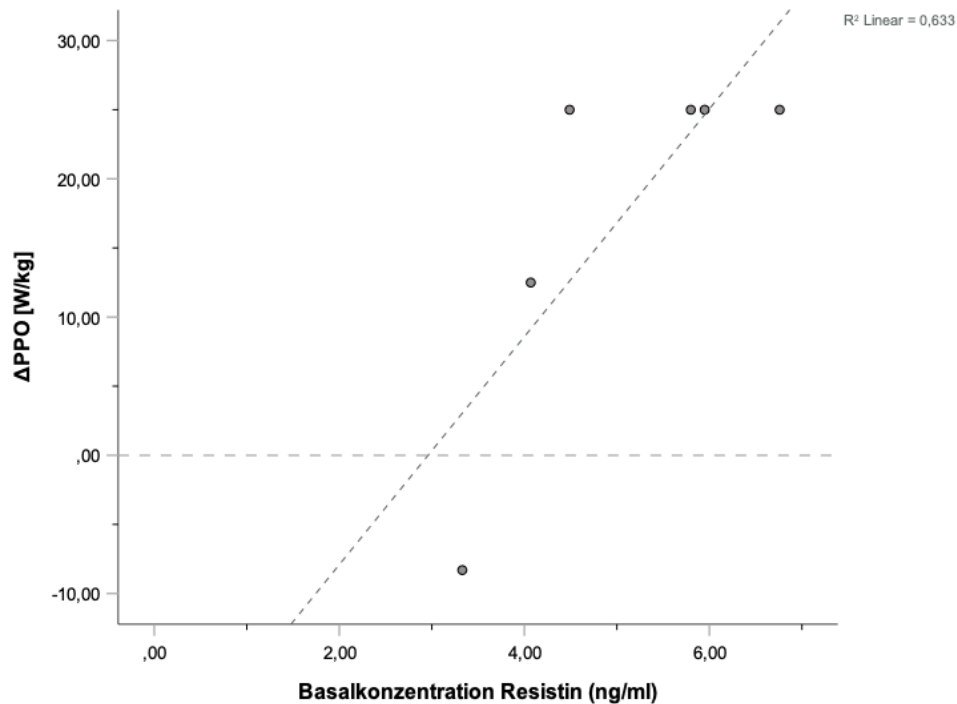
**Tabelle 48** Spearman-Korrelation zwischen Basalkonzentrationen der Adipokin- und Arthrose-Marker zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad

Positive Korrelationen sind grün markiert, stark positive Korrelationen sind kräftig grün hinterlegt, negative Korrelationen sind orange und stark negative Korrelationen sind kräftig rot markiert; signifikante Korrelationen sind mit Sternen markiert:  $^*(p < 0,05)$ ,  $^{**}(p < 0,01)$ ; rel $\dot{V}O_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme in ml pro kg Körpergewicht pro Minute; PPO = Peak Power Output, BMI = Body-Mass Index, IL6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, diastRR = diastolischer Blutdruck; sysRR =  $\Delta$ systolischer Blutdruck; HF in Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe; COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein; CTX-II = C-telopeptide fragments of type II collagen

Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t1		Statistik	Adipokin- und Arthrose-Marker-Konzentration zum Zeitpunkt t0				
			Leptin	Resistin	Adiponektin	COMP	CTX-II
Sport	Δrel $\dot{V}O_{2max}$ [mlO <sub>2</sub> /kg/min]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,551	0,406	-0,319	-0,145	0,029
		Sig. (2-seitig)	0,257	0,425	0,538	0,784	0,957
	n	6	6	6	6	6	
	ΔPPO [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,676	0,845*	-0,101	0,034	-0,304
Sig. (2-seitig)		0,140	0,034	0,848	0,949	0,558	
	n	6	6	6	6	6	

Gewicht	$\Delta$ BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,551	0,348	-0,290	0,638	0,812*
		Sig. (2-seitig)	0,257	0,499	0,577	0,173	0,050
		n	6	6	6	6	6
Entzündung	$\Delta$ IL6 [ng/L]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,543	-0,257	0,371	-0,086	-0,429
		Sig. (2-seitig)	0,266	0,623	0,468	0,872	0,397
		n	6	6	6	6	6
	$\Delta$ CRP [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,486	-0,429	0,543	-0,314	-0,543
		Sig. (2-seitig)	0,329	0,397	0,266	0,544	0,266
		n	6	6	6	6	6
$\Delta$ Fibrinogen [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,300	0,700	0,000	0,100	-0,300	
	Sig. (2-seitig)	0,624	0,188	1,000	0,873	0,624	
	n	5	5	5	5	5	
Diabetes	$\Delta$ Insulin [pmol/L]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,029	0,771	-0,314	0,257	-0,314
		Sig. (2-seitig)	0,957	0,072	0,544	0,623	0,544
		n	6	6	6	6	6
	$\Delta$ HbA1c [%]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,754	-0,203	-0,232	0,232	0,058
		Sig. (2-seitig)	0,084	0,700	0,658	0,658	0,913
		n	6	6	6	6	6
$\Delta$ Nüchtern glukose [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,435	-0,087	0,058	-0,754	-0,986**	
	Sig. (2-seitig)	0,389	0,870	0,913	0,084	<,001	
	n	6	6	6	6	6	
Lipoprotein-/ Fettstoffwechsel	$\Delta$ Cholesterin [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,486	0,086	0,086	0,086	-0,371
		Sig. (2-seitig)	0,329	0,872	0,872	0,872	0,468
		n	6	6	6	6	6
	$\Delta$ Triglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,143	0,657	-0,429	0,029	-0,314
		Sig. (2-seitig)	0,787	0,156	0,397	0,957	0,544
		n	6	6	6	6	6
$\Delta$ LDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,143	0,086	0,314	0,257	-0,086	
	Sig. (2-seitig)	0,787	0,872	0,544	0,623	0,872	
	n	6	6	6	6	6	
$\Delta$ HDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,058	-0,087	0,667	0,464	0,116	
	Sig. (2-seitig)	0,913	0,87	0,148	0,354	0,827	
	n	6	6	6	6	6	
Herz-Kreislauf	$\Delta$ diastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,638	0,667	-0,406	0,667	0,667
		Sig. (2-seitig)	0,173	0,148	0,425	0,148	0,148
		n	6	6	6	6	6
	$\Delta$ sysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,543	0,829*	-0,429	0,771	0,543
		Sig. (2-seitig)	0,266	0,042	0,397	0,072	0,266
		n	6	6	6	6	6
$\Delta$ HF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,371	-0,429	0,486	-0,657	-0,771	
	Sig. (2-seitig)	0,468	0,397	0,329	0,156	0,072	
	n	6	6	6	6	6	

Hohe Leptin-Konzentrationen zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> gingen mit einer weniger stark ausgeprägten Zunahme der  $\dot{V}O_{2\max}$  sowie des PPO und gleichzeitig mit einem Anstieg der IL6- und CRP-Parameter einher. Adiponektin zeigte ähnliche Korrelationsmuster wie Leptin. Bei Resistin dagegen konnte genau das gegensätzliche Korrelationsmuster mit stark positiven Korrelationen mit  $\Delta\dot{V}O_{2\max}$  und  $\Delta$ PPO belegt werden (Abbildung 77). Ein entsprechender Trend ließ sich auch bereits in anderen Kohorten beobachten. Zudem gingen hohe basale Leptin-Konzentrationen mit einer Gewichts- und Blutdruckabnahme und bei Resistin mit einer Gewichts- und Blutdruckzunahme einher.



**Abbildung 77** Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin und der Veränderung der PPO in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad.

Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Resistin (ng/ml) und der Veränderung der PPO (W/kg) in der Kohorte mit dem höchsten Multimorbiditätsgrad nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,845$ ,  $p = 0,039^*$ ,  $n = 6$

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Adipokin- sowie Arthrose-Marker durchweg aussagekräftige Korrelationen mit den klinischen Effekten nach einer mehrwöchigen Trainingsintervention aufwiesen und es Hinweise darauf gibt, dass sich Adipokine und Arthrose-Marker zur individuellen Vorhersage des Trainingserfolgs eignen könnten. Auch zeigten die Marker in vereinzelt Erkrankungskohorten individuelle Korrelationsmuster, was für die Begleitung multimorbider Menschen bei Sportinterventionen interessant sein könnte.

### 3.4 Trockenblutkarten-Analyse

#### 3.4.1 *Individuelle Verläufe der Aminosäure- und Acylcarnitin-Konzentrationen vor sowie nach zwölf und 24 Wochen Trainingsprogramm*

Im Rahmen der *Multipill-Exercise*-Pilotstudie wurde zu den Zeitpunkten t0 (vor Beginn des Trainingsprogramms), t1 (nach zwölf Wochen Trainingsprogramm) und t2 (nach 24 Wochen Trainingsprogramm) eine Leistungsdiagnostik mittels

Spiroergometrie und Blutentnahmen durchgeführt. Vor der jeweiligen Spiroergometrie wurde den Proband/-innen Kapillarblut aus den Ohrläppchen entnommen und auf Trockenblutkarten aufgetragen. Im Gesamtdurchschnitt nahmen alle Aminosäure- sowie Acylcarnitin-Konzentrationen über die Studie hinweg zu. Im Gegensatz dazu reduzierte sich die Konzentration des freien Carnitins über die Studie hinweg. Darüber hinaus konnten individuell sehr unterschiedliche Verläufe bei einigen Aminosäuren sowie Acylcarnitinen beobachtet werden, was darauf hinweisen könnte, dass Aminosäuren und Acylcarnitine als individuelle Trainings-Marker verwendet werden könnten.

**Tabelle 49** Aminosäure- sowie Acylcarnitin-Basalkonzentration zum Zeitpunkt t0, Konzentration nach zwölf Wochen Trainingsintervention (t1) und nach 24 Wochen Trainingsintervention (t2)  
 Xle = Leucin/Isoleucin; kurze AC = kurzketige Acylcarnitine; mittellange AC = mittellangketige Acylcarnitine; lange AC = langketige Acylcarnitine, Signifikanz = p < 0,05\*, p < 0,001\*\*

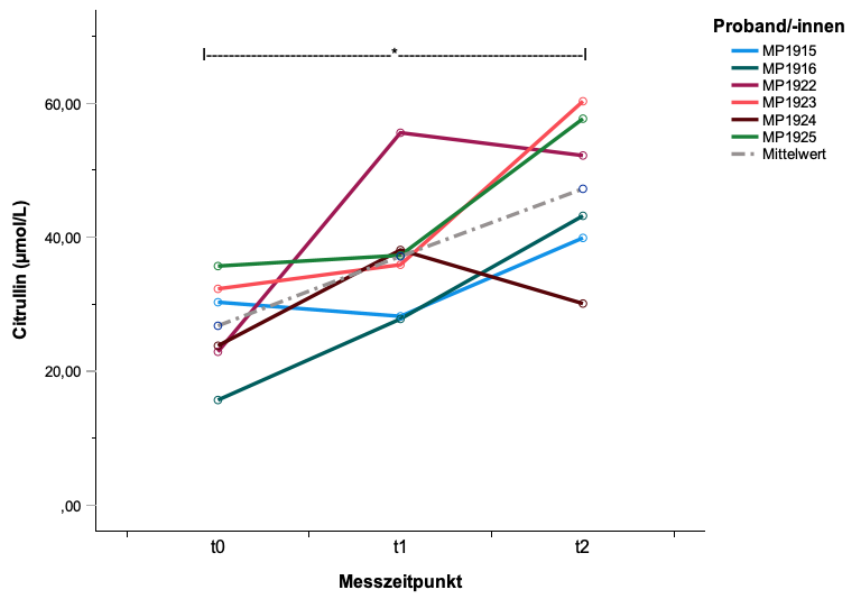
		t	N	Min	Max	MD	MW	SD	$\Delta$ (t0-t1) p-Wert	$\Delta$ (t0-t2) p-Wert
Amino- säuren	Citruillin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	15,7	35,7	27,05	26,78	7,34	10,37 .156	20,45 .031*
		t1	6	27,8	55,6	36,60	37,15	10,10		
		t2	6	30,1	60,3	47,70	47,23	11,56		
	Methionin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	3,5	7,9	5,05	5,30	1,56	6,43 .016*	13,43 .031*
		t1	6	9,7	15,1	11,40	11,73	2,09		
		t2	6	12,4	32,1	15,35	18,73	7,47		
	Phenylalanin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	34,8	56,6	44,65	44,83	9,63	14,10 .031*	33,27 .013*
		t1	6	42,6	93,8	54,15	58,93	19,04		
		t2	6	58,8	112,9	68,10	78,10	21,11		
	Tyrosin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	39,9	53,5	47,95	47,83	5,36	13,07 .109	29,20 .031*
		t1	6	50,2	70,7	62,70	60,90	7,91		
		t2	6	57,2	137,2	67,75	77,03	29,88		
	Valin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	73,1	129,2	86,25	91,12	20,87	22,60 .016*	59,17 .031*
		t1	6	82,0	134,0	116,55	113,72	18,58		
		t2	6	99,0	236,4	141,55	150,28	45,54		
	Xle ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	81,4	181,6	102,15	111,32	36,50	30,75 .109	97,63 .031*
		t1	6	104,9	179,1	141,75	142,07	29,43		
		t2	6	109,9	389,1	181,80	208,95	94,96		
Acyl- carnitine	freies Carnitin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	15,9	30,2	24,88	24,09	4,76	-0,43 .844	-2,50 .313
		t1	6	19,3	31,2	22,68	23,66	4,59		
		t2	6	14,6	29,9	21,53	21,59	5,44		

	Gesamtcarnitin ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	20,2	37,1	31,20	30,28	5,54	5,75 .047*	11,78 .031*
		t1	6	30,7	42,4	35,15	36,03	5,24		
		t2	6	32,8	67,2	38,90	42,07	12,69		
	kurze AC ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	2,9	5,7	3,93	4,01	1,09	5,88 .016*	13,07 .031*
		t1	6	8,6	11,7	9,47	9,89	1,27		
		t2	6	12,4	32,8	14,26	17,08	7,87		
	mittellange AC ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	0,1	0,3	0,15	0,17	0,06	0,01 .484	0,07 .313
		t1	6	0,1	0,2	0,20	0,18	0,06		
		t2	6	0,1	0,5	0,21	0,24	0,13		
	lange AC ( $\mu\text{mol/L}$ )	t0	6	1,3	2,6	2,08	2,02	0,45	0,27 .031*	1,10 .031*
		t1	6	1,7	3,4	2,17	2,30	0,59		
		t2	6	2,3	4,0	3,10	3,12	0,61		

Insbesondere für Citrullin (Abbildung 78), Phenylalanin (Abbildung 80), freies Carnitin (Abbildung 84) und die mittellangkettigen Acylcarnitine (Abbildung 92) konnten charakteristische Verläufe bei einzelnen Proband/-innen beobachtet werden, während sich die Art der Verläufe und die Konzentrationsmenge bei den anderen Aminosäuren und Acylcarnitinen deutlich mehr glichen.

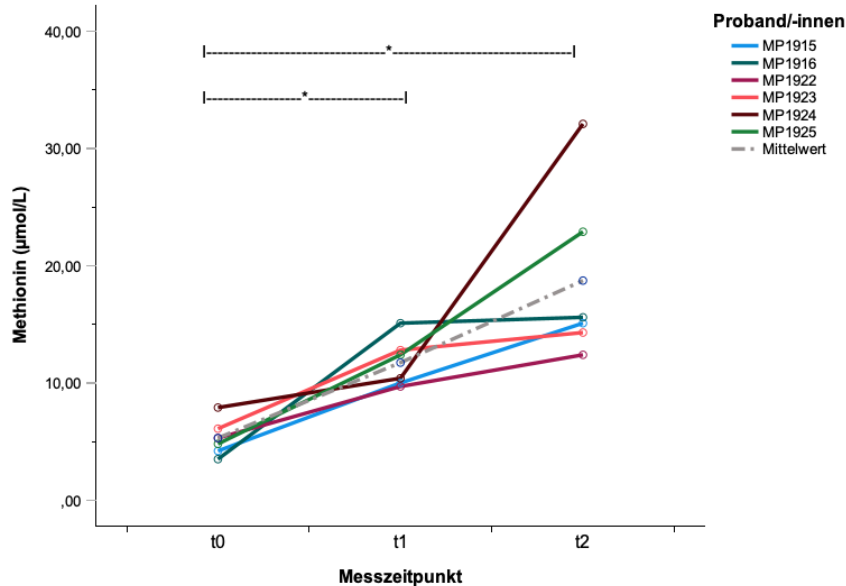
Insbesondere fiel Probandin MP1924 auf, da sie vor allem zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 eine starke Zunahme der Konzentration mehrerer Aminosäuren demonstrierte. Im Bereich der Acylcarnitine fiel dagegen Probandin MP1915 auf, da sie insbesondere im Zeitraum t1 bis t2 eine starke Zunahme der Acylcarnitin-Konzentration zeigte.

### 3.4.1.1 Aminosäuren



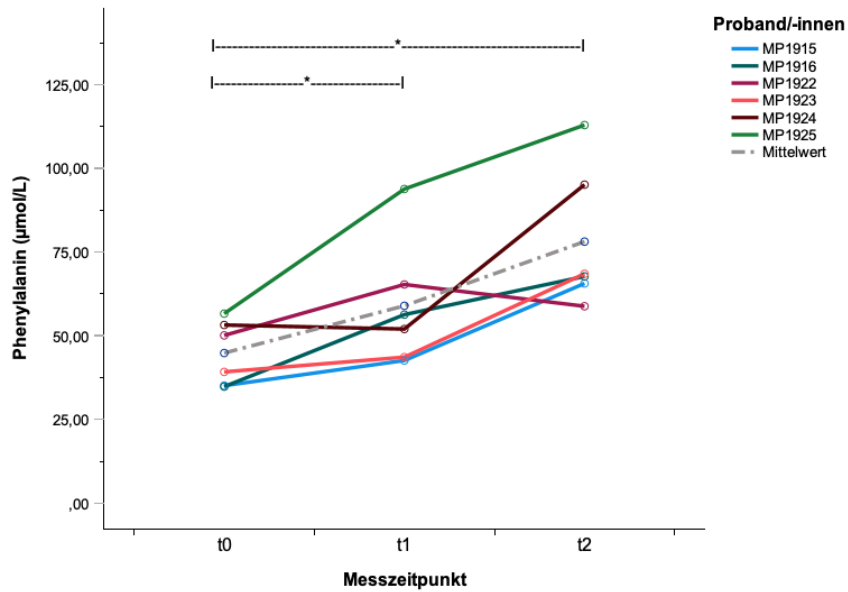
**Abbildung 78** Individuelle Verläufe der Citrullin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

Individuelle Verläufe der Citrullin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor ( $t_0$ ; MW = 26,78; SD  $\pm$  7,34; MD = 27,06; n = 6), nach zwölf Wochen ( $t_1$ ; MW = 37,15; SD  $\pm$  10,1; MD = 36,6; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm ( $t_2$ ; MW = 47,23; SD  $\pm$  11,59; MD = 47,7; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von  $t_0$  zu  $t_2$  ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



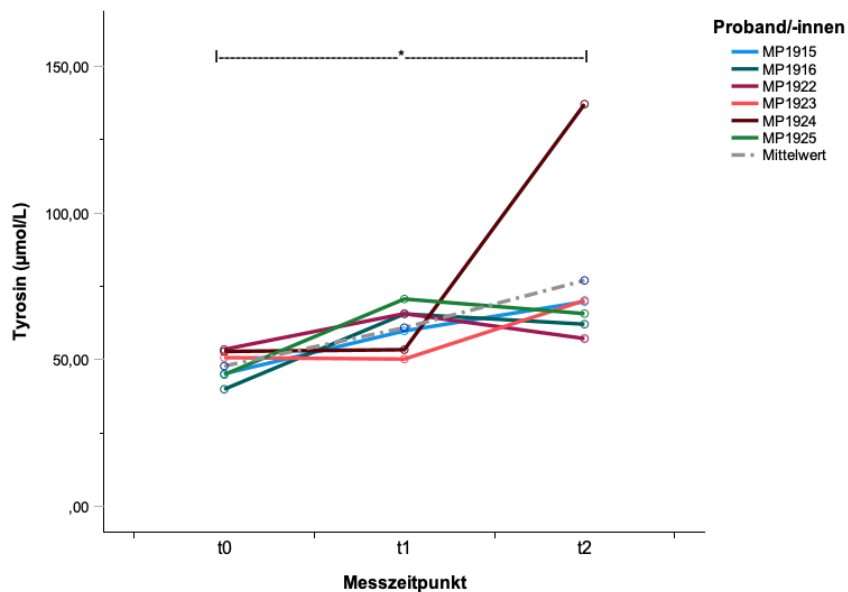
**Abbildung 79** Individuelle Verläufe der Methionin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

Individuelle Verläufe der Methionin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 5,3; SD  $\pm$  1,59; MD = 5,05; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 11,73; SD  $\pm$  2,09; MD = 11,4; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 18,73; SD  $\pm$  7,47; MD = 15,35; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von  $t_0$  zu  $t_1$  ( $z = -2,366$ ,  $p = .016^*$ ),  $t_0$  zu  $t_2$  ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



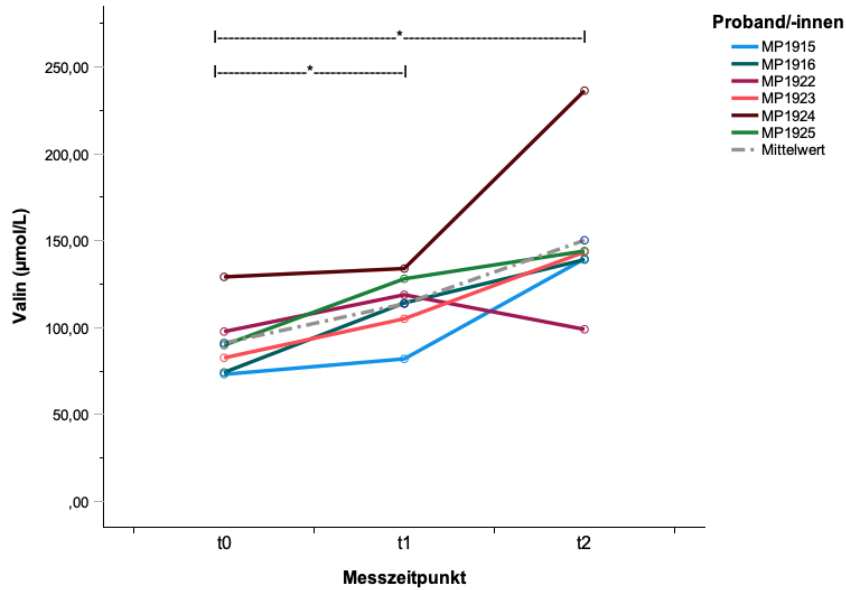
**Abbildung 80** Individuelle Verläufe der Phenylalanin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm.

