

**Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin V Sportmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Nieß**

**Das Verhalten von IGF-I und IGFBP-1 und 3 bei
kurzdauernder körperlicher Maximalbelastung bei
Sportlerinnen im Vergleich zu Nichtsportlerinnen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Steffen Emmert
aus Stuttgart
2007**

Dekan :

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Nieß

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Northoff

meinem Sohn Louis

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| 1 Einleitung | 3 |
| 1.1 Insulin-like Growth Factor (IGF) | 3 |
| 1.1.1 Molekularstruktur der IGF | 4 |
| 1.1.2 IGF Rezeptoren | 4 |
| 1.1.3 Wirkung von IGF-I | 5 |
| 1.2 Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBP) | 7 |
| 1.2.1 IGFBP-1 | 8 |
| 1.2.2 IGFBP-3 | 9 |
| 1.3 Regulation von IGF-I und IGFBP und Einflussfaktoren auf deren Serumspiegel | 9 |
| 1.4 Der Einfluss körperlicher Aktivität und sportlicher Betätigung auf die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumspiegel | 11 |
| 2 Fragestellung | 13 |
| 3 Probandinnen, Material und Methoden | 14 |
| 3.1 Probandinnen | 14 |
| 3.2 Versuchsdurchführung | 15 |
| 3.3 Bestimmung der Laktatkonzentration | 16 |
| 3.4 Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) | 16 |
| 3.5 Bestimmung von IGF-I und IGFBP-1 und 3 | 17 |
| 3.6 Statistische Analyse | 17 |
| 4 Ergebnisse | 18 |
| 4.1 Individuelle anaerobe Schwelle (IAS) | 18 |
| 4.2 Belastungsdauer | 19 |
| 4.3 Hämatokrit | 20 |
| 4.4 IGF-I | 21 |
| 4.4.1 Korrelative Abhängigkeiten | 25 |
| 4.4.2 Abhängigkeit des basalen IGF-I (I) vom Alter | 25 |
| 4.4.3 Abhängigkeit der IGF-I Änderung (II-I) vom Alter | 27 |
| 4.4.4 Abhängigkeit der IGF-I Änderung (II-I) von der IAS | 29 |
| 4.5 IGFBP-1 | 30 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.5.1 | Abhängigkeit der IGFBP-1 Änderung (III-I) vom Alter | 34 |
| 4.5.2 | Korrelative Abhängigkeiten | 35 |
| 4.6 | IGFBP-3 | 36 |
| 4.6.1 | Korrelative Abhängigkeiten | 39 |
| 4.6.2 | Abhängigkeit des basalen IGFBP-3 vom Alter | 40 |
| 5 | Diskussion | 42 |
| 5.1 | Versuchsdurchführung | 42 |
| 5.2 | Ergebnisse | 45 |
| 5.2.1 | IGF-I | 45 |
| 5.2.2 | IGFBP-1 | 49 |
| 5.2.3 | IGFBP-3 | 51 |
| 5.3 | Schlussfolgerung | 54 |
| 6 | Zusammenfassung | 55 |
| 7 | Anhang | 57 |
| 8 | Abkürzungen | 70 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 71 |
| 10 | Lebenslauf | 80 |

1 Einleitung

1.1 Insulin-like Growth Factor (IGF)

Die ersten Untersuchungen, die zu den heute unter dem Namen Insulin-like Growth Factor (IGF) bekannten Substanzen führten, reichen bis ins Jahr 1957 zurück. Salmon und Daughaday fanden bei Forschungen an hypophysectomierten Ratten heraus, dass der Einbau von Sulfat in Knorpelgewebe nach Wachstumshormongabe (Growth Hormone) gesteigert war. Da dies in vitro erst nach Zugabe von Serum nachweisbar war, postulierten sie die Existenz eines wachstumshormonabhängigen Faktors im Rattenserum, den sie „Sulfation Factor“ nannten (Salmon and Daughaday, 1957).

Froesch et al. gingen 1963 der Frage nach, warum Insulin durch Insulinantikörper nicht vollständig gehemmt werden kann. Sie fanden zwei Plasmafaktoren, die insulinähnliche Wirkungen aufwiesen und nannten diese „Non Suppressible Insulin-like Activity I und II“ (NSILA-I und II) (Froesch et al., 1963).

In zahlreichen Forschungen wurden in der folgenden Zeit weitere wachstumshormonabhängige Faktoren beschrieben, die Daughaday et al. 1972 unter dem Begriff der Somatomedine zusammenfassten (Daughaday et al., 1972).

Rinderknecht und Humbel beschäftigten sich in den siebziger Jahren mit der genaueren Identifizierung dieser Wachstumsfaktoren. Sie beschrieben 1976 zwei Polypeptide mit wachstumsfördernder und insulinähnlicher Wirkung (Rinderknecht and Humbel, 1976a). In weiteren Untersuchungen gelang es ihnen die Aminosäuresequenzen dieser Polypeptide zu entschlüsseln, welche eine hohe Sequenzhomologie mit Proinsulin aufwiesen (Rinderknecht and Humbel, 1978a; Rinderknecht and Humbel, 1978b). Durch die Aufklärung der Aminosäuresequenz gelang es nun die Vielzahl der beschriebenen wachstumshormonabhängigen und insulinähnlichen Faktoren zu ordnen und einer einheitlichen Nomenklatur zuzuführen. Rinderknecht und Humbel

bewiesen, dass die „Non Suppressible Insulin-like Activity“ I und II (NSILA) zwei verschiedene insulinähnliche Hormone sind und bezeichneten diese als Insulin-like Growth Factor I und II (IGF-I und II) (Rinderknecht and Humbel, 1976b). In den folgenden Jahren konnte gezeigt werden, dass Somatomedin C und seine desaminierte Form Somatomedin A mit IGF-I identisch sind (Van Wyk et al., 1980; Klapper et al., 1983; Enberg et al., 1984).

1987 einigte man sich dann auf die einheitliche Nomenklatur IGF