Individuelle Verläufe der Phenylalanin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 44,83; SD  $\pm$  9,63; MD = 44,65; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 58,93; SD  $\pm$  19,04; MD = 54,15; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 78,1; SD  $\pm$  21,11; MD = 68,1; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t1 ( $z = -2,197$ ,  $p = .031^*$ ), t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



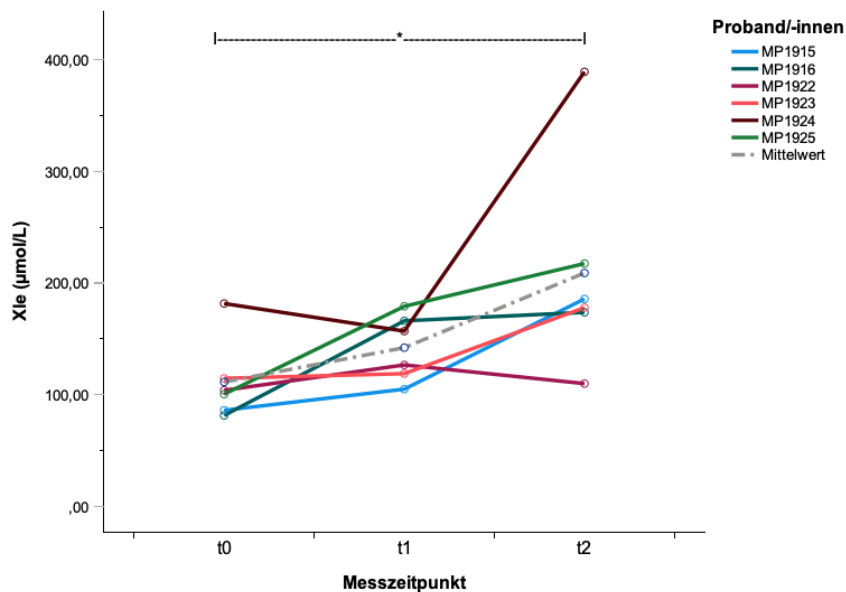
**Abbildung 81** Individuelle Verläufe der Tyrosin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

Individuelle Verläufe der Tyrosin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 47,83; SD  $\pm$  5,36; MD = 47,95; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 60,9; SD  $\pm$  7,91; MD = 62,7; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 77,03; SD  $\pm$  29,88; MD = 67,75; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



**Abbildung 82** Individuelle Verläufe der Valin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

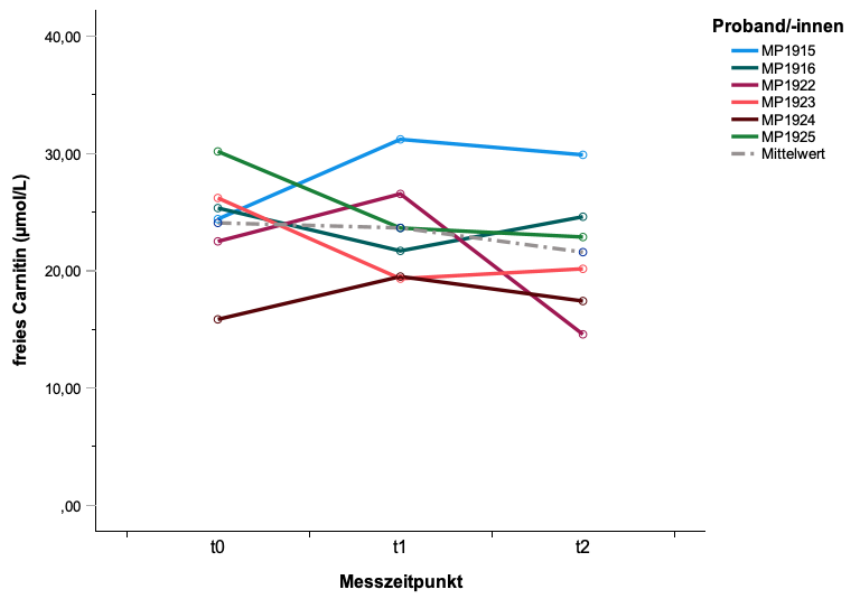
Individuelle Verläufe der Valin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 91,12; SD  $\pm$  20,87; MD = 86,25; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 113,72; SD  $\pm$  18,58; MD = 116,55; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 150,28; SD  $\pm$  45,54; MD = 141,55; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t1 ( $z = -2,366$ ,  $p = .016^*$ ), t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



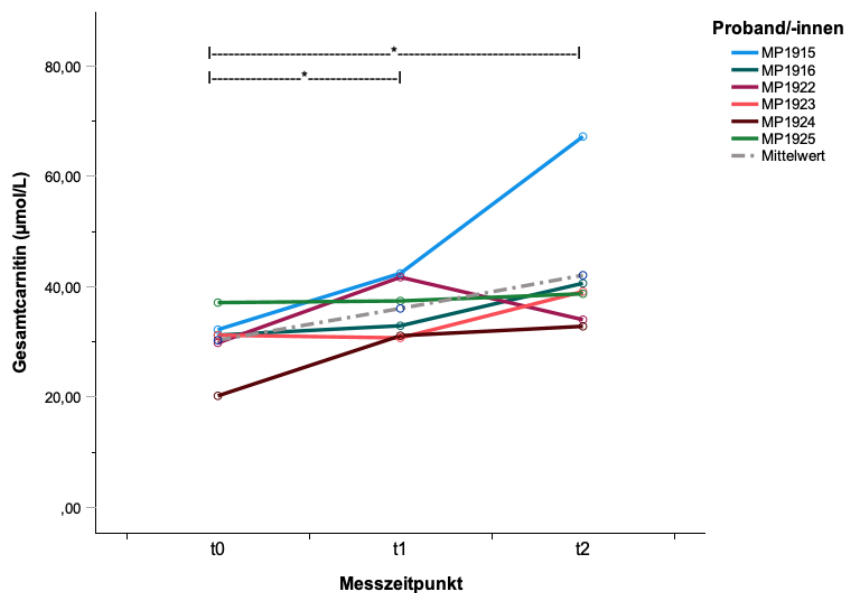
**Abbildung 83** Individuelle Verläufe der Leucin/Isoleucin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

Individuelle Verläufe der Leucin/Isoleucin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 111,32; SD  $\pm$  36,5; MD = 102,15; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 142,07; SD  $\pm$  29,43; MD = 141,75; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 208,95; SD  $\pm$  94,96; MD = 181,8; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )

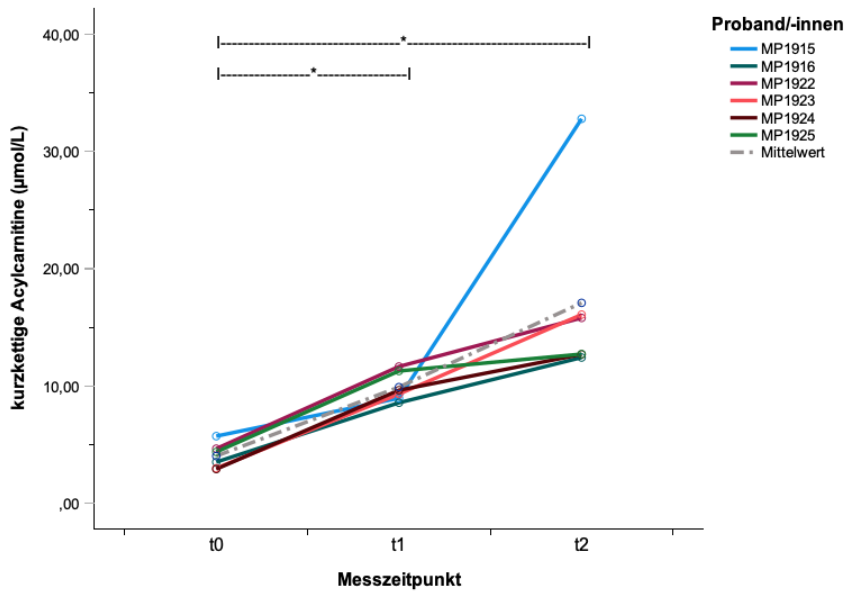
### 3.4.1.2 Acylcarnitine



**Abbildung 84** Individuelle Verläufe der Carnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm  
 Individuelle Verläufe der freien Carnitin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 24,09; SD  $\pm$  4,76; MD = 24,88; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 23,66; SD  $\pm$  4,59; MD = 22,68; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 21,59; SD  $\pm$  5,44; MD = 21,53; n = 6).

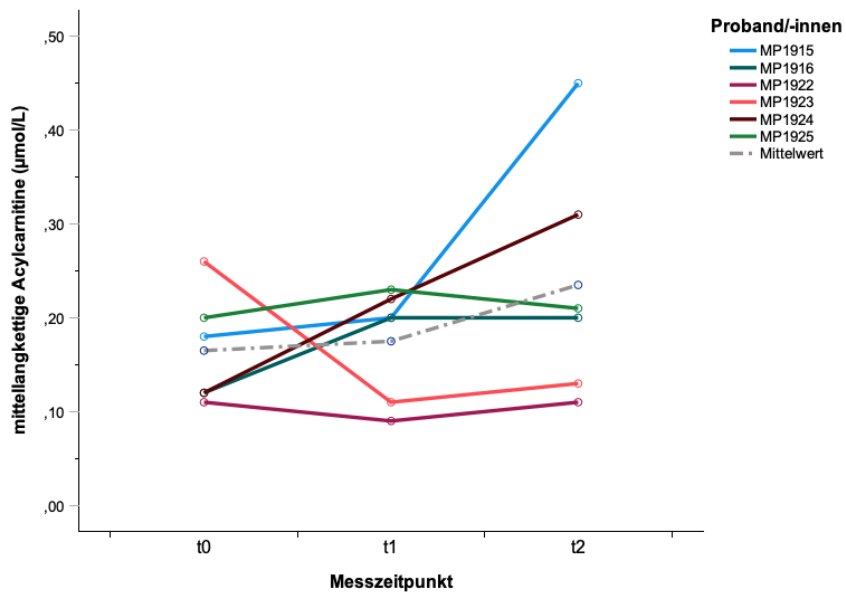


**Abbildung 85** Individuelle Verläufe der Gesamtcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm  
 Individuelle Verläufe der Gesamtcarnitin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 30,28; SD  $\pm$  5,54; MD = 31,2; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 36,03; SD  $\pm$  5,24; MD = 35,15; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 42,07; SD  $\pm$  12,69; MD = 38,9; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t1 ( $z = -2,028$ ,  $p = .047^*$ ), t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



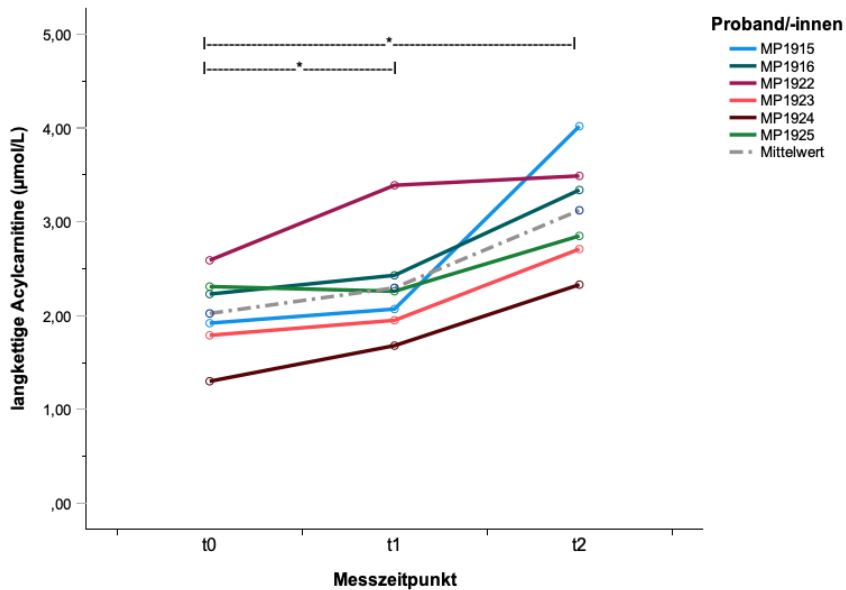
**Abbildung 86** Individuelle Verläufe der kurz-kettigen Acylcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

Individuelle Verläufe der kurz-kettigen Acylcarnitin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 4,01; SD  $\pm$  1,09; MD = 3,93; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 9,89; SD  $\pm$  1,27; MD = 9,47; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 17,08; SD  $\pm$  7,87; MD = 14,26; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t1 ( $z = -2,366$ ,  $p = .016^*$ ), t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )



**Abbildung 87** Individuelle Verläufe der mittellang-kettigen Acylcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm

Individuelle Verläufe der mittellang-kettigen Acylcarnitin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 0,17; SD  $\pm$  0,06; MD = 0,15; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 0,18; SD  $\pm$  0,06; MD = 0,2; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 0,24; SD  $\pm$  0,13; MD = 0,21; n = 6)



**Abbildung 88** Individuelle Verläufe der langkettige Acylcarnitin-Konzentration vor, nach zwölf Wochen und nach 24 Wochen Trainingsprogramm  
 Individuelle Verläufe der langkettigen Acylcarnitin-Konzentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 2,02; SD  $\pm$  0,45; MD = 2,08; n = 6), nach zwölf Wochen (MW = 2,3; SD  $\pm$  0,59; MD = 2,17; n = 6) und nach 24 Wochen Trainingsprogramm (MW = 3,12; SD  $\pm$  0,61; MD = 3,1; n = 6). Signifikante Konzentrationszunahme von t0 zu t1 ( $z = -2,197$ ,  $p = .031^*$ ), t0 zu t2 ( $z = -2,201$ ,  $p = .031^*$ )

### 3.4.2 Aminosäuren und Acylcarnitine als Prädiktiv-Marker: Korrelationen zwischen Aminosäure- und Acylcarnitin-Basalkonzentrationen und der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm

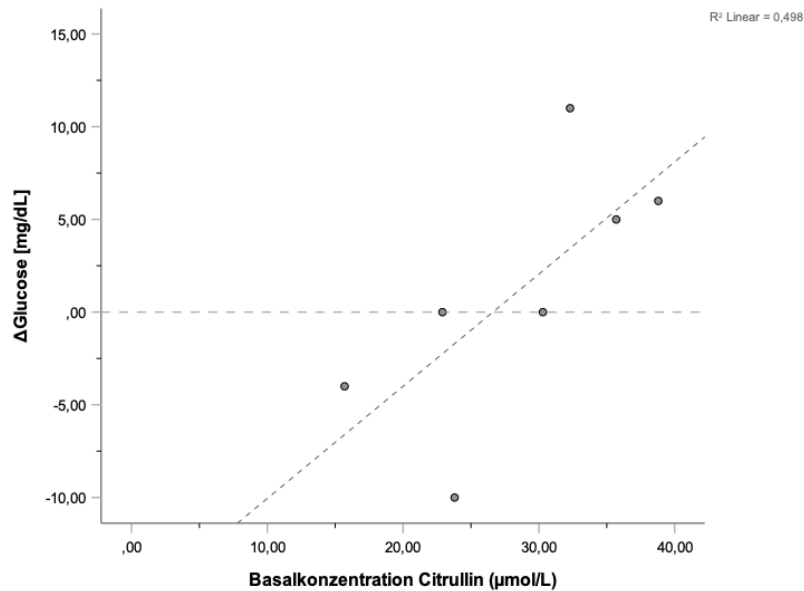
Anhand der Spearman-Korrelation wurden die Basalkonzentrationen der Aminosäuren und Acylcarnitine mit der Veränderung klinischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsprogramm korreliert (Tabelle 50).



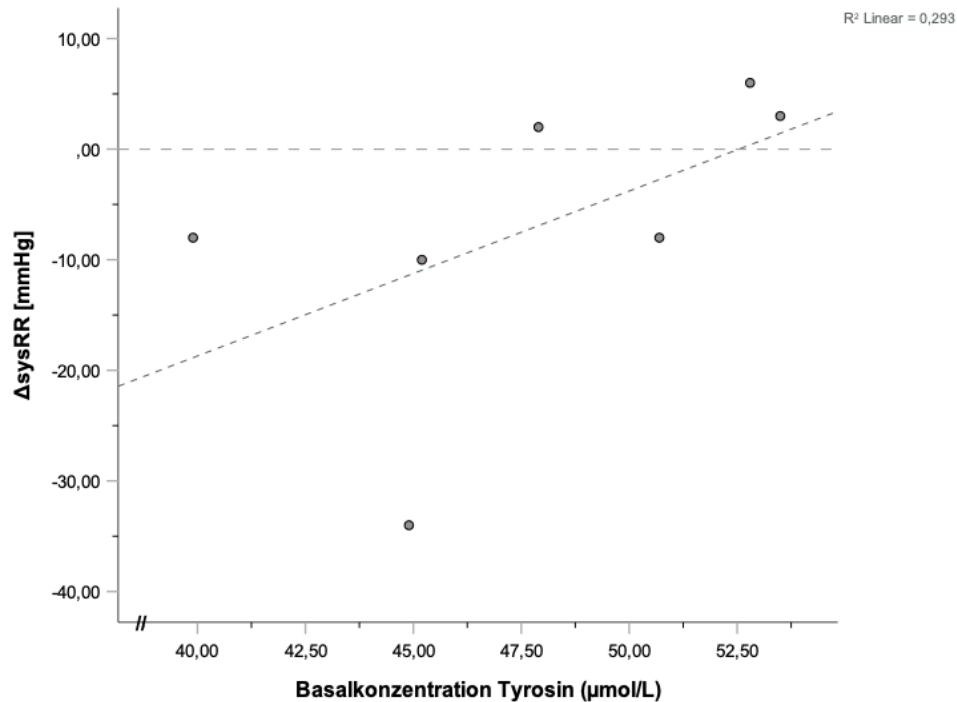
	ΔTriglyceride [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,018	0,270	-0,450	0,468	-0,198	0,126	-0,073	-0,245	0,000	0,209	0,018
		Sig. (2-seitig)	0,969	0,558	0,31	0,289	0,67	0,788	0,877	0,596	1	0,653	0,969
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	ΔLDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,679	-0,214	-0,143	-0,071	0,000	-0,250	0,180	0,234	0,607	0,342	0,321
		Sig. (2-seitig)	0,094	0,645	0,76	0,879	1	0,589	0,699	0,613	0,148	0,452	0,482
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	ΔHDL [mg/dL]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,144	-0,108	0,360	-0,018	0,559	-0,036	-0,018	0,027	0,324	-0,309	0,505
		Sig. (2-seitig)	0,758	0,818	0,427	0,969	0,192	0,939	0,969	0,954	0,478	0,5	0,248
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Herz-Kreislauf	ΔdiastRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	0,072	0,414	-0,360	0,577	0,342	0,198	-0,927**	-0,855*	-0,090	-0,191	-0,541
		Sig. (2-seitig)	0,878	0,355	0,427	0,175	0,452	0,67	0,003	0,014	0,848	0,682	0,21
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	ΔsysRR [mmHg]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,324	0,667	-0,036	0,757*	0,631	0,523	-0,873*	-0,964**	-0,450	-0,445	-0,396
		Sig. (2-seitig)	0,478	0,102	0,939	0,049	0,129	0,229	0,01	<,001	0,31	0,317	0,379
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
ΔHF in Ruhe [bpm]	Korrelationskoeffizient [ρ]	-0,074	-0,296	-0,111	-0,037	0,111	-0,296	0,187	0,112	0,408	-0,224	0,741	
	Sig. (2-seitig)	0,875	0,518	0,812	0,937	0,812	0,518	0,688	0,811	0,364	0,629	0,057	
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Für die Aminosäuren konnten im Vergleich zu den Acylcarnitinen nur vereinzelt Korrelationen mit klinischen Parametern identifiziert werden.

So korrelierte die Basalkonzentration von Citrullin signifikant positiv mit  $\Delta$ Nüchtern glukose (Abbildung 89) und die Basalkonzentration von Tyrosin signifikant positiv mit  $\Delta$ sysRR (Abbildung 90).



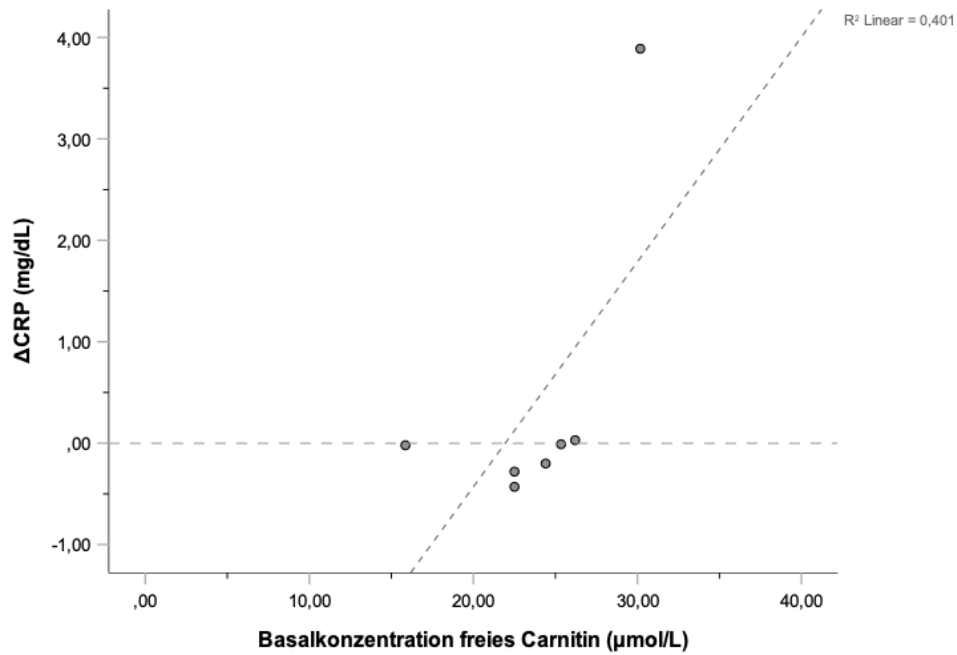
**Abbildung 89** Korrelation zwischen Basalkonzentration von Citrullin und der Veränderung der Nüchtern glukose-Konzentration  
Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Citrullin ( $\mu\text{mol/L}$ ) und der Veränderung der Nüchtern glukose-Konzentration ( $\text{mg/dL}$ ) nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,757$ ,  $p = 0,049^*$ ,  $n = 7$



**Abbildung 90** Korrelation zwischen Basalkonzentration von Tyrosin und der Veränderung des systolischen Blutdrucks

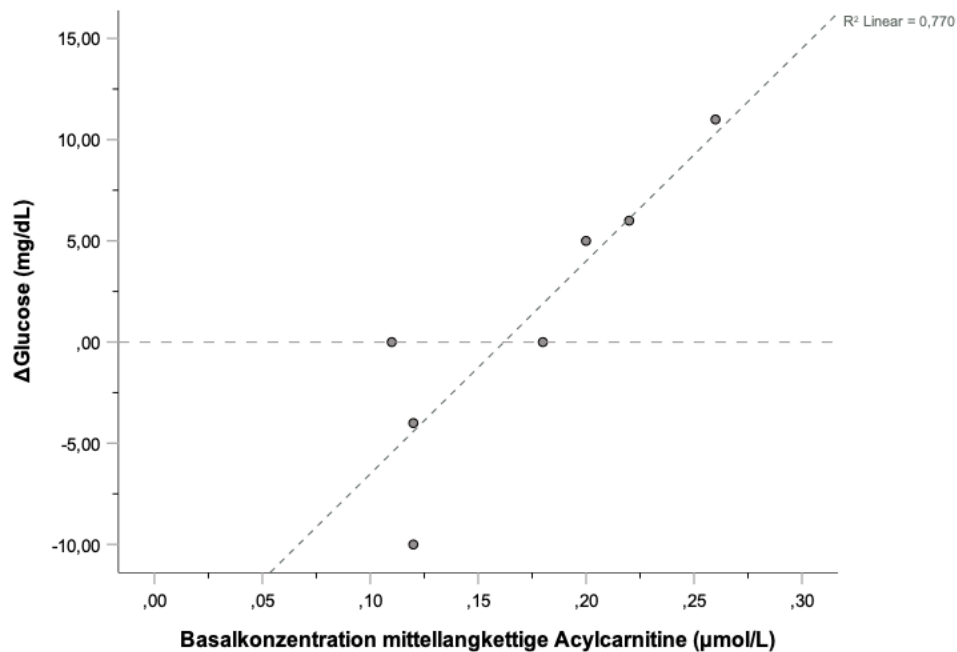
Korrelation zwischen der Basalkonzentration von Tyrosin ( $\mu\text{mol/L}$ ) und der Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) nach zwölf Wochen Trainingsintervention,  $r_s = 0,757$ ,  $p = 0,049^*$ ,  $n = 7$

Bei Betrachtung des Korrelationsverhaltens der Acylcarnitine fielen vor allem die gehäuften Korrelationen im Bereich der Entzündungs-, Diabetes-, Lipoprotein- und Fettstoffwechsel-Marker auf. So zeigte die Basalkonzentration des freien Carnitins eine signifikant positive Korrelation mit  $\Delta\text{CRP}$  (Abbildung 91); die kurz- und mittellangkettigen Acylcarnitine offenbarten signifikant positive Korrelationen mit  $\Delta\text{HbA1c}$ ,  $\Delta\text{Nüchtern glukose}$  (Abbildung 92) sowie  $\Delta\text{Cholesterin}$  (Abbildung 93).



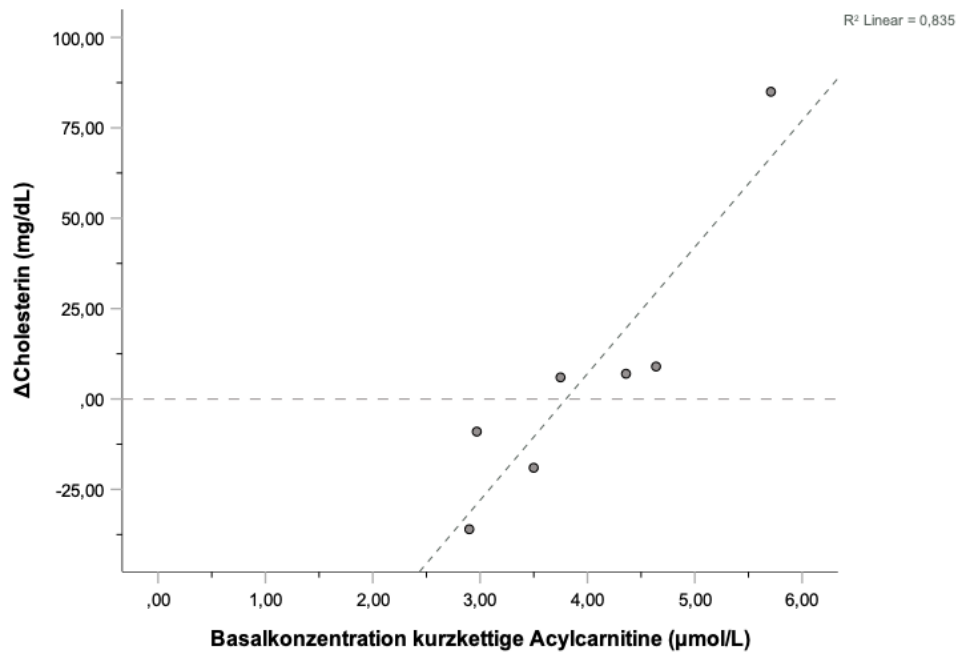
**Abbildung 91** Korrelation zwischen Basalkonzentration des freien Carnitins und der Veränderung der CRP-Konzentration

Korrelation zwischen der Basalkonzentration des freien Carnitins (µmol/L) und der Veränderung der CRP-Konzentration (mg/dL) nach zwölf Wochen Trainingsintervention ( $r_s = 0,775$ ,  $p = 0,04^{**}$ ,  $n = 7$ )



**Abbildung 92** Korrelation zwischen Basalkonzentration der mittellangkettigen Acylcarnitine und der Veränderung der Nüchternblutglukose-Konzentration

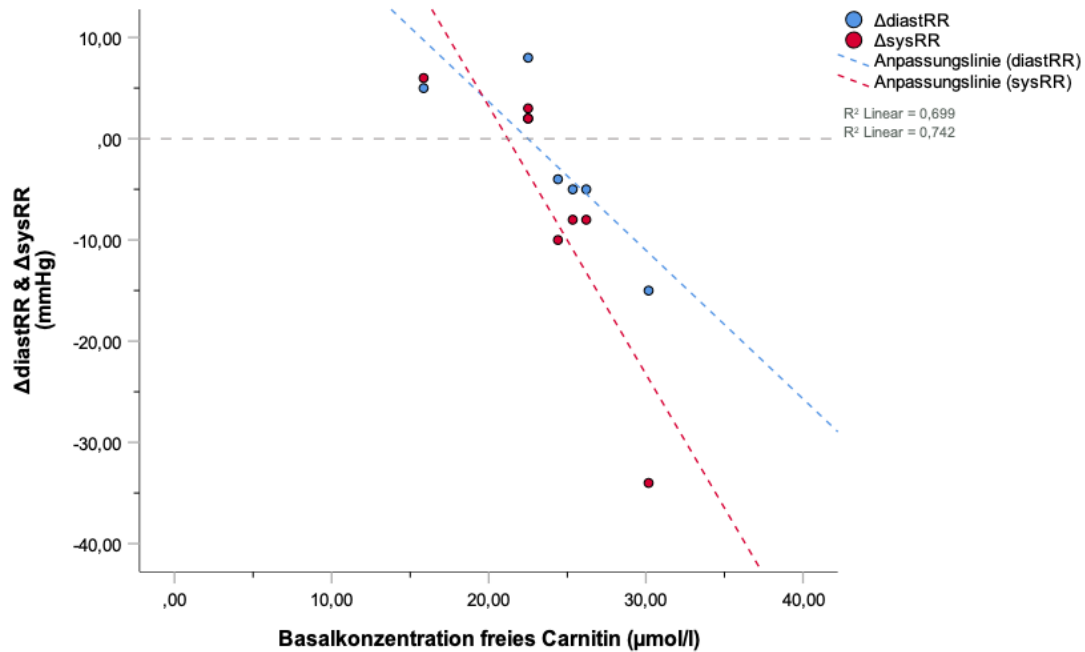
Korrelation zwischen der Basalkonzentration der mittellangkettigen Acylcarnitine (µmol/L) und der Veränderung der Nüchternblutglukose-Konzentration (ΔGlucose) nach zwölf Wochen Trainingsintervention ( $r_s = 0,836$ ,  $p = 0,019^*$ ,  $n = 7$ )



**Abbildung 93** Korrelation zwischen Basalkonzentration der kurzkettigen Acylcarnitine und der Veränderung der Cholesterin-Konzentration

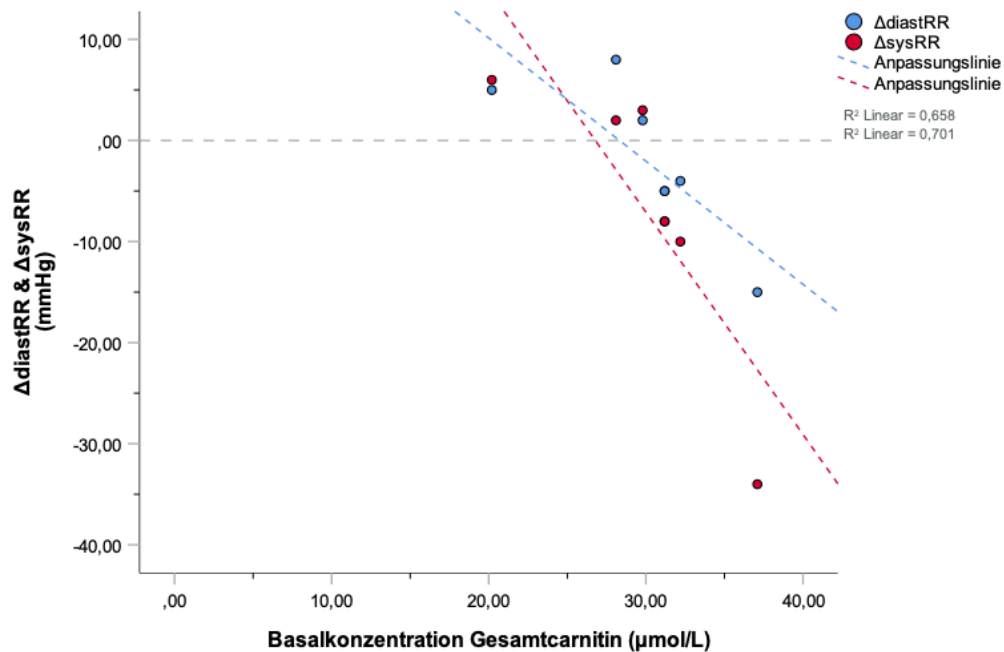
Korrelation zwischen der Basalkonzentration der kurzkettigen Acylcarnitine ( $\mu\text{mol/L}$ ) und der Veränderung der Cholesterinkonzentration ( $\text{mg/dL}$ ) nach zwölf Wochen Trainingsintervention ( $r_s = 0,964$ ,  $p = 0,001^{**}$ ,  $n = 7$ )

Weiterhin fiel auf, dass die Basalkonzentrationen des freien Carnitins sowie des Gesamtcarnitins signifikant negativ mit den Herz-Kreislauf-Parametern  $\Delta\text{diastRR}$  und  $\Delta\text{sysRR}$  korrelierten (Abbildung 94, Abbildung 95).



**Abbildung 94** Korrelation zwischen Basalkonzentration des freien Carnitins und der Veränderung des diastolischen Blutdrucks

Korrelation zwischen der Basalkonzentration des freien Carnitins ( $\mu\text{mol/L}$ ) und der Veränderung des systolischen ( $r_s = -0,873$ ,  $p = 0,01^*$ ,  $n = 7$ ) und diastolischen Blutdrucks ( $r_s = -0,927$ ,  $p = 0,003^{**}$ ,  $n = 7$ ) (mmHg) nach zwölf Wochen Trainingsintervention



**Abbildung 95** Korrelation zwischen Basalkonzentration des Gesamtcarnitins und der Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks

Korrelation zwischen der Basalkonzentration des Gesamtcarnitins ( $\mu\text{mol/L}$ ) und der Veränderung des systolischen ( $r_s = -0,964$ ,  $p = 0,01^*$ ,  $n = 7$ ) und diastolischen Blutdrucks ( $r_s = -0,855$ ,  $p = 0,01^*$ ,  $n = 7$ ) (mmHg) nach zwölf Wochen Trainingsintervention

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Basalkonzentrationen der Aminosäuren vor allem im Bereich der Sportparameter ( $\Delta\dot{V}O_{2max}$ ) vermehrt Korrelationstrends zeigten. Gleichwohl konnten keine eindeutigen Korrelationsgruppen ausgemacht werden. Die Acylcarnitine wiesen vor allem mit klinischen Parametern aus den Bereichen der Diabetes-, Entzündungs- und Herz-Kreislauf-Parameter Korrelationstrends auf.

### 3.4.3 Individuelle Verläufe der Aminosäure- und Acylcarnitin-Konzentrationen vor und nach sportlicher Belastung zum Zeitpunkt t2

Im Rahmen der *Follow-up*-Untersuchung zum Zeitpunkt t2, also 24 Wochen nach Studienbeginn, wurde den Proband/-innen nicht nur in Ruhe, sondern auch nach akuter Belastung Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen und auf Trockenblutkarten aufgetragen. Hierdurch konnten belastungsabhängige Konzentrationsunterschiede der Aminosäuren und Acylcarnitine ermittelt werden (Tabelle 51).

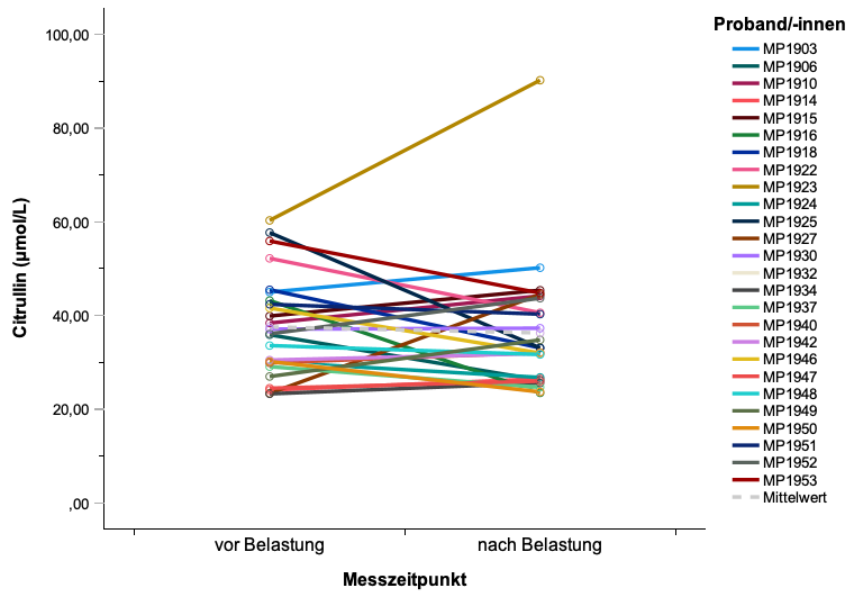
**Tabelle 51** Aminosäure- und Acylcarnitinkonzentrationen ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor und nach Belastung sowie Mobilisierung ( $\Delta$ ) der Aminosäuren und Acylcarnitine zum Messzeitpunkt t2  
 Prä Bel = Vor Belastung, Post Bel = nach Belastung Xle = Leucin/Isoleucin; kurze AC = kurzkettige Acylcarnitine; mittellange AC = mittellangkettige Acylcarnitine; lange AC = langkettige Acylcarnitine, Sig = Exakte 2-seitige Signifikanz ( $p < 0,05^*$ ;  $p < 0,01^{**}$ )

		t2	N	Min	Max	MD	MW	SD	Sig (p-Wert)
Amino- säuren	Citrullin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Prä Bel	26	23,3	60,3	36,00	37,20	10,76	
		Post Bel	26	23,5	90,2	32,60	36,03	13,70	
		$\Delta$	26	-24,6	29,9	-0,85	-1,17	11,40	
	Methionin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Prä Bel	26	5,3	32,1	8,70	11,89	6,73	
		Post Bel	26	5,1	31,0	9,20	12,57	7,13	
		$\Delta$	26	-5,3	8,3	0,00	0,67	3,20	
	Phenylalanin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Prä Bel	26	42,6	112,9	59,30	63,22	15,97	
		Post Bel	26	45,5	136,3	58,45	64,23	18,47	
		$\Delta$	26	-15,4	23,4	-0,30	1,00	9,67	
	Tyrosin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Prä Bel	26	38,9	137,2	62,90	65,99	20,07	
		Post Bel	26	37,6	117,8	64,85	69,34	18,76	
		$\Delta$	26	-19,4	37,5	0,75	3,35	11,32	
	Valin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Prä Bel	26	91,7	324,5	139,35	145,65	48,15	
		Post Bel	26	91,4	277,7	137,15	144,50	39,17	

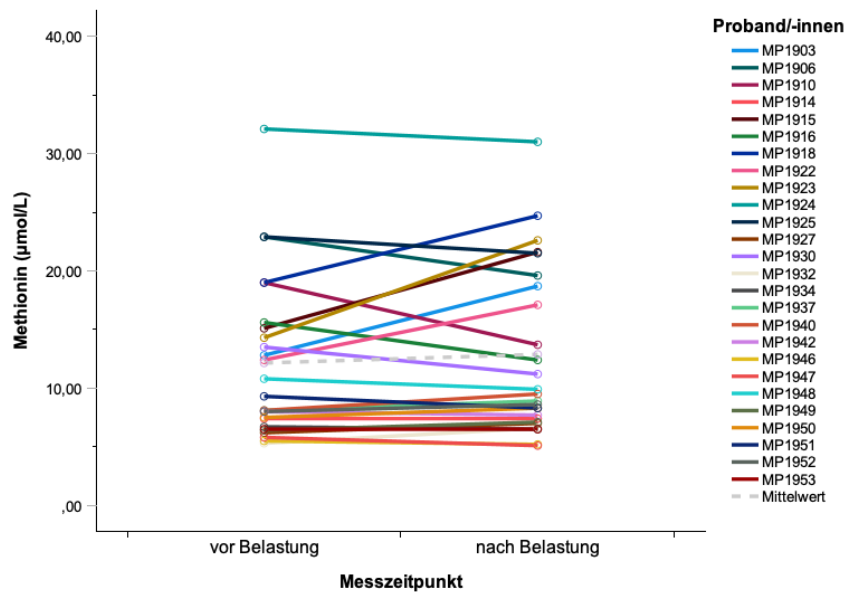
		Δ	26	-46,8	32,7	0,45	-1,14	18,37	.920
	Xle (μmol/L)	Prä Bel	26	101,8	389,1	161,00	175,87	72,28	
		Post Bel	26	100,0	320,3	155,85	171,62	58,62	
		Δ	26	-84,8	37,5	-2,80	-4,26	29,30	.745
Acyl-carnitine	Freies Carnitin (μmol/L)	Prä Bel	26	14,6	58,1	30,64	32,57	11,77	
		Post Bel	26	15,3	56,7	27,98	31,35	10,67	
		Δ	26	-13,8	4,9	-0,40	-1,22	4,76	.437
	Gesamtcarnitin (μmol/L)	Prä Bel	26	5,1	71,9	41,55	43,66	14,52	
		Post Bel	26	30,9	75,5	44,35	47,12	12,03	
		Δ	26	-12,4	52,8	3,20	3,46	11,35	.070
	Kurzketttige AC (μmol/L)	Prä Bel	26	2,6	32,8	8,12	10,16	7,29	
		Post Bel	26	3,6	35,0	10,55	12,36	7,06	
		Δ	26	-3,2	8,1	2,19	2,20	2,27	<.001**
	Mittellange AC (μmol/L)	Prä Bel	26	0,1	0,6	0,21	0,23	0,12	
		Post Bel	26	0,1	0,8	0,23	0,26	0,14	
		Δ	26	-0,1	0,2	0,03	0,03	0,06	.027*
	Langkettige AC (μmol/L)	Prä Bel	26	1,7	4,0	2,95	2,96	0,67	
		Post Bel	26	1,9	5,0	2,98	3,13	0,90	
		Δ	26	-0,9	1,7	0,15	0,17	0,54	.147

Um signifikante Unterschiede zwischen den Aminosäure- und Acylcarnitin-Konzentrationen vor und nach akuter körperlicher Belastung zu identifizieren, wurde der Wilcoxon-Test angewandt. So konnte festgestellt werden, dass sich körperliche Belastung signifikant auf die Konzentrationen kurzkettiger und mittellangkettiger Acylcarnitine auswirkte. Die Veränderung beider Metaboliten fiel indes insgesamt diskret aus mit einer Zunahme von 21 % (kurzkettige Acylcarnitine) und 13 % (mittellangkettige Acylcarnitine).

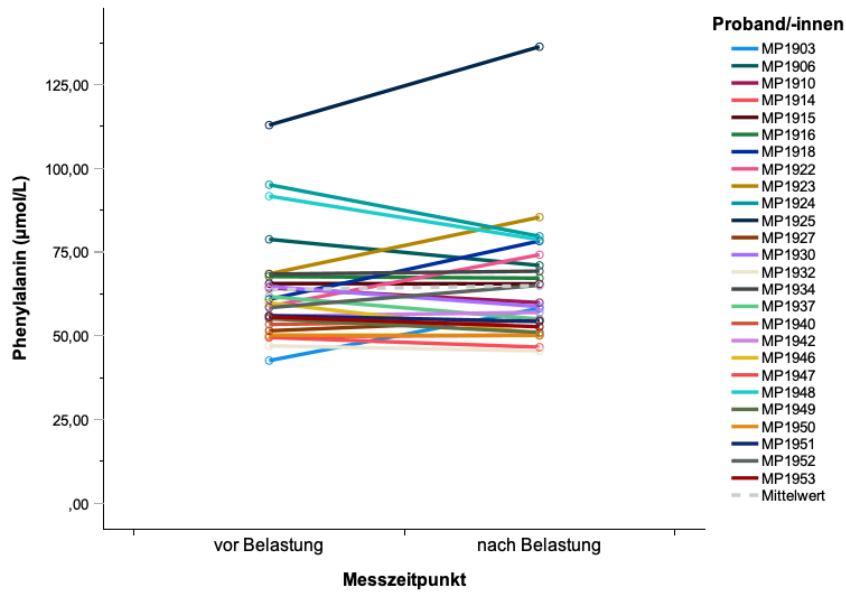
Insgesamt offenbarten die restlichen Aminosäuren und Acylcarnitine keine Veränderung der Konzentration im Blut nach akuter körperlicher Belastung. Obwohl die durchschnittlichen Veränderungen nach akuter Belastung überraschend gering ausfielen, ließen sich deutliche Konzentrationsunterschiede bei vereinzelt Proband/-innen beobachten, die potenziell zur Interpretation individueller Trainingsanpassungsreaktionen genutzt werden könnten.



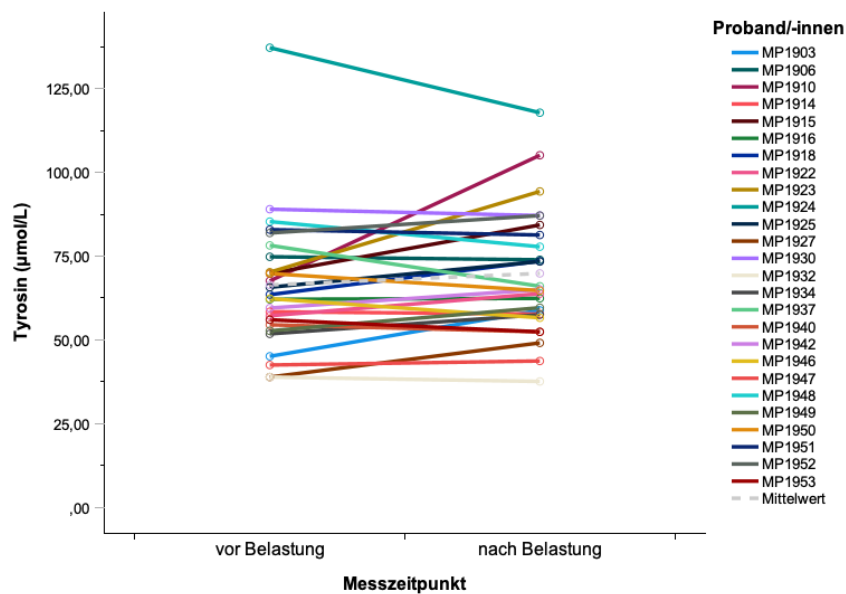
**Abbildung 96** Individuelle Citrullin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Citrullin-Konzentrationsverläufe ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 37,2; SD  $\pm$  10,76; MD = 36; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 36,03, SD  $\pm$  13,7; MD = 32,6, n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = -1,17; SD  $\pm$  11,4; MD = -0,85)



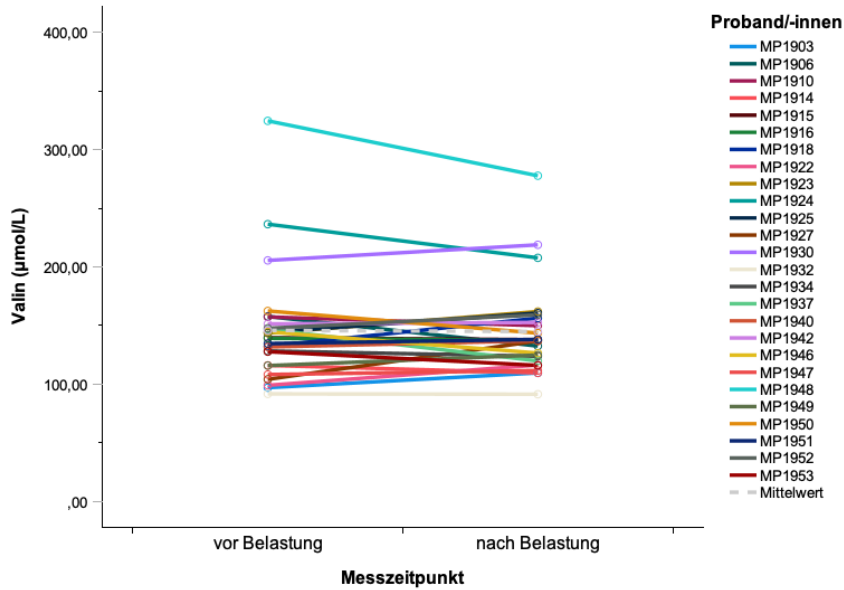
**Abbildung 97** Individuelle Methionin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Methionin-Konzentrationsverläufe ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 11,89; SD  $\pm$  6,73; MD = 8,7; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 12,57; SD  $\pm$  7,13; MD = 9,2; n = 26); gestrichelte Linie: durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 0,67; SD  $\pm$  3,2; MD = 0)



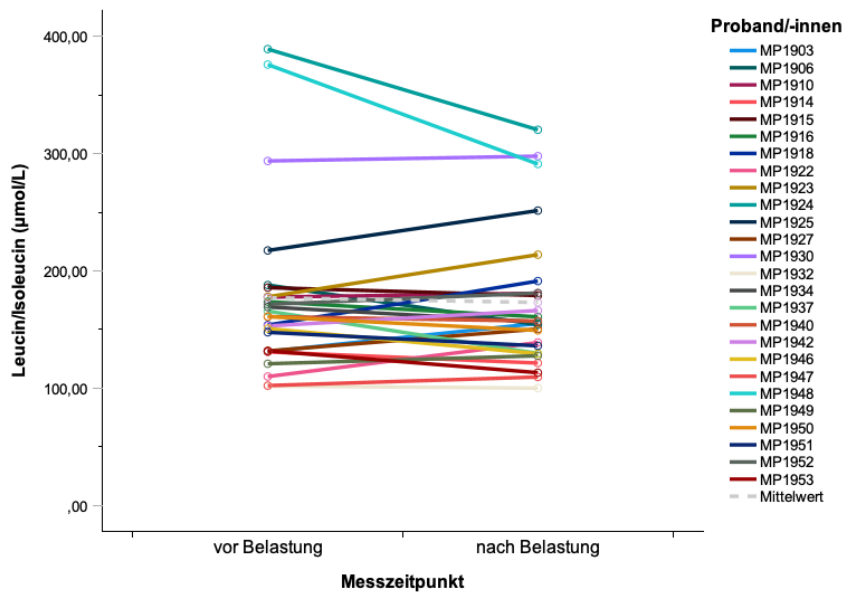
**Abbildung 98** Individuelle Phenylalanin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Phenylalanin-Konzentrationsverläufe ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 63,22; SD  $\pm$  15,97; MD = 59,3; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 64,23; SD  $\pm$  18,47; MD = 58,45; n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 1; SD  $\pm$  9,67; MD = -0,3)



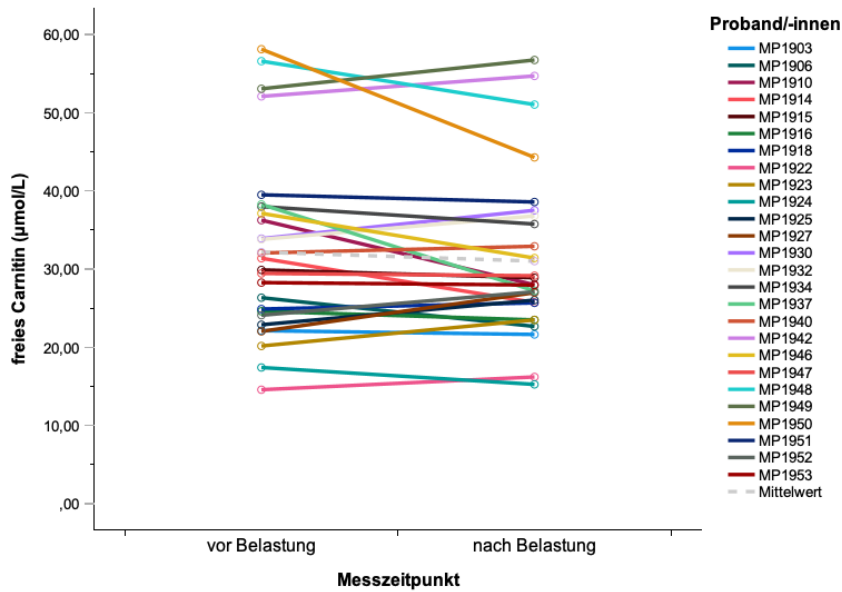
**Abbildung 99** Individuelle Tyrosin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Tyrosin-Konzentrationsverläufe ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 65,99; SD  $\pm$  20,07; MD = 62,9; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 69,34; SD  $\pm$  18,76; MD = 64,85, n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 3,35; SD  $\pm$  11,32; MD = 0,75)



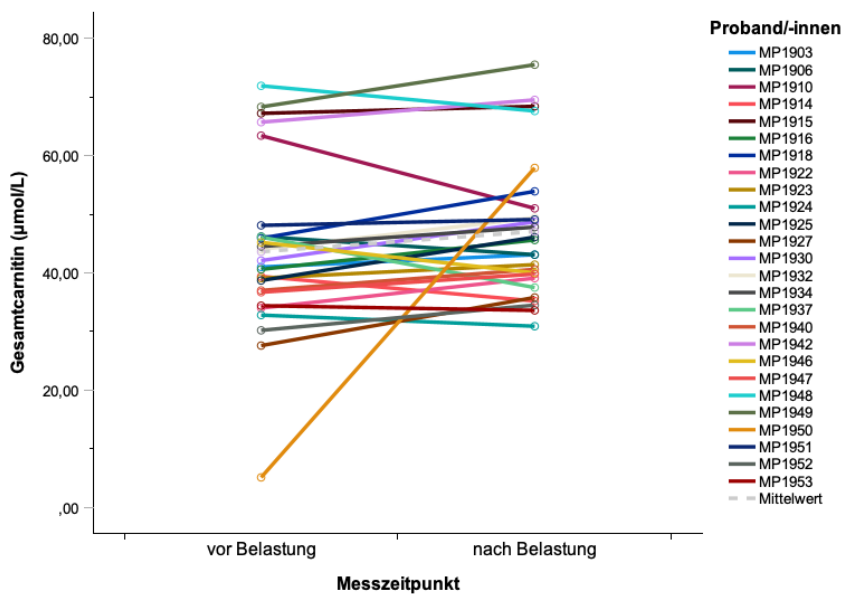
**Abbildung 100** Individuelle Valin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Valin-Konzentrationsverläufe (µmol/L) vor (MW = 145,65; SD ± 48,15; MD = 139,35; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 144,5; SD ± 39,17; MD = 137,15, n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = -1,14; SD ± 18,37; MD = 0,45)



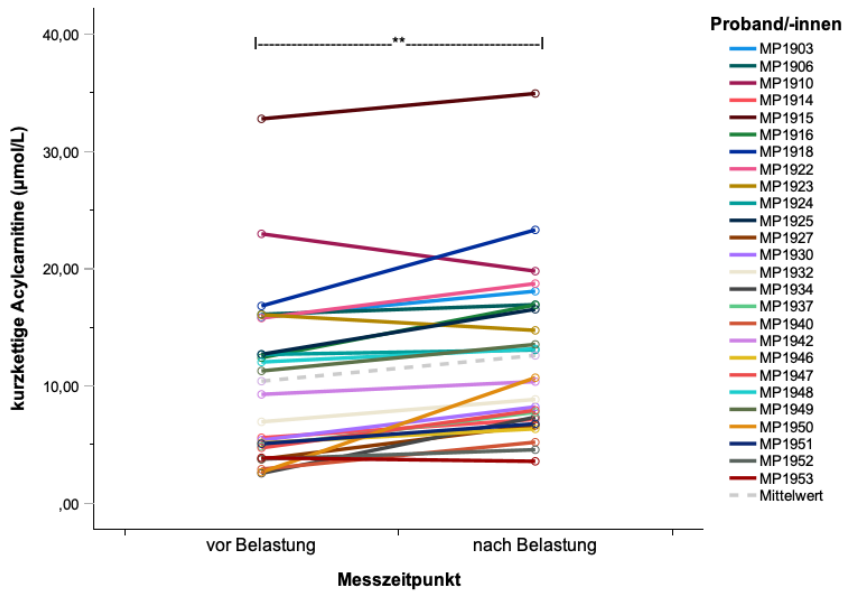
**Abbildung 101** Individuelle Leucin/Isoleucin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Leucin/Isoleucin-Konzentrationsverläufe (µmol/L) vor (MW = 175,87; SD ± 72,28; MD = 161; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 171,62; SD ± 58,62; MD = 155,85; n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = -4,26; SD ± 29,3; MD = -2,8)



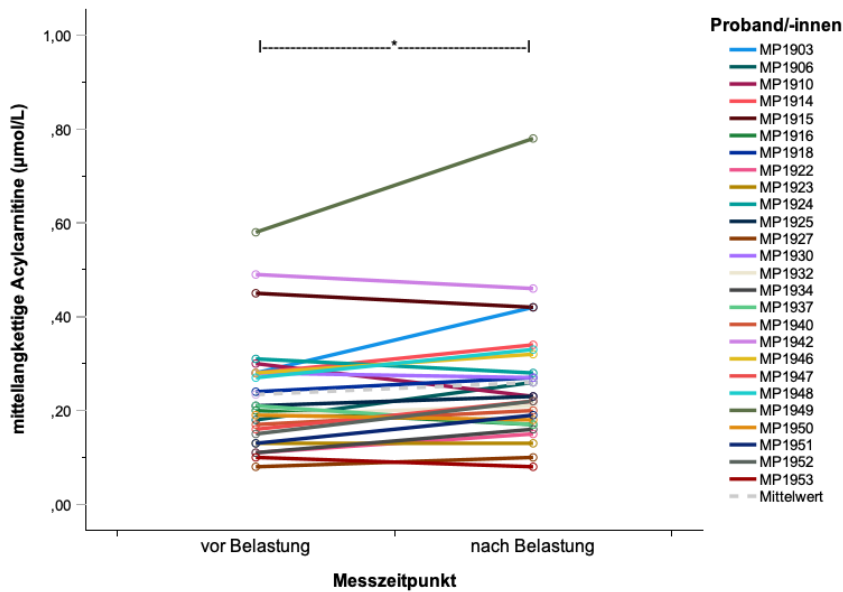
**Abbildung 102** Individuelle freie Carnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle freie Carnitin-Konzentrationsverläufe ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 32,57; SD  $\pm$  11,77; MD = 30,64; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 31,35; SD  $\pm$  10,67; MD = 27,98; n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = -1,22; SD  $\pm$  4,76; MD = -0,4)



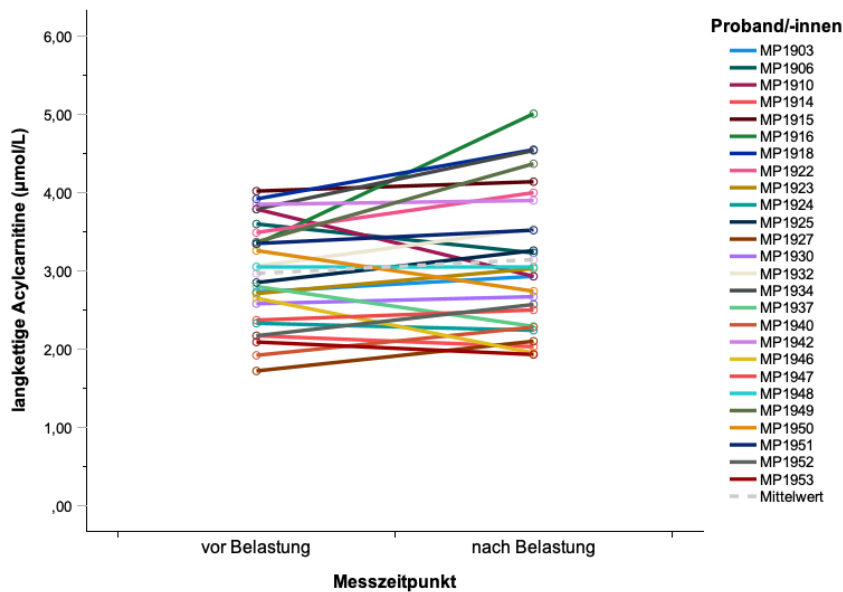
**Abbildung 103** Individuelle Gesamtcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Gesamtcarnitin-Konzentrationsverläufe ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 43,66; SD  $\pm$  14,52; MD = 41,55; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 47,12; SD  $\pm$  12,02; MD = 44,35; n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 3,46; SD  $\pm$  11,35; MD = 3,2)



**Abbildung 104** Individuelle kurzkettenige Acylcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Konzentrationsverläufe der kurzkettenigen Acylcarnitine ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 10,16; SD  $\pm$  7,29; MD = 8,12; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 12,36; SD  $\pm$  7,06; MD = 10,55; n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 2,2; SD  $\pm$  2,27; MD = 2,19); signifikanter Konzentrationsanstieg nach Belastung ( $z = -3,721$ ,  $p < .001^{**}$ )



**Abbildung 105** Individuelle mittellangkettenige Acylcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Konzentrationsverläufe der mittellangkettenigen Acylcarnitine ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 0,23; SD  $\pm$  0,12; MD = 0,21; n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 0,26; SD  $\pm$  0,14; MD = 0,23; n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 0,03; SD  $\pm$  0,06; MD = 0,03); signifikanter Konzentrationsanstieg nach Belastung ( $z = -2,199$ ,  $p = .027^*$ )



**Abbildung 106** Individuelle langkettige Acylcarnitin-Konzentrationsverläufe vor und nach akuter Belastung  
 Individuelle Konzentrationsverläufe der langkettigen Acylcarnitine ( $\mu\text{mol/L}$ ) vor (MW = 2,96; SD  $\pm$  0,67; MD = 2,95, n = 26) und nach akuter Belastung (MW = 3,13, SD  $\pm$  0,9; MD = 2,98, n = 26); durchschnittliche Konzentrationsveränderung (MW = 0,17; SD  $\pm$  0,54; MD = 0,15)

### 3.4.4 Korrelationen zwischen durch Sport beeinflussbare klinische Parameter und Aminosäure- und Acylcarnitin-Mobilisierung nach akuter körperlicher Belastung

Um der Frage nachzugehen, ob das Ausmaß der Aminosäure- und Acylcarnitin-Mobilisierung während akuter körperlicher Belastung mit sportrelevanten klinischen Parametern einhergeht, wurde mittels Spearman-Korrelation die Aminosäure- und Acylcarnitin-Mobilisierung nach akuter körperlicher Belastung mit der Veränderung verschiedener sport- und gewichtsassoziierter klinischer Parameter ( $\Delta\dot{V}O_{2\text{max}}$ ,  $\Delta\text{PPO}$  und  $\Delta\text{BMI}$ ) nach 24 Wochen Trainingsprogramm korreliert. Grundsätzlich wären Akutbelastungswerte zum Zeitpunkt t0 für dieses Projekt essenziell, jedoch entstand diese Projektidee erst zum Ende der *Multipill*-Pilotstudie, sodass entsprechende Akutdaten lediglich zum Zeitpunkt t2 erhoben werden konnten. Mithin dient die in diesem Kapitel dargestellte Analyse als ein exemplarischer und explorativer Ansatz, um den Zusammenhang zwischen Mobilisierung eines bestimmten Metaboliten mit dem Ansprechen auf Training zu überprüfen.

**Tabelle 52** Spearman-Korrelation zwischen der Aminosäure- und Acylcarnitin-Mobilisierung während akuter körperlicher Belastung ( $\Delta$ ) zum Zeitpunkt t2 und den erreichten  $\Delta\dot{V}O_{2max}$ - und  $\Delta PPO$ -Werten sowie der Änderung des BMI nach 24 Wochen Trainingsprogramm

\* $p < 0,05$ ,  $rel\dot{V}O_{2max}$  = relative Sauerstoffaufnahme pro Minute pro kg Körpergewicht, PPO = *Peak Power Output*, BMI = *Body-Mass-Index*, Cit = Citrullin, Met = Methionin, Phe = Phenylalanin, Tyr = Tyrosin, Val = Valin, Xle = Leucin/Isoleucin, C0 = freies Carnitin, Cx = Gesamtcarnitin, shortAC = kurzkettige Acylcarnitine, mediumAC = mittellangkettige Acylcarnitine, longAC = langkettige Acylcarnitine, n = 26

Δklinische Parameter im Zeitraum t0 bis t2		Statistik	Aminosäure-Mobilisation bei Belastung zum Zeitpunkt t2						Acylcarnitin-Mobilisation bei Belastung zum Zeitpunkt t2				
			Cit	Met	Phe	Tyr	Val	Xle	C0	Cx	short AC	med AC	long AC
Sport	$\Delta rel\dot{V}O_{2max}$ [mlO <sub>2</sub> /kg/min]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,047	0,012	-0,002	-0,034	0,014	-0,087	-0,079	-0,040	0,230	-0,170	0,124
		Sig. (2-seitig)	0,819	0,955	0,993	0,867	0,945	0,672	0,703	0,846	0,258	0,407	0,547
		n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Sport	$\Delta PPO$ [W/kg]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	0,024	-0,073	-0,170	-0,077	-0,121	-0,158	-0,001	-0,011	0,044	-0,480*	0,113
		Sig. (2-seitig)	0,910	0,735	0,427	0,719	0,573	0,460	0,997	0,960	0,838	0,018	0,599
		n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Gewicht	$\Delta BMI$ [kg/m <sup>2</sup> ]	Korrelationskoeffizient [ $\rho$ ]	-0,090	-0,324	-0,080	0,015	-0,169	-0,032	0,017	-0,028	-0,266	-0,124	-0,240
		Sig. (2-seitig)	0,663	0,107	0,699	0,941	0,409	0,875	0,935	0,893	0,188	0,545	0,238
		n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

Im Bereich der Aminosäuren konnte nur zwischen hoher Methionin-Mobilisierung und der BMI-Veränderung nach 24 Wochen Trainingsintervention ein leicht negativer Korrelationstrend beobachtet werden.

Im Bereich der Acylcarnitine konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen starker Mobilisierung mittellangkettiger Acylcarnitine und der PPO-Veränderung nach 24 Wochen Training belegt werden. Interessanterweise verhielten sich die Korrelationsmuster der kurz- und langkettigen Acylcarnitine genau gegensätzlich zu denjenigen der mittellangkettigen Acylcarnitinen. So konnten bei den kurz- und langkettigen Acylcarnitinen positive Korrelationstrends zwischen Acylcarnitin-Mobilisierung während akuter Belastung und Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  innerhalb von 24 Wochen Trainingsintervention beobachtet werden.

Es ist zu konstatieren, dass Aminosäuren und Acylcarnitine auch während akuter Belastung messbar mobilisiert werden und diese Mobilisierung vereinzelt mit der Veränderung von Trainingsparametern korreliert.

## 4 Diskussion

Sport und Bewegung im Alltag verbessern die Gesundheit und können bereits manifestierte Erkrankungen positiv beeinflussen [75-78]. Gleichwohl bewegt sich die deutsche Gesellschaft zu wenig, insbesondere ältere Menschen. Gleichzeitig erhöht sich die Prävalenz multimorbid erkrankter Menschen in einer immer älter

werdenden Population. Es ist daher von enormer Bedeutung, die Effekte von Sport auf multimorbide Patient/-innen zu erforschen und effiziente Trainingsprogramme für diese zu entwickeln.

Mit dieser Arbeit wird das Ziel verfolgt, erste Daten zu den Effekten eines standardisierten Trainingsprogramms auf verschiedene Biomarker bei multimorbiden Proband/-innen zu generieren. Solche Biomarker könnten es in Zukunft ermöglichen, individuelle Trainingsanpassungsreaktionen vorherzusagen und so Trainingsprogramme zu optimieren.

#### **4.1 miRs als Biomarker für Trainingseffekte**

##### **4.1.1 Methodische Aspekte**

Die Untersuchungen ergaben, dass sich miRs sehr gut und unkompliziert aus Plasmaproben isolieren und mittels qPCR nachweisen lassen. Hinsichtlich der praktischen Anwendbarkeit im klinisch-therapeutischen Alltag, z. B. vor einem Trainingsprogramm, ist es daher von Vorteil, dass lediglich eine Blutabnahme nötig wäre, um miRs als Biomarker nutzen zu können, und keine aufwendigeren sowie invasiveren Verfahren wie Muskelbiopsien zur Anwendung kommen müssten.

##### **4.1.2 miRs als Prädiktiv- und Monitoring-Marker im Kontext von Trainingsinterventionen**

Die sportliche Leistungsfähigkeit und die Anpassung an sportliche Aktivitäten sind komplexe Prozesse, die von einer Vielzahl genetischer und epigenetischer Faktoren beeinflusst werden [208]. In den vergangenen Jahren hat die Erforschung von miRs als relevante Regulatoren der Genexpression in verschiedenen physiologischen Prozessen, einschließlich Sport und körperlicher Aktivität, stark zugenommen. Diese kurzen RNA-Moleküle sind in der Lage, die Expression von Genen zu modulieren und könnten somit eine Schlüsselrolle bei der Anpassung an sportliche Belastungen spielen. So konnte in verschiedenen Studien bereits veranschaulicht werden, dass miR-Konzentrationen sich zum einen nach akuter und chronischer sportlicher Belastung verändern und zum anderen eine wesentliche Rolle bei der Trainingsanpassung, z. B. bei der

Regulation von Muskelmasse, -funktion, -regeneration und -anpassung, spielen [209].

Bislang fehlen allerdings Studien, in denen der Frage nachgegangen wird, ob sich miRs als Prädiktiv-Marker eignen, also inwieweit eine miR-Basalkonzentration vor Beginn eines Trainingsprogramms Aussagen über die individuelle Trainingsanpassung eines Probanden oder einer Probandin liefern kann. Dessen ungeachtet wurden in den meisten Studien, die sich dieses Themas annehmen, ausschließlich junge, trainierte Proband/-innen eingeschlossen, sodass sich die entsprechenden Ergebnisse kaum auf multimorbide Proband/-innen übertragen lassen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 13 verschiedene miRs aus Plasmaproben von 20 Proband/-innen untersucht. Dabei wurde einmal die Korrelation zwischen basalen miR-Konzentrationen und der Veränderung klinischer und physiologischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention evaluiert, also die prädiktive Aussagekraft dieser miRs. Weiterhin wurden mögliche Korrelationen zwischen der Konzentrationsveränderung der miRs und der Veränderung klinischer/physiologischer Parameter nach zwölf Wochen Trainingsintervention analysiert, um miRs als potenzielle *Monitoring*-Marker bei Trainingsinterventionen zu untersuchen. Es konnten gezeigt werden, dass sowohl basale miR-Konzentrationen als auch deren Veränderung während eines Trainingsprogramms mit der Veränderung von Trainingseffekten korrelieren können. Ferner wurden spezifische Korrelationsmuster für verschiedene Subgruppen von Proband/-innen beobachtet.

Allgemein fielen vor allem zwei miR-Gruppen auf, die nach ähnlichem Korrelationsmustern sortiert werden konnten. So korrelierten in der einen Gruppe (miRs -16-5p, -486-5p, -210-3p, -190a-5p und -103a-3p) hohe basale Konzentrationen überwiegend mit ‚günstigen‘ Trainingseffekten, beispielweise einer Steigerung der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPO sowie einer Senkung der CRP-, Fibrinogen- und Fettstoffwechsel-Marker-Konzentrationen. Dagegen wurden bei

den miRs der zweiten Gruppe (146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p und 126-3p) eher bei niedrigen basalen Konzentrationen ‚günstige‘ Trainingseffekte beobachtet, etwa eine Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPO sowie eine Abnahme von LDL, Cholesterin, systolischem und diastolischem Blutdruck und des BMIs.

Spezifische Korrelationsmuster für einzelne Subgruppen offenbarten sich vor allem bei der Kohorte mit Diabetes und erhöhtem Risiko für Diabetes. Es imponierte im Bereich der Diabetes- und Fettstoffwechselfparameter, die für diese Kohorte relevant sind, insbesondere miR-190a-5p durch ihr kohärentes Korrelationsmuster. Streese et al. (2022) untersuchten zirkulierende miRs als spezifisch krankheitsbezogene Biomarker. Es konnten 30 miRs analysiert werden, die sich signifikant zwischen den Gruppen gesund/aktiv, gesund/sich-wenig-bewegend und sich-wenig-bewegend mit kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden. So ging unter anderem eine erhöhte Konzentration von miR-190a-5p mit einem niedrigeren metabolischen Risikoprofil, günstiger makro- und mikrovaskulärer Gesundheit sowie höherer körperlicher Aktivität und kardiorespiratorischer Fitness einher [210]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde unter anderem die basale Konzentration der miRs gemessen. MiR-190a-5p wies dabei die niedrigste Konzentration von allen miRs auf. Es existieren bislang keine Referenzwerte oder standardisierte Konzentrationsbereiche für miRs. Allerdings spiegeln die Ergebnisse dieser Arbeit die Werte der Arbeit von Streese et al. (2022) wider, da die Proband/-innen-Kohorte der *MultiPill-Exercise* Pilotstudie multimorbide und zumindest zu Beginn der Studie keinen aktiven Lebensstil pflegten. Es wurden zudem die basalen Konzentrationen dieser miR mit den Trainingseffekten der Proband/-innen korreliert. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem bei der Kohorte mit Diabetes oder erhöhten Risikofaktoren für Diabetes Korrelationen zwischen hohen miR-190a-5p-Basalkonzentrationen mit der Senkung des HbA1c-Werts, der Nüchtern glukose sowie der Cholesterin-, Triglycerid- und LDL-Konzentration einhergingen. Gleichzeitig korrelierte eine hohe Basalkonzentration dieser miR diskret mit der Zunahme der HDL-Konzentration, was ebenfalls ein sportinduzierter,

wünschenswerter Effekt ist. Hohe basale Konzentrationen von miR-190a-5p bewirkten insgesamt tendenziell günstige Trainingseffekte, insbesondere bei den Kohorten mit Diabetes und erhöhtem Risiko für Diabetes, was dafürsprechen könnte, dass miR-190a-5p als prädiktiver Marker speziell für diese Gruppierung fungieren könnte.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls die Veränderung der miR-Konzentrationen während der zwölfwöchigen Trainingsintervention untersucht. Hierzu findet sich eine deutlich größere Menge an Literaturdaten. Baggish et al. (2011) analysierten beispielsweise mittels qPCR zirkulierende miRs im Plasma von zehn athletischen jungen Männern, die ein zwölfwöchiges Ruderprogramm absolvierten. Es konnten Anstiege der Konzentration unter anderem von miR-146a nach zwölf Wochen Trainingsintervention, insbesondere kurz nach der Trainingseinheit, gemessen werden [102]. Im Rahmen dieser Dissertation konnte ebenfalls ein signifikanter Konzentrationsanstieg von miR-146a nach zwölf Trainingswochen beobachtet werden. In Bezug auf miR-146a existieren bereits Hinweise darauf, dass diese Spezies im Rahmen antientzündlicher Prozesse und hypoxischer Anpassung eine Rolle spielen soll. Bei Korrelation der miR-146a-Konzentrationsveränderung in Antwort auf das Training mit der Veränderung klinischer Parameter imponierten vor allem bei der Gesamtheit aller Proband/-innen die Zusammenhänge mit einer Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und einer Abnahme des Entzündungsparameters IL6 und des Fettstoffwechselfparameters Triglycerid. Insbesondere bei der Kohorte mit erhöhter Multimorbidität fielen die ausgeprägten Korrelationen zwischen dem Konzentrationsanstieg von miR-146a und dem Anstieg der Sportparameter  $\dot{V}O_{2max}$  und PPO sowie auch der Abnahme der Entzündungsparameter IL6 und CRP auf. Diese Ergebnisse könnten dafürsprechen, dass miR-146a als potenzieller *Monitoring*-Marker eingesetzt werden könnte, vor allem bei Menschen mit starker Multimorbidität. Weitere Studien sind notwendig, um dieses Thema zu vertiefen.

Des Weiteren erwiesen sich insbesondere miR-16-5p und miR-486-5p durch ihre signifikante Konzentrationsabnahme nach zwölf Wochen Trainingsintervention

als interessant. Beide zeigten sehr ähnliche Korrelationsmuster. So korrelierten bei der Gesamtheit aller Proband/-innen die Konzentrationsabnahmen beider miRs mit einer Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und PPO.

Zhang et al. (2017) untersuchten 33 ältere übergewichtige Proband/-innen auf zirkulierende miRs im Plasma, die die Verbesserung der Gehgeschwindigkeit durch ein fünfmonatiges aerobes Lauftraining vorhersagen können. Von den untersuchten miRs nahm unter anderem die Konzentration von miR-16-5p nach fünf Monaten Training signifikant ab. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Dissertationsarbeit, da auch hier eine signifikante Abnahme der miR-16-5p-Konzentration nach zwölf Wochen Training gemessen werden konnte. Des Weiteren korrelierten in der Studie von Zhang et al. (2017) Basalwerte von miR-181a-5p und die prozentualen Veränderungen von miR-92a-3p negativ mit den Veränderungen der Gehgeschwindigkeit nach dem Training, was nochmals bestätigt, dass miRs interessante Kandidaten für sportrelevante Marker sein können. MiR-16-5p wies in der Studie von Zhang et al. (2017) hingegen keine solche Korrelation auf [211]. Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit konnte hingegen – insbesondere bei der Kohorte mit einem hohen Maß an Multimorbidität – ein ausgeprägter Trend hin zu einer positiven Korrelation zwischen Basalkonzentration dieser miR und der Veränderung der  $\dot{V}O_{2max}$  gesehen werden. Dessen ungeachtet konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen der Konzentrationsveränderung von miR-16-5p und der trainingsinduzierten Änderung der  $\dot{V}O_{2max}$  festgestellt werden, insbesondere bei der Kohorte mit Adipositas und der Kohorte mit ausgeprägter Multimorbidität. Auch miR-486-5p offenbarte dieses Korrelationsmuster und demonstrierte zusätzlich eine stark negative Korrelation zwischen Konzentrationsveränderung und PPO-Veränderung nach zwölf Trainingswochen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass sowohl miR-16-5p als auch miR-486-5p insbesondere für Gruppen mit Adipositas oder hoher Multimorbidität als *Monitoring*- sowie als Prädiktiv-Marker fungieren könnten, vor allem im Bereich der Anpassungsreaktionen auf physiologischer Ebene, spezifisch der Veränderung von  $\dot{V}O_{2max}$  und PPO.

Auch bei miR-210-3p konnten ähnliche Korrelationsmuster wie bei miR-16-5p und miR-486-5p belegt werden. Hier fiel vor allem bei der Diabeteskohorte und der Kohorte mit ausgeprägter Multimorbidität sowohl der positive Zusammenhang zwischen Konzentrationsabnahme und Abnahme der Fettstoffwechselfparameter Cholesterin und LDL als auch der Abnahme des HbA1c und der Entzündungsparameter IL6 und CRP auf. Die miR-210-3p-Konzentration sank zudem insgesamt über die zwölfwöchige Studie hinweg.

Naderi et al. (2019) untersuchten myokardiale miR-210-Konzentrationen im Zusammenhang mit Diabetes, kardialer Angiogenese und Sport am Rattenmodell. Sie konnten nachweisen, dass die Induktion von Diabetes bei den Ratten zu einer miR-210-Zunahme und einer Angiogenese-Abnahme führte. Dies konnte durch Bewegung der Ratten aufgehoben bzw. rückgängig gemacht werden [212]. Ein Vergleich mit der vorliegenden Studie ist lediglich bedingt möglich, da es um unterschiedliche Spezies ging und zirkulierende miRs untersucht wurden. Gleichwohl decken sich die Ergebnisse mit denjenigen der hier vorliegenden Dissertationsarbeit, die ergaben, dass zwölf Wochen Trainingsintervention bei einer multimorbiden Kohorte zu einer Abnahme der miR-210-Konzentration führte. Fasanaro et al. (2008) konnten feststellen, dass die Konzentration von miR-210 stetig anstieg, wenn Endothelzellen einer Hypoxie ausgesetzt sind [213]. Multimorbidität und insbesondere zu hohe Nüchtern glukosewerte können eine zelluläre Hypoxie bedingen [214]. Die folgende Schlussfolgerung benötigt mehr Hintergrund und eine breitere Überprüfung, jedoch könnten Multimorbidität und Hyperglykämie zu einer generell stärker ausgeprägten zellulären Hypoxie der Zellen im Vergleich zu gesunden jungen Proband/-innen führen. Trainingsinterventionen könnten eine bessere Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und folglich eine Abnahme der miR-210-Konzentration bewirken. Dabei ist allerdings zu beachten, dass der Abnahme der Konzentration dieser miR wahrscheinlich noch weitere Faktoren zugrunde liegen. Dennoch könnte dies ein interessanter Ansatz für eine weitere Studie sein, in der getestet werden könnte, ob miR-210 sich als *Monitoring*-Marker für Trainingseffekte bei multimorbiden Patient/-innen mit Diabetes oder prämonitorischen Diabetes eignen könnte.

Wenngleich nicht ausreichend geklärt ist, wie die Konzentration von miRs durch trainingsassoziierte Reize gesteuert werden kann, deuten die vorliegenden Ergebnisse insgesamt darauf hin, dass miRs als Prädiktiv- und *Monitoring*-Marker für die Trainingsanpassung bei multimorbiden Proband/-innen dienen könnten und dass ihre Konzentrationen sich krankheitsspezifisch verändern. Dies eröffnet potenziell neue Wege für die Planung personalisierter Trainingsprogramme und die effiziente Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit sowie des Gesundheitszustands dieser speziellen Zielgruppe.

## **4.2 Adipokine als Biomarker für Trainingseffekte**

### **4.2.1 Leptin**

Im Rahmen dieser Arbeit zu den Adipokinen Leptin, Adiponektin und Resistin konnte festgestellt werden, dass Leptin – ein von weißem Fettgewebe synthetisiertes Signalprotein – eine relevante Rolle als potenzieller individueller Trainings-Marker für adipöse und stark multimorbide Proband/-innen spielen könnte. Diese Erkenntnis basiert auf zwei verschiedenen Beobachtungen. Zunächst konnte ermittelt werden, dass Proband/-innen mit Adipositas die höchsten Leptin-Konzentrationen aller untersuchten Subgruppen aufwiesen. Darüber hinaus reduzierte sich die Leptin-Konzentration in dieser Gruppe signifikant über den Trainingsstudienverlauf. Dieses Phänomen wurde in anderen Subgruppen nicht in vergleichbarem Maße beobachtet, was auf eine besondere Relevanz von Leptin als Verlaufs-Marker für diese spezielle Gruppe hindeutet. In der Vergangenheit wurden Studien zu Sport und Leptin vor allem an jungen, sportlich fitten Proband/-innen durchgeführt. Zudem wurden in vielen Studien nur einmalige (Akut-)Belastungen und kein mehrwöchiges, regelmäßiges Training durchgeführt. So konnten Weltman et al. (2000) bei sieben gesunden jungen Männern nach einer 30-minütigen körperlichen Betätigung mit unterschiedlicher Intensität sowie unterschiedlichem Kalorienverbrauch weder während der Aktivität noch während der anschließenden Erholungsphase eine Veränderung der Leptin-Konzentration beobachten. Intensität und Dauer der

Übung schienen in dieser Zielgruppe nicht ausreichend zu sein, um eine Veränderung des Leptinspiegels zu bewirken [215, 216].

Torjman et al. (1999) untersuchten die Leptin-Konzentration nach 60 Minuten Laufbandtraining bei 50 % der  $\dot{V}O_{2max}$  bei sechs gesunden, untrainierten Männern. Die Studie ergab, dass das Training während einer vierstündigen Erholungsphase keine Auswirkungen auf die Leptin-Konzentrationen hatte, obwohl die Konzentrationen von Insulin und freien Fettsäure gesunken waren. Dies deutet darauf hin, dass Leptin möglicherweise unbeeinflusst von moderater Ausdaueraktivität bleibt [217]. In der hier vorliegenden Studie konnte indes gezeigt werden, dass Sport und seine Effekte längerfristig sowie definitiv den Leptin-Spiegel beeinflussen, insbesondere bei übergewichtigen und multimorbiden Patient/-innen. Dass der Leptinspiegel erst nach langwöchigem Training beeinflusst wird, deckt sich mit den Ergebnissen der Review-Studie von Bouassida et al. (2010), aus der hervorgeht, dass Leptin tatsächlich erst nach langfristiger Bewegung (mehr als 60 Minuten) sinkt, da langwieriges Training die Freisetzung freier Fettsäuren stimuliert [218]. In dieser Review-Studie wurden verschiedene Studien zu Leptin und langfristigem Training berücksichtigt. In allen vier Studien wurden trainierte junge Menschen als Proband/-innen eingeschlossen, was den Vergleich mit der hier vorliegenden Dissertationsarbeit einschränkt.

In der Gesamtheit gingen hohe basale Leptin-Konzentrationen mit einer weniger stark ausgeprägten  $\dot{V}O_{2max}$ -Zunahme während der Trainingsstudie und insgesamt mit einer schlechteren Trainingsanpassung einher. In den untersuchten Subgruppen fiel diese Korrelation zum Teil mehr oder weniger stark aus. So konnten vor allem bei der Subkohorte mit ausgeprägter Multimorbidität stärkere Korrelationen zwischen hohen basalen Leptin-Konzentrationen und einer weniger stark ausgeprägten  $\dot{V}O_{2max}$ -Zunahme gesehen werden. In der Kohorte mit Adipositas konnte hingegen keine starke Korrelation zwischen hohen basalen Leptin-Konzentrationen und einer schlechteren Trainingsanpassung beobachtet werden. Diese Ergebnisse könnten bedeuten, dass erhöhtes Leptin als ungünstiger prädiktiver Marker, insbesondere bei Proband/-innen mit ausgeprägter Multimorbidität, betrachtet werden könnte.

Die Erkenntnisse dieser Dissertationsarbeit stimmen folglich mit der bestehenden Literatur hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen hohem Körpergewicht und hohen Leptin-Konzentrationen [116, 117] sowie dahin gehend überein, dass Leptin sich durch Sport beeinflussen lässt, jedoch erst nach mehrwöchigem Training. Dessen ungeachtet ließ sich nachweisen, dass Leptin insbesondere für Menschen mit ausgeprägter Multimorbidität ein aussagekräftiger Trainings-Marker sein kann. Die hier ermittelten Ergebnisse sollten im weiteren Verlauf mit einer größeren Zahl an multimorbiden Proband/-innen verifiziert werden, um den Trend und die Aussagekraft dieser Schlussfolgerungen zu stärken. Die Integration von Leptin-Messungen in präventive und rehabilitative Sportprogramme könnte zudem in der Praxis dazu beitragen, die Trainingsanpassung dieser besonderen Zielgruppen besser zu verstehen und Trainingsprogramme für diese individualisierter zu planen.

#### **4.2.2 Resistin**

Resistin ist ein von überwiegend Makrophagen [219] und Adipozyten [135, 137] produziertes Peptidhormon und greift in die Insulin-induzierte Glukose-Aufnahme im Skelettmuskel ein [136]. Es spielt gleichsam eine Rolle bei der Entstehung arteriosklerotischer Komplikationen, endothelialer Dysfunktion sowie arterieller Entzündung [220]. Ferner existieren Zusammenhänge zwischen Resistinkonzentrationen und Adipositas sowie Insulinresistenz bei Typ-II-Diabetikern [221]. Hinsichtlich der potenziellen Rolle als Marker für Trainingsanpassung oder Anpassungen an Lebensstilinterventionen finden sich bereits Hinweise darauf, dass Resistin im Verhältnis zur Harnsäure-Ausscheidung über den Urin als prognostischer Faktor oder Biomarker fungieren könnte, wodurch die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Lifestyle-Intervention bei adipösen Jugendlichen vorhergesagt werden könnte. So konnten Zurita-Cruz et al. (2020) eine positive Korrelation zwischen dem Resistin-/Harnsäure-Index und einer BMI-Veränderung feststellen [222].

Hohe Resistin-Konzentrationen konnten in dieser Studie eher bei Proband/-innen mit Adipositas und weniger Grunderkrankungen beobachtet werden. Bei der Gesamtheit aller Proband/-innen konnten keine offensichtlichen Resistin-

Konzentrationsveränderungen während der Trainingsstudie belegt werden. Dies deckt sich mit Studien von Rezai et al. (2019). Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe zeigten – in Einklang mit den Daten dieser Arbeit –, dass ein achtwöchiges aerobes Training im Wasser oder an Land bei adipösen Frauen zu einem signifikanten Rückgang von Insulin, Nüchtern glukose, Insulinresistenz und Leptin führte, nicht aber von Resistin. [223].

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit konnten zudem – vor allem in der Kohorte mit erhöhter Multimorbidität, Adipositas und Hypertonie – Zusammenhänge zwischen hohen basalen Resistin-Konzentrationen und der Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPO sowie der Abnahme der Entzündungsparameter nachgewiesen werden. Gleichzeitig korrelierten hohe basale Resistin-Konzentrationen mit einer Insulin-Zunahme sowie einer HbA1c- und Fettstoffwechselfparameter-Abnahme. Eine hohe Resistin-Konzentration zu Beginn der Studie zeigte sich also vorwiegend bei multimorbiden Proband/-innen, aber auch bei allen anderen Kohorten als ein günstiger prädiktiver Marker. Dies deckt sich lediglich bedingt mit einer Studie von Marcelino-Rodriguez et al. (2017). Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen dem Resistin-Spiegel im Serum und körperlicher Aktivität in einer großen Stichprobe der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung zu untersuchen. Die Studie umfasste 6636 Erwachsene; analysiert wurden die Resistin-Konzentration, der HDL-Cholesterinspiegel und das Niveau körperlicher Aktivität. Die Ergebnisse veranschaulichten eine negative Korrelation zwischen der Resistin-Konzentration und dem HDL-Cholesterinspiegel sowie verschiedenen Messwerten für die körperliche Aktivität. Ein höheres Maß an körperlicher Aktivität wurde mit niedrigeren Resistin-Werten in Verbindung gebracht. Darüber hinaus wurden erhöhte Resistin-Konzentrationen auf bewegungs- und sportarmes Verhalten zurückgeführt. Die Studie legt nahe, dass Resistin als Indikator für körperliche Aktivität und deren potenziellen Nutzen bei der Vorbeugung chronischer Entzündungen und Herzerkrankungen dienen könnte [224]. Auch im Rahmen der vorliegenden Studie konnte eine negative Korrelation zwischen Resistin-Konzentration und HDL-Konzentration beobachtet werden. So gingen niedrige Resistin-Konzentrationen zu Beginn der Studie mit einer Zunahme der HDL-Konzentration einher. Hohe basale Resistin-

Konzentrationen waren indes auch mit einer signifikanten Verbesserung der  $\dot{V}O_{2max}$  und des PPO assoziiert, insbesondere bei der Kohorte mit Adipositas, Diabetes, Hypertonie und erhöhter Multimorbidität. Gleichzeitig korrelierten hohe Resistin-Konzentrationen zu Beginn der Studie mit dem Anstieg bzw. einer verringerten Abnahme des Blutdrucks – diastolisch sowie systolisch. Diese Ergebnisse widersprechen sich. Einerseits ergibt es Sinn, dass Resistin als ein Peptidhormon, das mit gefäßschädigenden Prozessen vergesellschaftet ist, in der hier vorliegenden Arbeit mit einer ungünstigen Entwicklung des Blutdrucks korreliert. Andererseits widerspricht dieser Befund den Daten zu eher ‚günstigen‘ Zusammenhängen zwischen hohen basalen Resistin-Konzentrationen und einer Verbesserung der Fitness im Sinne einer  $\dot{V}O_{2max}$ - und PPO-Steigerung. Die Rolle von Resistin im Zusammenhang mit Training und Sport bleibt daher weiterhin unklar und bedarf weiterführender Untersuchungen mit spezifisch ausgerichteten Studienmodellen und einer großen Zahl an Proband/-innen.

#### **4.2.3 Adiponektin**

Adiponektin, ein von Adipozyten (Fettzellen) produziertes Hormon [225], hat in den vergangenen Jahren vermehrt Aufmerksamkeit in der medizinischen Forschung gefunden. Es spielt eine relevante Rolle bei der Regulation des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität. Darüber hinaus hat Adiponektin antientzündliche sowie antiatherosklerotische Eigenschaften [226], was seine Rolle bei der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betont. Es wirkt auch auf den Fettstoffwechsel und trägt zur Reduktion von Fettmasse bei. So stellten Tsioufis et al. (2007) fest, dass Personen mit hohen CRP- und niedrigen Adiponektin-Spiegeln die höchste arterielle Gefäßrigidität aufwiesen, während diejenigen mit niedrigen CRP- und hohen Adiponektin-Spiegeln die niedrigsten zentralen Rigiditätswerte besaßen [225].

In einer wachsenden Anzahl von Studien wurde der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Adiponektin beleuchtet. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Sport und körperliche Bewegung den Spiegel von Adiponektin im Blut erhöhen können [227, 228]. Dieser Anstieg des Adiponektinspiegels kann zu einer verbesserten Insulinsensitivität beitragen und entzündliche Prozesse im

Körper hemmen [229]. Normale Adiponektin-Werte bei gesunden Proband/-innen liegen bei 5–20 µg/l [230]. Bei Proband/-innen mit Adipositas liegen diese Werte tendenziell stets unter 6 µg/l [231-234]. Niedrige Adiponektin-Spiegel gelten als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer sowie metabolischer Erkrankungen [235]. Des Weiteren gehen chronische Erkrankungen wie Diabetes Typ II [236], koronare Herzerkrankung [235] und Dyslipidämien [229] mit niedrigen Adiponektin-Spiegeln einher. Zu beachten ist, dass all diese Erkrankungen auch mit Adipositas assoziiert sind, die als Ursache für die erhöhten Adiponektin-Spiegel fungieren könnte.

In aktuellen Studien werden vielfältige Ergebnisse in Bezug auf den Zusammenhang zwischen sportlicher Betätigung und Adiponektin präsentiert. Einige Autor/-innen berichten von signifikanten Anstiegen des Adiponektinspiegels nach regelmäßiger sportlicher Aktivität, insbesondere bei aeroben Übungen wie Laufen, Schwimmen und Radfahren. Andere Forschungsarbeiten zeigten moderate Anstiege oder fanden keinen signifikanten Zusammenhang [229]. Vor allem die Kombination aus Sport und diätischen Maßnahmen kann die Adiponektin-Konzentration deutlich steigern [232].

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit konnte bei der Gesamtheit aller Proband/-innen eine diskrete, nichtsignifikante Abnahme der Adiponektin-Konzentration sowohl nach zwölf Wochen als auch nach 24 Wochen Training gemessen werden. Gleichwohl waren sehr variable individuelle Verläufe zu beobachten. So konnte bei Proband/-innen mit einem optimalen Studienverlauf, z. B. im Fall von MP1922, eine stetige Zunahme der Adiponektin-Konzentration ermittelt werden. Bei anderen Proband/-innen änderte sich die Adiponektin-Konzentration nur wenig oder nahm im Studienverlauf sogar ab.

Es ist von Bedeutung, zu beachten, dass die Korrelationsmuster zwischen der basalen Adiponektin-Konzentration und verschiedenen klinischen Parametern in den unterschiedlichen Proband/-innenkohorten komplex sind. So zeigte Adiponektin bei der Gesamtheit aller Proband/-innen lediglich diskrete Korrelationstrends mit Trainingseffekten. Bei der Kohorte mit Adipositas konnten unter anderem signifikante positive Korrelationen zwischen der Basalkonzentration von Adiponektin und der Veränderung der

Fettstoffwechselfparameter Cholesterin und LDL, aber auch HDL nachgewiesen werden. Hohe Adiponektin-Werte, die laut Studienlage mit einem günstigen kardiovaskulären und metabolischen Profil einhergehen, korrelierten folglich mit der Zunahme dieser Werte. Dies erscheint in vielerlei Hinsicht widersprüchlich, da Zunahmen von Cholesterin und LDL unerwünschte Effekte sind. Bei der Kohorte mit Hypertonie konnte dagegen ein diskreter Zusammenhang zwischen hohen basalen Adiponektin-Werten und einer Zunahme der  $\dot{V}O_{2max}$  gesehen werden. Dieser Zusammenhang wurde auch bei der Kohorte mit Arthrose beobachtet werden – hier sogar in einem stärkeren Ausmaß.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit spiegeln mithin die mannigfaltige und teils widersprüchliche Studienlage zu Adiponektin und Sport wider. Adipokin scheint ein guter Marker für kardiovaskuläre Ereignisse und die Entstehung von Diabetes zu sein, jedoch bleibt weiterhin fraglich, ob es als adäquater Marker für Trainingsanpassungseffekte dienen kann.

### **4.3 Arthrose-Marker als Biomarker für Trainingseffekte**

#### **4.3.1 COMP**

COMP (*Cartilage Oligomeric Matrix Protein*) ist ein im Serum messbares Protein, das bei Knorpelschäden oder -abbau erhöht sein kann, z. B. bei Menschen mit Arthrose [237]. Der Zusammenhang zwischen COMP und Sport sowie der Einfluss von Bewegung auf die COMP-Konzentration bei Arthrose-Patient/-innen ist von großem allgemeinen Interesse. Bislang überwiegen jedoch Studien mit gesunden jungen Proband/-innen, die vorwiegend die akute COMP-Veränderung untersuchen und nicht den Langzeiteffekt von Sport auf COMP bei Menschen mit Arthrose oder den Zusammenhang zwischen COMP und Trainingseffekten. Hay et al. (2023) konnten bei einer Gruppe von n = 39 >50-jährigen Proband/-innen einen Anstieg der COMP-Konzentration direkt nach akuter sportlicher Belastung messen. Im weiteren Verlauf über 60 min nach der sportlichen Intervention sanken die COMP-Werte unter ihren Ausgangswert. Dabei fiel der Konzentrationsanstieg bei *High-Impact*-Sportarten wie Laufen höher aus als bei *Low-Impact*-Sportarten wie Schwimmen. Des Weiteren korrelierten hohe COMP-

Werte mit einer einschlägigen Symptomatik, z. B. Knieschmerzen [97]. Cho et al. (2016) untersuchten 16 stark adipöse ältere Frauen, wobei die eine Hälfte über einen Zeitraum von acht Wochen an einer Trainingsintervention teilnahm. Es wurden COMP-Spiegel sowie oxidative DNA-Schäden in Lymphozyten untersucht. Während sich Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Körperfett, Taillenumfang und DNA-Schäden signifikant verringerten, konnten keine Unterschiede bezüglich der COMP-Serumwerte belegt werden. Die Schlussfolgerung hieraus lautete, dass Bewegung auch bei stark adipösen Proband/-innen keine Deformation oder Degradation des Knorpelgewebes zur Folge hat [238]. Im Rahmen der vorliegenden Abhandlung konnte bei der Gesamtheit aller Proband/-innen eine diskrete, nichtsignifikante COMP-Zunahme in den ersten zwölf Wochen Training, gefolgt von einer Abnahme der COMP-Konzentration nach weiteren zwölf Wochen Training, die unter den Ausgangswert fiel, nachgewiesen werden. Die Konzentrationsveränderung war indes stark abhängig von der untersuchten Subgruppe sowie individuell heterogen. So zeigten Proband/-innen mit diagnostizierter Arthrose insgesamt höhere basale COMP-Konzentrationen als Proband/-innen ohne Arthrose. Auch im Verlauf unterschieden sich die Subgruppen deutlich. So war bei Proband/-innen mit Arthrose eine stetige COMP-Abnahme zu beobachten, während Proband/-innen ohne oder mit Risiko für Arthrose zunächst einen Anstieg der COMP-Konzentration demonstrierten, gefolgt von einer Abnahme. Am Ende der Trainingsintervention wiesen Proband/-innen mit Arthrose und die Gruppe mit entsprechenden Risikofaktoren nahezu identische COMP-Konzentrationen auf. Diese Ergebnisse könnten dafürsprechen, dass Sport in gewissem Maße die Knorpelstruktur verändert, beispielsweise dahin gehend, dass sich der Knorpel bei langfristigem, regelmäßigem Training an dieses anpassen und es sogar für Menschen mit Arthrose zu einem Rückgang der Knorpeldegeneration kommen kann.

Allgemein korrelierte eine niedrige COMP-Konzentration zu Beginn der Studie sowohl bei allen Proband/-innen als auch bei der Subgruppe mit Arthrose diskret mit einer Abnahme des CRPs und umgekehrt. Bei der Kohorte mit Arthrose konnten negative Korrelationen zwischen basalen Konzentrationen von COMP

und der PPO-Leistung beobachtet werden. Hohe COMP-Konzentrationen zu Beginn der Studie gingen folglich tendenziell mit einer PPO-Abnahme und insgesamt mit einer ‚ungünstigeren‘ Trainingsanpassung einher. Dies könnte dem Aspekt geschuldet sein, dass Menschen mit erhöhtem COMP mehr Gelenkbeschwerden aufweisen [239] und deswegen Trainingsinterventionen möglicherweise nicht in der Intensität ausführen können wie Proband/-innen ohne Gelenkbeschwerden. Die Ergebnisse sprechen gleichsam dafür, dass COMP als Biomarker für Sporteffekte bei Arthrose-Patient/-innen interessant sein könnte.

#### **4.3.2 CTX-II**

C-Telopeptid des Typ-II-Kollagens (CTX-II) ist ein im Urin messbares Abbauprodukt des Hauptkollagentyps im Knorpel, das den Knorpelabbau widerspiegeln kann. Menschen, die an Arthrose leiden, weisen im Vergleich zu Menschen ohne Arthrose erhöhte CTX-II-Spiegel im Urin auf. Ellegaard et al. (2019) untersuchten sowohl CTX-II als auch COMP über ein viermonatiges Trainingsprogramm hinweg. Analysiert wurden zwei Gruppen, wobei eine Gruppe Sportarten wie Nordic Walking und Krafttraining anfänglich durch Übungsleiter/-innen betreut durchführte, während die andere Gruppe in Eigenregie zu Hause trainierte. Diese Gruppe wurde durch ausgebildete Physiotherapeut/-innen an die Übungen zu Hause herangeführt. Insgesamt wurden n = 39 >60-jährige Proband/-innen mit Hüftarthrose eingeschlossen. Die Ergebnisse ergaben, dass bei den Nordic-Walking- und Krafttraining-Gruppen CTX-II über die Trainingsstudie hinweg signifikant abnahm. Bei der Gruppe, die zu Hause trainierte, war dies nicht der Fall. Zudem konnte festgestellt werden, dass CTX-II mit dem Schweregrad der Arthrose zu Beginn der Studie korrelierte. So wiesen Proband/-innen mit schwerer Arthrose deutlich höhere CTX-II-Konzentrationen auf als Proband/-innen mit einer leichteren Form der Arthrose [152]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass CTX-II im Schnitt bei allen Proband/-innen von Zeitpunkt t0 zu t1 diskret zunahm. Im Verlauf zwischen t1 und t2 blieb CTX-II im Durchschnitt bei allen Proband/-innen stabil. Individuell und abhängig von den untersuchten Subgruppen gab es jedoch stark unterschiedliche Verläufe. So zeigten Proband/-innen mit Arthrose

oder erhöhtem Risiko für Arthrose ähnlich hohe CTX-II-Werte zu Beginn der Studie. Nach den ersten zwölf Wochen Training stiegen bei beiden Gruppen die Werte und fielen nach weiteren zwölf Wochen wieder ab – bei der Arthrose-Kohorte knapp über den Ausgangswert und bei der Gruppe mit erhöhtem Risiko für Arthrose unter den Ausgangswert. Proband/-innen ohne Arthrose offenbarten insgesamt basal die niedrigsten CTX-II-Konzentrationen, wiesen jedoch zwischen Zeitpunkt t1 und t2 eine starke Zunahme des CTX-II um fast das Doppelte auf. Im Zusammenhang mit Trainingseffekten korrelierte die Basalkonzentration von CTX-II bei der Gesamtheit aller Proband/-innen negativ mit der Veränderung von  $\dot{V}O_{2max}$  – eine Korrelation, die für COMP nicht zu beobachten war. Im Gegenzug dazu demonstrierte COMP eine negative Korrelation mit PPO. Die Korrelation zwischen CTX-II und  $\dot{V}O_{2max}$  war bei der Kohorte mit Arthrose am stärksten und hier auch signifikant. So korrelierten hier niedrige basale CTX-II-Konzentrationen mit einer hohen Steigerung der  $\dot{V}O_{2max}$ . Dieses Ergebnis spricht dafür, dass CTX-II ein gut geeigneter Biomarker für Sporteffekte, insbesondere Veränderungen der  $\dot{V}O_{2max}$ , sein könnte – speziell für Menschen mit Arthrose.

#### **4.4 Metabolitenmuster aus Aminosäuren, Carnitin und Acylcarnitine als Biomarker für Trainingseffekte**

##### **4.4.1 Aminosäuren**

Sport wirkt sich unter anderem auf das Aminosäure-Plasma-Profil aus [153], da der Aminosäure-Metabolismus in der Lage ist, sich an körperliche Aktivität anzupassen [154]. Dessen ungeachtet stimulieren hohe Plasmakonzentrationen von Aminosäuren die Proteinsynthese in den Muskeln und spielen eine relevante Rolle im Stoffwechsel [240]. Mithin sind Aminosäuren interessante Metaboliten, die als Biomarker im Zusammenhang mit körperlichem Training infrage kommen könnten. Bewegungstraining und Ernährung können die Plasmakonzentrationen von Aminosäuren beeinflussen. In einer Studie von Kamaura et al. (2010) wurden 54 Proband/-innen mit metabolischem Syndrom und 35 Proband/-innen ohne metabolisches Syndrom auf Plasma-Aminosäure-Profile untersucht. Beide

Gruppen nahmen an einem sechsmonatigen Programm zur Lebensstiloptimierung teil. Es konnte belegt werden, dass vor allem Leucin und Phenylalanin durch Bewegung und Ernährungsumstellung bei der Gruppe mit metabolischem Syndrom signifikant gesenkt werden konnten. Ferner konnten positive Korrelationen zwischen Aminosäure-Spiegeln von Valin, Leucin/Isoleucin, Tyrosin und Phenylalanin sowie klinischen Parametern wie BMI, Bauchumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck, Nüchtern glukose und LDL sowie negative Korrelationen mit HDL gesehen werden. Citrullin hingegen korrelierte weder mit klinischen Parametern noch veränderte sich die Konzentration während der Intervention signifikant [241]. Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde zunächst festgestellt, dass sich nach 24 Wochen Training die Konzentrationen aller untersuchten Aminosäuren (Citrullin, Methionin, Phenylalanin, Tyrosin, Valin und Leucin/Isoleucin) signifikant erhöhten. Dies deckt sich lediglich bedingt mit der Studie von Kamaura et al. (2010). Hier nahmen Leucin und Phenylalanin signifikant ab, während bei den Aminosäuren Valin, Tyrosin und Citrullin ebenfalls Konzentrationszunahmen gemessen werden konnten, die indes nicht signifikant waren. Diese Unterschiede könnten damit begründet werden, dass die Werte auf lediglich sieben Proband/-innen basieren, was eine zuverlässige Aussage erschwert. Darüber hinaus unterscheiden sich die Messmethoden der beiden Studien. So wurden bei Kamaura et al. (2010) Plasma-Spiegel bestimmt und bei der vorliegenden Studie Trockenblutkarten angewandt.

Es wurde zudem die Korrelationen zwischen basalen Aminosäure-Konzentrationen und Trainingseffekten nach zwölf Wochen analysiert. Hier fielen vor allem stark negative Korrelationen zwischen basalen Citrullin- sowie Valin-Konzentrationen und Veränderungen der  $\dot{V}O_{2max}$  auf. Wie auch von Kamaura et al. (2010) beschrieben, konnten mehrere positive Korrelationen zwischen Aminosäuren und systolischem Blutdruck sowie Nüchtern glukose gemessen werden. Signifikant fiel hier beispielsweise die Korrelation zwischen basaler Konzentration von Tyrosin und der Veränderung des systolischen Blutdrucks aus. Niedrige basale Konzentrationen der Aminosäuren gingen insgesamt mit

„günstigen“ Trainingseffekten wie einer  $\dot{V}O_{2\max}$ -Erhöhung und einer Blutdruck- sowie Nüchtern glukose-Senkung einher.

Andere Effekte ergaben sich in Bezug auf die Konzentrationsveränderungen nach akuter Belastung. In der vorliegenden Arbeit konnten im Mittel keine bzw. nur äußerst geringe Veränderungen der Aminosäure-Konzentrationen gemessen werden. Es wurden allerdings starke individuelle Schwankungen beobachtet. Dies könnte daran liegen, dass hochgradig multimorbide und daher sehr untrainierte Proband/-innen über weniger Muskelmasse verfügen und dadurch die Aminosäuremobilisation während sportlicher Betätigung schwächer ausfiel als bei etwas trainierteren Proband/-innen [242, 243]. Ein weiterer Grund für die schwache Aminosäure-Mobilisierung könnte sein, dass multimorbide Proband/-innen aufgrund ihrer Vorerkrankungen gar nicht erst in die maximale körperliche Auslastung kamen und z. B. die Spiroergometrie, die als Modell für eine Akutbelastung diente und während derer die entsprechenden Blutproben gewonnen wurden, früher abbrachen.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass Aminosäuren grundsätzlich interessante Biomarker für Trainingseffekte sein könnten, insbesondere als prädiktive Marker. Zudem eignet sich die Analyse mit Trockenblutkarten gut für Sportstudien aufgrund der unkomplizierten Handhabung, da keine venöse Blutentnahme notwendig ist.

#### **4.4.2 Carnitin und Acylcarnitine**

In mehreren Studien konnten bereits belegt werden, dass Menschen mit Adipositas, Insulinresistenz sowie nichtalkoholischer Fettleber andere Acylcarnitin-Profile aufweisen als gesunde Menschen [244, 245]. Im Zusammenhang mit körperlichem Training finden sich allerdings kaum Literaturdaten. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass Proband/-innen mit hohen Konzentrationen kurz-, mittellang- und langkettiger Acylcarnitine während der zwölf Wochen Trainingsintervention zu einer Nüchtern glukose- und HbA1c-Zunahme bzw. einer nur geringen Abnahme dieser Parameter neigten. Darüber hinaus offenbarten Proband/-innen mit hohen Konzentrationen kurzkettiger Acylcarnitine einen Cholesterin-Anstieg nach zwölf Wochen Trainingsintervention. Dies spricht dafür, dass hohe Acylcarnitin-Konzentrationen

prädiktiv ungünstige Biomarker für die Trainingsanpassung bei multimorbiden Proband/-innen sein könnten.

In einer breit angelegten Review-Studie von Carrard et al. (2022) wurden mehrere metabolische Marker in Bezug auf kardiorespiratorische Fitness untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass hohe Konzentrationen zirkulierender Acylcarnitine – unabhängig von deren Kohlenstoffketten-Länge – negativ mit kardiorespiratorischer Fitness assoziiert waren [246]. Hieraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass eine Anhäufung zirkulierender Acylcarnitine auf eine unzureichende mitochondriale Fettsäureoxidation und damit eingeschränkte metabolische Gesundheit hinweisen kann [173]. Umgekehrt waren Acylcarnitine, die im Muskelgewebe gemessen wurden, positiv mit kardiovaskulärer Fitness assoziiert, was auf eine verbesserte Fettsäureoxidation bei höherem Fitnessniveau hinweisen kann [247]. Dies deckt sich mit Studien, die zeigen konnten, dass Sport die mitochondriale Fettsäureoxidation der Muskeln verbessert [248]. In der hier vorliegenden Studie wurde der Effekt von langfristigem Training und akuter Trainingsbelastung auf die Carnitin- und Acylcarnitinspiegel untersucht. Es konnte ermittelt werden, dass sich regelmäßige Bewegung signifikant auf die Konzentrationen des Gesamtcarnitins sowie der kurz- und langkettigen Acylcarnitine auswirkt. Bei allen drei Metaboliten konnte ein signifikanter Anstieg der Konzentration im Verlauf des Trainingsprogramms belegt werden. Bei den Korrelationsanalysen zwischen Basalkonzentrationen des Carnitins und der Acylcarnitine sowie Trainingseffekten fielen vor allem stark negative Korrelationen zwischen freiem Carnitin und Gesamtcarnitin mit der Veränderung des Blutdrucks auf – systolisch sowie diastolisch. Niedrige Carnitin-Spiegel zu Beginn der Studie gingen also mit einem Anstieg oder einem verminderten Abfall des diastolischen und systolischen Blutdrucks einher und vice versa. Im Bereich der Sportparameter  $\dot{V}O_{2max}$  und PPO konnten keine aussagekräftigen Korrelationen festgestellt werden. Wiederum ist hier jedoch die geringe Proband/-innen Anzahl (n = 7) zu erwähnen. Dies macht Ergebnisse in der Regel weniger aussagekräftig und es bedarf weiterer Untersuchungen mit höheren Proband/-innenzahlen.

Es wurde ebenfalls der Effekt von akuter sportlicher Belastung auf Acylcarnitin-Profile und der Zusammenhang zwischen Acylcarnitin-Mobilisierung und Trainingseffekten untersucht. So ließ sich konstatieren, dass vor allem kurzkettige und mittellangkettige Acylcarnitine in Antwort auf eine akute Belastung signifikant zunahmen. Dies deckt sich mit einer Studie von Lehmann et al. (2010), in der Blutplasma von gesunden Proband/-innen, die an zwei unabhängigen Laufstudien unter moderaten, hauptsächlich aeroben Bedingungen teilnahmen, auf Acylcarnitine untersucht wurden. Dabei ergab sich, dass unmittelbar nach einem 60-minütigen Lauf ein deutlicher Anstieg mittel- und langkettiger Acylcarnitine gemessen werden konnte. Diese Beobachtung wurde so erklärt, dass Acylcarnitine als Zwischenprodukt der partiellen  $\beta$ -Oxidation freigesetzt werden [249].

Des Weiteren konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen Mobilisierung mittellangkettiger Acylcarnitine und der Veränderung des PPO nach 24 Wochen Trainingsintervention beobachtet werden. Eine starke Acylcarnitin-Mobilisierung ging dementsprechend mit einer weniger stark ausgeprägten Zunahme des PPO nach 24 Wochen Training einher. Gleichzeitig zeigten sich diskret positive Korrelationstrends zwischen der Mobilisierung kurzkettiger Acylcarnitine und der  $\dot{V}O_{2max}$ -Veränderung nach 24 Wochen Trainingsintervention. Dieser Korrelationstrend konnte ebenfalls in Bezug auf die Mobilisierung langkettiger Acylcarnitine beobachtet werden.

Die Ergebnisse sprechen somit dafür, dass Acylcarnitin-Profile durch längerfristige sowie akute sportliche Betätigung beeinflusst werden können. Gleichwohl scheinen Acylcarnitine lediglich bedingt eine prädiktive Aussagekraft zu Trainingseffekten zu besitzen. Die Daten dieser Arbeit sprechen eher für eine ungünstige prädiktive Kraft hoher Acylcarnitinkonzentrationen in Bezug auf prospektiv zu erwartende Trainingseffekte. Dennoch sollten mögliche Zusammenhänge nochmals im Rahmen größer angelegter Studien mit mehr Proband/-innen überprüft werden.

#### 4.5 Limitationen der Studie

Eine hohe Zahl an Proband/-innen gestaltet Studienergebnisse verlässlicher und repräsentativer. Von den 39 in die *MultiPill-Exercise*-Pilotstudie eingeschlossenen Proband/-innen konnten für die meisten Subanalysen dieser Arbeit nur 20 Proband/-innen analysiert werden, da hierfür unter anderem die Messwerte des t1-Zeitpunkts ausschlaggebend waren. Bei der zweiten Welle der eingeschlossenen Proband/-innen brach kurz vor dem Zeitpunkt t1 die Covid-19-Pandemie aus. Daraus resultierte, dass die Proband/-innen nicht für Blutabnahmen sowie Spiroergometrien in die Sportmedizin kommen konnten, was die Aussagekraft der Daten schmälert.

#### 4.6 Ausblick für weitere Studien

Die vorliegende explorative Doktorarbeit konnte präliminäre Erkenntnisse zur Identifizierung potenzieller Biomarker für Trainingseffekte bei multimorbiden Proband/-innen liefern. Die Ergebnisse deuten an, dass miRs, Adipokine, Acylcarnitine, Aminosäuren und Arthrose-Marker als vielversprechende Kandidaten für die Erfassung und Bewertung von Trainingseffekten dienen könnten. In Hinblick auf zukünftige Forschungsarbeiten bieten sich verschiedene Möglichkeiten, um diese Hypothesen zu testen:

1. **Validierung und erweiterte Analyse der Biomarker:** Eine umfassende Validierung der in dieser Arbeit identifizierten Biomarker ist von entscheidender Bedeutung. Zukünftige Studien könnten größere Proband/-innengruppen einschließen und die Biomarker auf ihre Empfindlichkeit und Spezifität hin überprüfen, um sicherzustellen, dass sie als zuverlässige Indikatoren für Trainingseffekte bei multimorbiden Personen dienen.
2. **Longitudinale Studien:** Langfristige, longitudinale Studien könnten die Dynamik der Biomarker im Verlauf von Trainingsprogrammen bei multimorbiden Patient/-innen genauer erfassen. Dies würde es ermöglichen, Veränderungen im Laufe der Zeit zu verfolgen und die Langzeitauswirkungen des Trainings auf diese Biomarker zu untersuchen.
3. **Molekulare Mechanismen:** Weitere Studien könnten sich auf die Untersuchung der molekularen Mechanismen konzentrieren, die

veränderten Konzentrationsmustern dieser Biomarker zugrunde liegen. Welche Prozesse im Körper werden durch das Training beeinflusst, und wie spiegeln sich diese Veränderungen in den Biomarkern wider?

4. **Personalisierte Medizin:** Eine innovative Richtung für zukünftige Forschung besteht darin, personalisierte Trainingsansätze für multimorbide Patient/-innen zu entwickeln. Individuelle Unterschiede in der Reaktion auf das Training könnten anhand der Biomarker berücksichtigt werden, um maßgeschneiderte Trainingspläne zu erstellen.
5. **Klinische Anwendung:** Es ist relevant, zu erforschen, wie die identifizierten Biomarker in der klinischen Praxis genutzt werden können. Können sie zur Verbesserung der Therapie und des Managements multimorbider Patient/-innen beitragen? Wie können sie in die klinische Routine integriert werden?
6. **Multidisziplinäre Ansätze:** Die Zusammenarbeit mit verschiedenen Fachrichtungen wie Sportmedizin, Rheumatologie, Endokrinologie und Genetik kann dazu beitragen, ein umfassendes Verständnis der komplexen Zusammenhänge zwischen Trainingseffekten und Biomarkern bei multimorbiden Patient/-innen zu entwickeln.

Insgesamt bietet die Untersuchung von Biomarkern für Trainingseffekte bei multimorbiden Proband/-innen ein zukunftsweisendes und klinisch hochrelevantes Forschungsfeld mit hohem Potenzial für die Verbesserung der Gesundheitsversorgung. Zukünftige Studien in diesem Bereich werden dazu beitragen, maßgeschneiderte Ansätze für das Training und die Betreuung multimorbider Patient/-innen zu entwickeln und die Lebensqualität dieser Patient/-innengruppe zu steigern.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Ziel dieser Arbeit war es, relevante systemisch metabolische, inflammatorische und arthrosespezifische Biomarker sowie zirkulierende miR-Muster zu definieren und zu verifizieren, die sich bei multimorbiden Patient/-innen verändern, die ein standardisiertes Trainingsprogramm durchlaufen.

**Proband/-innen:** Es wurden 20 Proband/-innen der ersten Welle und 15 Proband/-innen der zweiten Welle der *MultiPill-Exercise*-Pilotstudie der Sportmedizin Tübingen und der AOK Baden-Württemberg eingeschlossen. Die Proband/-innen mussten zum Einschluss in die Studie ein multimorbides Profil aufweisen. Es wurden zu drei Zeitpunkten ( $t_0$  = zu Studienbeginn, *baseline*,  $t_1$  = zwölf Wochen nach Trainingsbeginn, *follow-up 1*,  $t_2$  = 24 Wochen nach Trainingsbeginn, *follow-up 2*) Blut- und Urinproben abgenommen und auf verschiedene miRs, Adipokine, Arthrose-Marker und Acylcarnitine analysiert.

**Methoden:** Für die miR-Analysen wurde zunächst durch das GenXpro-Labor in Frankfurt aus zwölf Plasmaproben von sechs Proband/-innen zwölf RNA-Seq-miR-Profile analysiert. Anschließend wurden die ausgewählten miRs mittels RT-qPCR untersucht. Die Parameter Adiponektin, Resistin und Leptin sowie COMP und CTX-II wurden durch das Labor des Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts (NMI) aus Aliquots der Serum- und Urinproben analysiert. Die Aminosäure- und Acylcarnitin-Profile wurden durch das Screeninglabor Hannover mittels Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie analysiert. Ferner wurden anhand der EDTA-, Serum-, Li-Heparinat-, Citrat- und NaF-Proben weitere klinische Parameter im Rahmen eines klassischen erweiterten Laborbefunds durch das Zentrallabor Tübingen erhoben. Die basalen Biomarker-Konzentrationen und die Veränderung der klinischen Parameter wurden mittels Korrelations- und Wilcoxon-Tests aufeinander bezogen und ausgewertet.

**Ergebnisse:** Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Seren von 35 Proband/-innen mit Multimorbidität auf multiple Biomarker untersucht. Es konnte verifiziert werden, dass sich miRs zuverlässig mittels RT-qPCR aus Plasma messen lassen. Die untersuchten miRs ließen sich nach Korrelationsverhalten in zwei Gruppen differenzieren. So fiel auf, dass die miRs 146a-5p, 150a-5p, 223-3p, 143-3p, 505-3p, 21-5p und 126-3p ein sehr ähnliches Korrelationsmuster besaßen. Vor allem im Bereich der Sport-, Fettstoffwechsel- sowie Herz-Kreislauf-Parameter fielen vermehrt negative Korrelationen auf. Genau gegensätzlich verhielten sich die miRs 16-5p, 486-5p, 210-3p, 190a-5p und 103a-3p. Hier dominierten in erster Linie positive Korrelationen mit  $\dot{V}O_{2max}$  und

PPO sowie negative Korrelationen mit den Entzündungsparametern IL6, CRP und Fibrinogen sowie den Fettstoffwechselfparametern Cholesterin, Triglyceride, LDL und HDL. Des Weiteren konnten aussagekräftige Zusammenhänge zwischen den basalen Adipokin-Konzentrationen, insbesondere Leptin und Adiponektin, mit der Veränderung klinischer Parameter, insbesondere aus dem Bereich des Fettstoffwechsels und Diabetesparameter, analysiert werden. Hierbei verhielten sich Leptin und Adiponektin genau gegensätzlich in den Korrelationsanalysen. Leptin nahm über den Studienzeitraum signifikant ( $p = 0,008$ ) um 40,2 % ab. Leptin korrelierte insbesondere mit klinischen Parametern wie  $\dot{V}O_{2max}$  und Diabetes-Parametern. Die COMP-Konzentrationen blieben über die Studie hinweg weitaus stabil. Hier konnten lediglich diskrete Korrelationen zwischen COMP und klinischer Parameter analysiert werden. CTX-II stieg dagegen über den Studienzeitraum hinweg moderat an. Die CTX-II-Basalkonzentration korrelierte ferner signifikant negativ mit der Veränderung von  $\dot{V}O_{2max}$  bei Proband/-innen mit Arthrose. Alle untersuchten Aminosäuren nahmen nach zwölf Wochen Trainingsintervention signifikant zu. Insbesondere Citrullin und Valin zeigten signifikant negative Korrelationen im Sportparameterbereich mit  $\dot{V}O_{2max}$ . Das Gesamtcarnitin sowie die kurz- und langkettigen Acylcarnitine nahmen signifikant nach zwölf Wochen Trainingsintervention zu. Es konnten jedoch nur diskrete Korrelationen mit der Veränderung der klinischen Parameter gesehen werden. Korrelationen traten vorwiegend im Bereich der Entzündungs-, Fettstoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Parameter auf.

**Schlussfolgerung:** Im Rahmen dieser Studie konnte bestätigt werden, dass sich Sporteffekte in Biomarker-Profilen und -Veränderungen bei multimorbiden Patient/-innen widerspiegeln können. Die Erkenntnisse dieser Arbeit haben potenziell relevante Implikationen für das Management und die Betreuung multimorbider Patient/-innen in Sportprogrammen, indem sie einen weiteren Einblick in die physiologischen Veränderungen bieten, die durch körperliche Aktivität induziert werden. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Mechanismen hinter diesen Veränderungen besser zu verstehen und die klinische Anwendbarkeit dieser Ergebnisse zu validieren.

## Literaturverzeichnis

1. Riley, L., et al., *The World Health Organization STEPwise Approach to Noncommunicable Disease Risk-Factor Surveillance: Methods, Challenges, and Opportunities*. Am J Public Health, 2016. **106**(1): p. 74-8.
2. Bundesamt, S., *Todesursachenstatistik ab 1998, Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandartisiert.)*, in [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Stand: 16.04.2015), G.d. Bundes, Editor. 2014.
3. Murray, C.J., et al., *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2197-223.
4. Bundesamt, S., *Krankheitskostenrechnung, Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland*, G.d. Bundes, Editor. 2010: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Stand: 30.04.2015).
5. Bundesamt, S., *Krankheitskosten pro Kopf gleichen sich zwischen Männern und Frauen weiter an*. 2022.
6. Ford, E.S., et al., *Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000*. N Engl J Med, 2007. **356**(23): p. 2388-98.
7. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
8. Nichols, M., et al., *Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009*. Eur Heart J, 2013. **34**(39): p. 3017-27.
9. Joyner, M.J. and D.J. Green, *Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors*. J Physiol, 2009. **587**(Pt 23): p. 5551-8.
10. Miyazaki, H., et al., *Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise*. Eur J Appl Physiol, 2001. **84**(1-2): p. 1-6.
11. Szostak, J. and P. Laurant, *The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity*. Clin Sci (Lond), 2011. **121**(3): p. 91-106.
12. Birk, G.K., et al., *Brachial artery adaptation to lower limb exercise training: role of shear stress*. J Appl Physiol (1985), 2012. **112**(10): p. 1653-8.
13. Carpio-Rivera, E., et al., *Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation*. Arq Bras Cardiol, 2016. **106**(5): p. 422-33.
14. Young, D.R., et al., *Effects of physical activity and sedentary time on the risk of heart failure*. Circ Heart Fail, 2014. **7**(1): p. 21-7.
15. Motahari-Tabari, N., et al., *The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial*. Glob J Health Sci, 2014. **7**(1): p. 115-21.
16. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2005. **28 Suppl 1**: p. S37-42.
17. Guthrie, R.A. and D.W. Guthrie, *Pathophysiology of diabetes mellitus*. Crit Care Nurs Q, 2004. **27**(2): p. 113-25.
18. Gutch, M., et al., *Assessment of insulin sensitivity/resistance*. Indian J Endocrinol Metab, 2015. **19**(1): p. 160-4.

19. Misra, A., et al., *Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2008. **31**(7): p. 1282-7.
20. Keshel, T.E. and R.H. Coker, *Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review*. *J Obes Weight Loss Ther*, 2015. **5**(Suppl 5).
21. Aune, D., et al., *Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis*. *Eur J Epidemiol*, 2015. **30**(7): p. 529-42.
22. Heidemann, C., et al., *[Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 668-77.
23. Heidemann, C., et al., *Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011*. *Diabet Med*, 2016. **33**(10): p. 1406-14.
24. Institut, R.K. *Diabetes in Deutschland - Erwachsene*. 2020.
25. Koster, I., I. Schubert, and E. Huppertz, *[Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012. **137**(19): p. 1013-6.
26. Jacobs, E., et al., *Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany*. *Diabet Med*, 2017. **34**(6): p. 855-861.
27. Koch-Institut, R., *Diabetes mellitus*. . 2005, RKI, Berlin: Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
28. Claessen, H., et al., *Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany*. *Eur J Epidemiol*, 2012. **27**(7): p. 519-24.
29. Frei U., S.-H.H., *Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland*. Bundesverband Niere, 2008.
30. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(4): p. 229-34.
31. Kalyani, R.R., et al., *Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(1): p. 82-90.
32. Zanuso, S., et al., *Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence*. *Acta Diabetol*, 2010. **47**(1): p. 15-22.
33. Plomgaard, P. and C. Weigert, *Do diabetes and obesity affect the metabolic response to exercise?* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017. **20**(4): p. 294-299.
34. Boule, N.G., et al., *Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus*. *Diabetologia*, 2003. **46**(8): p. 1071-81.
35. Kirwan, J.P., et al., *Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. **297**(1): p. E151-6.

36. King, D.S., et al., *Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people*. J Appl Physiol (1985), 1995. **78**(1): p. 17-22.
37. Balkau, B., et al., *A review of the metabolic syndrome*. Diabetes Metab, 2007. **33**(6): p. 405-13.
38. Sherling, D.H., P. Perumareddi, and C.H. Hennekens, *Metabolic Syndrome*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017. **22**(4): p. 365-367.
39. Haller, H., *[Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]*. Z Gesamte Inn Med, 1977. **32**(8): p. 124-8.
40. Neuhauser, H.K., *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. **366**(9501): p. 1922-3; author reply 1923-4.
41. Moebus, S., et al., *Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(12): p. 207-13.
42. Mottillo, S., et al., *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(14): p. 1113-32.
43. Catrysse, L. and G. van Loo, *Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-kappaB*. Trends Cell Biol, 2017. **27**(6): p. 417-429.
44. Hallal, P.C., et al., *Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects*. Lancet, 2012. **380**(9838): p. 247-57.
45. Duncan, G.E., *Exercise, fitness, and cardiovascular disease risk in type 2 diabetes and the metabolic syndrome*. Curr Diab Rep, 2006. **6**(1): p. 29-35.
46. Cornier, M.A., et al., *The metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2008. **29**(7): p. 777-822.
47. Galanti, C., et al., *A role for apoptosis in temporomandibular joint disc degeneration. A contemporary review*. Ital J Anat Embryol, 2013. **118**(1): p. 151-8.
48. Timmins, K.A., et al., *Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Am J Sports Med, 2017. **45**(6): p. 1447-1457.
49. Blagojevic, M., et al., *Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Osteoarthritis Cartilage, 2010. **18**(1): p. 24-33.
50. J. Fuchs, M.R., C. Scheidt-Nave, *Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zu Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch . Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5/6):678-686.
51. KP Günther, S.F., *Arthrose*, in *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2009, CJ Wirth, W Mutschler: Georg Thieme Verlag, Stuttgart. p. S. 261-269.
52. Hackenbroch, M., *Periphere Arthrosen*, in *Praxis der konservativen Orthopädie*. 2009, HP Bischoff, J Heisel, H Locher: Thieme, Stuttgart.
53. Hackenbroch, M., *Arthrosen. Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie*. 2002, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
54. Felson, D.T., *Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427 Suppl): p. S16-21.

55. Bennell, K.L. and R.S. Hinman, *A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee*. J Sci Med Sport, 2011. **14**(1): p. 4-9.
56. Reeuwijk, K.G., et al., *Osteoarthritis of the hip or knee: which coexisting disorders are disabling?* Clin Rheumatol, 2010. **29**(7): p. 739-47.
57. Messier, S.P., et al., *Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(5): p. 1501-10.
58. Farr, J.N., et al., *Physical activity levels in patients with early knee osteoarthritis measured by accelerometry*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1229-36.
59. RKI, *Arthrose*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2013. **Heft 54**(RKI, Berlin).
60. Hochberg, M.C., et al., *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(4): p. 465-74.
61. McAlindon, T.E., et al., *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage, 2014. **22**(3): p. 363-88.
62. Bartholdy, C., et al., *The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized trials*. Semin Arthritis Rheum, 2017. **47**(1): p. 9-21.
63. Cheung, C., et al., *Managing knee osteoarthritis with yoga or aerobic/strengthening exercise programs in older adults: a pilot randomized controlled trial*. Rheumatol Int, 2017. **37**(3): p. 389-398.
64. Kan, L., et al., *The Effects of Yoga on Pain, Mobility, and Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review*. Evid Based Complement Alternat Med, 2016. **2016**: p. 6016532.
65. Takacs, J., et al., *Dynamic Balance Training Improves Physical Function in Individuals With Knee Osteoarthritis: A Pilot Randomized Controlled Trial*. Arch Phys Med Rehabil, 2017. **98**(8): p. 1586-1593.
66. Wang, C., et al., *Comparative Effectiveness of Tai Chi Versus Physical Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial*. Ann Intern Med, 2016. **165**(2): p. 77-86.
67. Munukka, M., et al., *Physical Activity Is Related with Cartilage Quality in Women with Knee Osteoarthritis*. Med Sci Sports Exerc, 2017. **49**(7): p. 1323-1330.
68. Gomes, W.F., et al., *Aerobic training modulates T cell activation in elderly women with knee osteoarthritis*. Braz J Med Biol Res, 2016. **49**(11): p. e5181.
69. Miller, M.S., et al., *Moderate-intensity resistance exercise alters skeletal muscle molecular and cellular structure and function in inactive older adults with knee osteoarthritis*. J Appl Physiol (1985), 2017. **122**(4): p. 775-787.
70. Marengoni, A., et al., *The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study*. J Intern Med, 2009. **265**(2): p. 288-95.

71. Fortin, M., et al., *Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review*. Health Qual Life Outcomes, 2004. **2**: p. 51.
72. Barnett, K., et al., *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study*. Lancet, 2012. **380**(9836): p. 37-43.
73. Salive, M.E., *Multimorbidity in older adults*. Epidemiol Rev, 2013. **35**: p. 75-83.
74. Subramaniam, M., et al., *Patterns of physical activity and health-related quality of life amongst patients with multimorbidity in a multi-ethnic Asian population*. BMC Public Health, 2019. **19**(1): p. 1612.
75. Strasser, B. and D. Pesta, *Resistance training for diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 805217.
76. Agarwal, S.K., *Cardiovascular benefits of exercise*. Int J Gen Med, 2012. **5**: p. 541-5.
77. Diaz, K.M. and D. Shimbo, *Physical activity and the prevention of hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(6): p. 659-68.
78. Hurley, M., et al., *Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **4**: p. CD010842.
79. Booth, F.W., C.K. Roberts, and M.J. Laye, *Lack of exercise is a major cause of chronic diseases*. Compr Physiol, 2012. **2**(2): p. 1143-211.
80. Rivera-Brown, A.M. and W.R. Frontera, *Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training*. PM R, 2012. **4**(11): p. 797-804.
81. Pareja-Galeano, H., N. Garatachea, and A. Lucia, *Exercise as a Polypill for Chronic Diseases*. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015. **135**: p. 497-526.
82. Neubeck, L., et al., *Participating in cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-synthesis of qualitative data*. Eur J Prev Cardiol, 2012. **19**(3): p. 494-503.
83. Naci, H., et al., *How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure*. Br J Sports Med, 2019. **53**(14): p. 859-869.
84. Finsterer, J., *Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise*. BMC Musculoskelet Disord, 2012. **13**: p. 218.
85. Chain, E.B., *Landmarks and Perspectives in Biochemical Research. Ii*. Br Med J, 1965. **1**(5430): p. 273-8.
86. Chain, E.B., *Landmarks and Perspectives in Biochemical Research*. Br Med J, 1965. **1**(5429): p. 209-20 CONCL.
87. Johnson, C.H., J. Ivanisevic, and G. Siuzdak, *Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016. **17**(7): p. 451-9.
88. Bartel, D.P., *MicroRNAs: target recognition and regulatory functions*. Cell, 2009. **136**(2): p. 215-33.
89. Krol, J., I. Loedige, and W. Filipowicz, *The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay*. Nat Rev Genet, 2010. **11**(9): p. 597-610.

90. Sun, L., et al., *Mir193b-365 is essential for brown fat differentiation*. Nat Cell Biol, 2011. **13**(8): p. 958-65.
91. Trajkovski, M., et al., *MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity*. Nature, 2011. **474**(7353): p. 649-53.
92. Ameres, S.L. and P.D. Zamore, *Diversifying microRNA sequence and function*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013. **14**(8): p. 475-88.
93. Arroyo, J.D., et al., *Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(12): p. 5003-8.
94. Guay, C., et al., *Diabetes mellitus, a microRNA-related disease?* Transl Res, 2011. **157**(4): p. 253-64.
95. Hata, A. and J. Lieberman, *Dysregulation of microRNA biogenesis and gene silencing in cancer*. Sci Signal, 2015. **8**(368): p. re3.
96. Dumortier, O., C. Hinault, and E. Van Obberghen, *MicroRNAs and metabolism crosstalk in energy homeostasis*. Cell Metab, 2013. **18**(3): p. 312-24.
97. Arner, E., et al., *Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity*. Diabetes, 2012. **61**(8): p. 1986-93.
98. Capobianco, V., et al., *miRNA and protein expression profiles of visceral adipose tissue reveal miR-141/YWHAG and miR-520e/RAB11A as two potential miRNA/protein target pairs associated with severe obesity*. J Proteome Res, 2012. **11**(6): p. 3358-69.
99. Caroli, A., et al., *Potential therapeutic role of microRNAs in ischemic heart disease*. J Cardiol, 2013. **61**(5): p. 315-20.
100. Xu, T., et al., *Circulating microRNAs in response to exercise*. Scand J Med Sci Sports, 2015. **25**(2): p. e149-54.
101. Nielsen, S., et al., *The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e87308.
102. Baggish, A.L., et al., *Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training*. J Physiol, 2011. **589**(Pt 16): p. 3983-94.
103. Aoi, W., et al., *Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men*. Front Physiol, 2013. **4**: p. 80.
104. Hou, Z., et al., *Longterm Exercise-Derived Exosomal miR-342-5p: A Novel Exerkine for Cardioprotection*. Circ Res, 2019. **124**(9): p. 1386-1400.
105. Silveira, A., et al., *MicroRNAs in Obesity-Associated Disorders: The Role of Exercise Training*. Obes Facts, 2022. **15**(2): p. 105-117.
106. Sapp, R.M., et al., *Circulating microRNAs in acute and chronic exercise: more than mere biomarkers*. J Appl Physiol (1985), 2017. **122**(3): p. 702-717.
107. Soplinska, A., et al., *MicroRNAs as Biomarkers of Systemic Changes in Response to Endurance Exercise-A Comprehensive Review*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(10).
108. Francisco, V., et al., *Adipokines and inflammation: is it a question of weight?* Br J Pharmacol, 2018. **175**(10): p. 1569-1579.

109. de Boer, T.N., et al., *Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012. **20**(8): p. 846-53.
110. Urban, H. and C.B. Little, *The role of fat and inflammation in the pathogenesis and management of osteoarthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(suppl\_4): p. iv10-iv21.
111. Cuzdan Coskun, N., et al., *Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients?* *Int J Rheum Dis*, 2017. **20**(12): p. 1942-1949.
112. Rondinone, C.M., *Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators*. *Endocrine*, 2006. **29**(1): p. 81-90.
113. Elmquist, J.K., et al., *Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin*. *Nat Neurosci*, 1998. **1**(6): p. 445-50.
114. Paracchini, V., P. Pedotti, and E. Taioli, *Genetics of leptin and obesity: a HuGE review*. *Am J Epidemiol*, 2005. **162**(2): p. 101-14.
115. Porte, D., Jr., D.G. Baskin, and M.W. Schwartz, *Leptin and insulin action in the central nervous system*. *Nutr Rev*, 2002. **60**(10 Pt 2): p. S20-9; discussion S68-84, 85-7.
116. Lindgarde, F., et al., *Body adiposity, insulin, and leptin in subgroups of Peruvian Amerindians*. *High Alt Med Biol*, 2004. **5**(1): p. 27-31.
117. Magni, P., et al., *Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. **62**(2): p. 189-96.
118. Blum, W.F., et al., *Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(9): p. 2904-10.
119. Banks, W.A., et al., *Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier*. *Diabetes*, 2004. **53**(5): p. 1253-60.
120. Jequier, E., *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **967**: p. 379-88.
121. Considine, R.V., et al., *The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations*. *Diabetes*, 1996. **45**(7): p. 992-4.
122. Bigalke, B., et al., *High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease*. *Platelets*, 2010. **21**(1): p. 11-9.
123. Jun, J.Y., et al., *Leptin treatment inhibits the progression of atherosclerosis by attenuating hypercholesterolemia in type 1 diabetic *Ins2(+/-Akita):apoE(-/-)* mice*. *Atherosclerosis*, 2012. **225**(2): p. 341-7.
124. Anagnostoulis, S., et al., *Human leptin induces angiogenesis in vivo*. *Cytokine*, 2008. **42**(3): p. 353-7.
125. Ouchi, N., et al., *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway*. *Circulation*, 2000. **102**(11): p. 1296-301.

126. O'Rourke, L., et al., *Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin*. J Biol Chem, 2002. **277**(45): p. 42557-62.
127. Nakata, M., et al., *Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor*. Diabetes, 1999. **48**(2): p. 426-9.
128. Park, K.M., S.C. Park, and S. Kang, *Effects of resistance exercise on adipokine factors and body composition in pre- and postmenopausal women*. J Exerc Rehabil, 2019. **15**(5): p. 676-682.
129. Joro, R., et al., *Changes in cytokines, leptin, and IGF-1 levels in overtrained athletes during a prolonged recovery phase: A case-control study*. J Sports Sci, 2017. **35**(23): p. 2342-2349.
130. Kadowaki, T. and T. Yamauchi, *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocr Rev, 2005. **26**(3): p. 439-51.
131. Gnacinska, M., et al., *The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome*. Endokrynol Pol, 2010. **61**(1): p. 36-41.
132. Ramya, K., et al., *Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population*. Gene, 2013. **532**(2): p. 253-62.
133. Yamamoto, Y., et al., *Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population*. Clin Sci (Lond), 2002. **103**(2): p. 137-42.
134. Fang, H. and R.L. Judd, *Adiponectin Regulation and Function*. Compr Physiol, 2018. **8**(3): p. 1031-1063.
135. Stepan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.
136. Pravenec, M., et al., *Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat*. J Biol Chem, 2003. **278**(46): p. 45209-15.
137. Rajala, M.W., et al., *Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-alpha in adipose tissue*. Mol Endocrinol, 2002. **16**(8): p. 1920-30.
138. Nogueiras, R., et al., *Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and gender-specific manner*. FEBS Lett, 2003. **548**(1-3): p. 21-7.
139. Morash, B.A., et al., *Resistin expression and regulation in mouse pituitary*. FEBS Lett, 2002. **526**(1-3): p. 26-30.
140. Park, H.K., et al., *Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases*. Korean J Intern Med, 2017. **32**(2): p. 239-247.
141. Karsdal, M.A., et al., *Quantification of "end products" of tissue destruction in inflammation may reflect convergence of cytokine and signaling pathways -- implications for modern clinical chemistry*. Biomarkers, 2013. **18**(5): p. 375-8.
142. Mort, J.S. and C.J. Billington, *Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation*. Arthritis Res, 2001. **3**(6): p. 337-41.
143. Berdowska, I., *Cysteine proteases as disease markers*. Clin Chim Acta, 2004. **342**(1-2): p. 41-69.

144. Lauer-Fields, J.L., D. Juska, and G.B. Fields, *Matrix metalloproteinases and collagen catabolism*. Biopolymers, 2002. **66**(1): p. 19-32.
145. Garnero, P., et al., *Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort*. J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 697-703.
146. van Spil, W.E., et al., *Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria*. Osteoarthritis Cartilage, 2010. **18**(5): p. 605-12.
147. Bjornhart, B., et al., *Cartilage oligomeric matrix protein in patients with juvenile idiopathic arthritis: relation to growth and disease activity*. J Rheumatol, 2009. **36**(8): p. 1749-54.
148. Andersson, M.L., et al., *Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis*. BMC Musculoskelet Disord, 2006. **7**: p. 98.
149. Esser, S. and A. Bailey, *Effects of exercise and physical activity on knee osteoarthritis*. Curr Pain Headache Rep, 2011. **15**(6): p. 423-30.
150. Hunt, M.A., et al., *Relationships amongst osteoarthritis biomarkers, dynamic knee joint load, and exercise: results from a randomized controlled pilot study*. BMC Musculoskelet Disord, 2013. **14**: p. 115.
151. Rotterud, J.H., et al., *Relationship between CTX-II and patient characteristics, patient-reported outcome, muscle strength, and rehabilitation in patients with a focal cartilage lesion of the knee: a prospective exploratory cohort study of 48 patients*. BMC Musculoskelet Disord, 2014. **15**: p. 99.
152. Ellegaard, M., *The effect of 4 months exercise training on systemic biomarkers of cartilage and bone turnover in hip osteoarthritis patients*. Translational Sports Medicine, 2019. **3**(1): p. 16-25.
153. Dohm, G.L., et al., *Influence of exercise on free amino acid concentrations in rat tissues*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1981. **50**(1): p. 41-4.
154. Volk O., N.G., *Verhalten ausgewählter Aminosäuren während eines Drefachtriathlons*. Dtsch. Z. Sportmed., 2001(52): p. 169-174.
155. Okame, R., et al., *Comparison of amino acid profiles between rats subjected to forced running and voluntary running exercises*. J Vet Med Sci, 2015. **77**(6): p. 661-8.
156. Refsum, H.E., L.R. Gjessing, and S.B. Stromme, *Changes in plasma amino acid distribution and urine amino acids excretion during prolonged heavy exercise*. Scand J Clin Lab Invest, 1979. **39**(5): p. 407-13.
157. Decombaz, J., et al., *Biochemical changes in a 100 km run: free amino acids, urea, and creatinine*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1979. **41**(1): p. 61-72.
158. Lehmann, M., et al., *Serum amino acid concentrations in nine athletes before and after the 1993 Colmar ultra triathlon*. Int J Sports Med, 1995. **16**(3): p. 155-9.
159. Blomstrand, E., F. Celsing, and E.A. Newsholme, *Changes in plasma concentrations of aromatic and branched-chain amino acids during*

- sustained exercise in man and their possible role in fatigue. Acta Physiol Scand*, 1988. **133**(1): p. 115-21.
160. Blomstrand, E., et al., *Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise--effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1991. **63**(2): p. 83-8.
  161. Shimomura, Y., et al., *Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. J Nutr*, 2004. **134**(6 Suppl): p. 1583S-1587S.
  162. Shimomura, Y., et al., *Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. J Nutr*, 2006. **136**(1 Suppl): p. 250S-3S.
  163. She, P., et al., *Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **293**(6): p. E1552-63.
  164. Gannon, N.P. and R.A. Vaughan, *Leucine-induced anabolic-catabolism: two sides of the same coin. Amino Acids*, 2016. **48**(2): p. 321-36.
  165. Tom, A. and K.S. Nair, *Assessment of branched-chain amino acid status and potential for biomarkers. J Nutr*, 2006. **136**(1 Suppl): p. 324S-30S.
  166. Nair, K.S. and K.R. Short, *Hormonal and signaling role of branched-chain amino acids. J Nutr*, 2005. **135**(6 Suppl): p. 1547S-52S.
  167. Rawat, A.K., et al., *4-Hydroxyisoleucine improves insulin resistance by promoting mitochondrial biogenesis and act through AMPK and Akt dependent pathway. Fitoterapia*, 2014. **99**: p. 307-17.
  168. Lackey, D.E., et al., *Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013. **304**(11): p. E1175-87.
  169. Estrada-Alcalde, I., et al., *Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids During Adipogenesis, in Adipocytes From Obese Mice and C2C12 Myotubes. J Cell Biochem*, 2017. **118**(4): p. 808-818.
  170. Metges, C.C., *Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host. J Nutr*, 2000. **130**(7): p. 1857S-64S.
  171. Cynober, L.A., *Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. Nutrition*, 2002. **18**(9): p. 761-6.
  172. Rinaldo, P., T.M. Cowan, and D. Matern, *Acylcarnitine profile analysis. Genet Med*, 2008. **10**(2): p. 151-6.
  173. McCoin, C.S., T.A. Knotts, and S.H. Adams, *Acylcarnitines--old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. Nat Rev Endocrinol*, 2015. **11**(10): p. 617-25.
  174. Rutkowsky, J.M., et al., *Acylcarnitines activate proinflammatory signaling pathways. Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014. **306**(12): p. E1378-87.
  175. Huffman, K.M., et al., *Exercise-induced changes in metabolic intermediates, hormones, and inflammatory markers associated with improvements in insulin sensitivity. Diabetes Care*, 2011. **34**(1): p. 174-6.
  176. Ji, L.L., et al., *Amino acid metabolism during exercise in trained rats: the potential role of carnitine in the metabolic fate of branched-chain amino acids. Metabolism*, 1987. **36**(8): p. 748-52.

177. Xu, G., et al., *Liver and Muscle Contribute Differently to the Plasma Acylcarnitine Pool During Fasting and Exercise in Humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(12): p. 5044-5052.
178. Hansen, J.S., et al., *Type 2 diabetes alters metabolic and transcriptional signatures of glucose and amino acid metabolism during exercise and recovery*. Diabetologia, 2015. **58**(8): p. 1845-54.
179. Huffman, K.M., et al., *Metabolite signatures of exercise training in human skeletal muscle relate to mitochondrial remodelling and cardiometabolic fitness*. Diabetologia, 2014. **57**(11): p. 2282-95.
180. Gan, Z., et al., *Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases*. Cell Res, 2018. **28**(10): p. 969-980.
181. Cha, Y.S., H.Y. Kim, and J.W. Daily, 3rd, *Exercise-trained but not untrained rats maintain free carnitine reserves during acute exercise*. Asia Pac J Clin Nutr, 2003. **12**(1): p. 120-6.
182. Sidossis, L.S., R.R. Wolfe, and A.R. Coggan, *Regulation of fatty acid oxidation in untrained vs. trained men during exercise*. Am J Physiol, 1998. **274**(3): p. E510-5.
183. Starritt, E.C., et al., *Sensitivity of CPT I to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **278**(3): p. E462-8.
184. Kler, R.S., et al., *Quantitation of acyl-CoA and acylcarnitine esters accumulated during abnormal mitochondrial fatty acid oxidation*. J Biol Chem, 1991. **266**(34): p. 22932-8.
185. Hoffmann, G.F.L., C.-D.; Schulze, A., *Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut*, in *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, S. Medizin, Editor. 2018, Axel M. Gressner, Torsten Arndt.
186. Schweda, S., et al., *Implementation and evaluation of an individualized physical exercise promotion program in people with manifested risk factors for multimorbidity (MultiPill-Exercise): a study protocol for a pragmatic randomized controlled trial*. BMC Public Health, 2022. **22**(1): p. 1174.
187. Guasch-Ferre, M., et al., *Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis*. Diabetes Care, 2016. **39**(5): p. 833-46.
188. Shendure, J. and H. Ji, *Next-generation DNA sequencing*. Nat Biotechnol, 2008. **26**(10): p. 1135-45.
189. Finotello, F. and B. Di Camillo, *Measuring differential gene expression with RNA-seq: challenges and strategies for data analysis*. Brief Funct Genomics, 2015. **14**(2): p. 130-42.
190. Kawasaki, E.S., *Detection of Gene Expression*, in *PCR Technology*. 1989, H.A. Erlich: Palgrave Macmillan, London.
191. Rodriguez-Lazaro, D. and M. Hernandez, *Real-time PCR in Food Science: Introduction*. Curr Issues Mol Biol, 2013. **15**: p. 25-38.
192. Wang, Y., W. Zhu, and D.E. Levy, *Nuclear and cytoplasmic mRNA quantification by SYBR green based real-time RT-PCR*. Methods, 2006. **39**(4): p. 356-62.
193. Heid, C.A., et al., *Real time quantitative PCR*. Genome Res, 1996. **6**(10): p. 986-94.

194. Giulietti, A., et al., *An overview of real-time quantitative PCR: applications to quantify cytokine gene expression*. *Methods*, 2001. **25**(4): p. 386-401.
195. Xie, F., et al., *miRDeepFinder: a miRNA analysis tool for deep sequencing of plant small RNAs*. *Plant Mol Biol*, 2012.
196. Vandesompele, J., et al., *Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes*. *Genome Biol*, 2002. **3**(7): p. RESEARCH0034.
197. Andersen, C.L., J.L. Jensen, and T.F. Orntoft, *Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: a model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets*. *Cancer Res*, 2004. **64**(15): p. 5245-50.
198. Pfaffl, M.W., et al., *Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper--Excel-based tool using pair-wise correlations*. *Biotechnol Lett*, 2004. **26**(6): p. 509-15.
199. Silver, N., et al., *Selection of housekeeping genes for gene expression studies in human reticulocytes using real-time PCR*. *BMC Mol Biol*, 2006. **7**: p. 33.
200. McLafferty, F.W., *Tandem mass spectrometry*. 2. print ed. A Wiley interscience publication. 1983, New York u.a.: Wiley. XVII, 506 S.
201. Busch, K.L., et al., *Mass spectrometry, mass spectrometry techniques and applications of tandem mass spectrometry*. 1988, New York Weinheim: VCH. XII, 333 S.
202. Gross, J.r.H., *Massenspektrometrie Spektroskopiekurs kompakt*. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1 Online-Ressource (viii, 131 Seiten).
203. Chapman, J.R., *Mass Spectrometry of Proteins and Peptides Mass Spectrometry of Proteins and Peptides*, in *Methods in Molecular Biology™* **146**. 2000, Humana Press: Totowa, NJ. p. Online-Ressource (digital).
204. Kinter, M. and N.E. Sherman, *Protein sequencing and identification using tandem mass spectrometry*. 2000, John Wiley: New York. p. 1 Online-Ressource (xvi, 301 pages).
205. Sachs, L., *Angewandte Statistik Anwendung statistischer Methoden*, in *Springer eBook Collection Life Science and Basic Disciplines*. 2004, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg s.l. p. 1 Online-Ressource (LXXVI, 889 S).
206. Pospeschill, M., *Statistische Methoden Strukturen, Grundlagen, Anwendungen in Psychologie und Sozialwissenschaften*. 1. Aufl. ed. 2006, München Heidelberg: Elsevier, Spektrum Akademischer Verlag. XVI, 484 S.
207. Maturana, F.M., et al., *Adipokines as Predictive Biomarkers for Training Adaptation in Subjects with Multimorbidity-A Hypothesis-Generating Study*. *J Clin Med*, 2023. **12**(13).
208. Pareja-Galeano, H., F. Sanchis-Gomar, and J.L. Garcia-Gimenez, *Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms*. *Sports Med*, 2014. **44**(4): p. 429-36.

209. Kirby, T.J. and J.J. McCarthy, *MicroRNAs in skeletal muscle biology and exercise adaptation*. Free Radic Biol Med, 2013. **64**: p. 95-105.
210. Streese, L., et al., *Untargeted sequencing of circulating microRNAs in a healthy and diseased older population*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 2991.
211. Zhang, T., et al., *Circulating MiRNAs as biomarkers of gait speed responses to aerobic exercise training in obese older adults*. Aging (Albany NY), 2017. **9**(3): p. 900-913.
212. Naderi, R., et al., *The Effect of Garlic and Voluntary Exercise on Cardiac Angiogenesis in Diabetes: The Role of MiR-126 and MiR-210*. Arq Bras Cardiol, 2019. **112**(2): p. 154-162.
213. Fasanaro, P., et al., *MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3*. J Biol Chem, 2008. **283**(23): p. 15878-83.
214. Sada, K., et al., *Hyperglycemia Induces Cellular Hypoxia through Production of Mitochondrial ROS Followed by Suppression of Aquaporin-1*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0158619.
215. Weltman, A., et al., *Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(9): p. 1556-61.
216. Bouassida, A., et al., *Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review*. J Sports Sci Med, 2006. **5**(2): p. 172-81.
217. Torjman, M.C., et al., *Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise*. Int J Sports Med, 1999. **20**(7): p. 444-50.
218. Bouassida, A., et al., *Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise*. Br J Sports Med, 2010. **44**(9): p. 620-30.
219. Fain, J.N., et al., *Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. **300**(3): p. 674-8.
220. Fang, W.Q., et al., *Resistin level is positively correlated with thrombotic complications in Southern Chinese metabolic syndrome patients*. J Endocrinol Invest, 2011. **34**(2): p. e36-42.
221. Gharibeh, M.Y., et al., *Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients*. Diabetes Metab, 2010. **36**(6 Pt 1): p. 443-9.
222. Zurita-Cruz, J., et al., *Resistin/Uric Acid Index as a Prognostic Factor in Adolescents with Obesity after Lifestyle Intervention*. J Pediatr, 2020. **219**: p. 38-42 e1.
223. Rezai N., A.B., Fatollahi H., *Effect of Eight Weeks of Aerobic Aquatic and Land Exercise Training on Leptin, Resistin, and Insulin Resistance in Obese Women*. Research in Medicine, 2019. **43**(2 ): p. 83-89.
224. Marcelino-Rodriguez, I., et al., *Inverse association of resistin with physical activity in the general population*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0182493.
225. Tsioufis, C., et al., *Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients*. Eur Heart J, 2007. **28**(9): p. 1162-9.
226. Rosin, B.L., *The progression of cardiovascular risk to cardiovascular disease*. Rev Cardiovasc Med, 2007. **8 Suppl 4**: p. S3-8.

227. Bluher, M., et al., *Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2310-6.
228. Oberbach, A., et al., *Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(4): p. 577-85.
229. Lara-Castro, C., et al., *Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster*. Diabetes, 2006. **55**(1): p. 249-59.
230. Matsuzawa, Y., *White adipose tissue and cardiovascular disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(4): p. 637-47.
231. Arita, Y., et al., *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **257**(1): p. 79-83.
232. Esposito, K., et al., *Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial*. JAMA, 2003. **289**(14): p. 1799-804.
233. Balagopal, P., et al., *Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention: a controlled, randomized study in obese adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(11): p. 6192-7.
234. Faraj, M., et al., *Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1594-602.
235. Vilarrasa, N., et al., *Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(3): p. 329-35.
236. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(6): p. 1595-9.
237. Hoch, J.M., et al., *Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. Osteoarthritis Cartilage, 2011. **19**(12): p. 1396-404.
238. Cho, S.Y. and H.T. Roh, *Effects of aerobic exercise intervention on serum cartilage oligomeric matrix protein levels and lymphocyte dna damage in obese elderly females*. J Phys Ther Sci, 2016. **28**(6): p. 1892-5.
239. Hay, A.M., et al., *Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Concentration Increases More After Running Than Swimming for Older People*. Sports Health, 2023: p. 19417381231195309.
240. Wolfe, R.R. and S.L. Miller, *Amino acid availability controls muscle protein metabolism*. Diabetes Nutr Metab, 1999. **12**(5): p. 322-8.
241. Kamaura, M., et al., *Lifestyle modification in metabolic syndrome and associated changes in plasma amino acid profiles*. Circ J, 2010. **74**(11): p. 2434-40.
242. Henriksson, J., *Effect of exercise on amino acid concentrations in skeletal muscle and plasma*. J Exp Biol, 1991. **160**: p. 149-65.

243. Einspahr, K.J. and G. Tharp, *Influence of endurance training on plasma amino acid concentrations in humans at rest and after intense exercise*. Int J Sports Med, 1989. **10**(4): p. 233-6.
244. Zeljkovic, A., et al., *The Prospect of Genomic, Transcriptomic, Epigenetic and Metabolomic Biomarkers for The Personalized Prevention of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases*. Curr Vasc Pharmacol, 2023. **21**(3): p. 185-196.
245. Mihalik, S.J., et al., *Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(9): p. 1695-700.
246. Carrard, J., et al., *The Metabolic Signature of Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review*. Sports Med, 2022. **52**(3): p. 527-546.
247. Purdom, T., et al., *Understanding the factors that effect maximal fat oxidation*. J Int Soc Sports Nutr, 2018. **15**: p. 3.
248. Lundsgaard, A.M., A.M. Fritzen, and B. Kiens, *Molecular Regulation of Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle during Aerobic Exercise*. Trends Endocrinol Metab, 2018. **29**(1): p. 18-30.
249. Lehmann, R., et al., *Medium chain acylcarnitines dominate the metabolite pattern in humans under moderate intensity exercise and support lipid oxidation*. PLoS One, 2010. **5**(7): p. e11519.

## 6 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik, Abteilung Sportmedizin, unter Betreuung von Prof. Dr. Barbara Munz durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Barbara Munz und Simone Schweda. Sämtliche Probengewinnung wurde durch die Verfasserin eigenständig durchgeführt.

Die RT-qPCR-Methode wurde nach Einarbeitung durch die Labormitglieder Annunziata Fragasso und Angelika Schmitt von der Verfasserin eigenständig etabliert und durchgeführt. Die RNA-Seq-Analyse erfolgte durch das GenXPro Labor in Frankfurt und die Analyse der Trockenblutkarten durch das Screening-Labor in Hannover. Die ELISA-Analyse der Adipokine und Arthrose-Marker aus Blut und Urin führte das Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut in Reutlingen durch. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch die Verfasserin.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 7 Liste der Veröffentlichungen

- Maturana, F.M.; **Rolf, R\***; Schweda, S.; Reimer, M.; Widmann, M.; Burgstahler, C.; Nieß, A.M.; Krauss, I.; Munz, B. Adipokines as Predictive Biomarkers for Training Adaptation in Subjects with Multimorbidity—A Hypothesis-Generating Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4376.  
<https://doi.org/10.3390/jcm12134376>

\* equal contribution

## Danksagung

*Ich danke meiner tollen Doktormutter Barbara Munz, für die unendliche Geduld und zuverlässige Betreuung auf Augenhöhe. Mir hat das Forschen zusammen mit Annunziata Fragasso und Angelika Schmitt unglaublich viel Spaß gemacht und ich bin sehr dankbar für die große Hilfe und die vielen gemeinsamen (sehr lustigen!) Stunden im Labor. Danke an Manuel Widmann der mir einen wunderbaren Start in die Dissertation sowie Studienarbeit ermöglicht hat. Ich danke auch Simone Schweda für den regen Austausch und dass ich sie jederzeit alles fragen konnte! Insgesamt danke ich dem ganzen Sportmedizin-Team in Tübingen für die tolle und positive Stimmung.*

*Danke Mama und Papa, dass ihr immer ein offenes Ohr hattet. Danke Ricarda und Raffaella, dass ihr mir immer ein Lächeln auf meine Lippen gezaubert habt und immer genau wusstet, wie ich mich fühle, ohne dass ich was sagen musste.*

*Zuletzt danke ich meiner großen Liebe, meinem besten Freund und Ehemann Lukas für die vielen motivierenden Pep-Talks als auch für die unterstützenden, tröstenden und lieben Worte, die mich durch die letzten Jahre gebracht haben. Danke dass es dich gibt und dass du immer für mich da bist.*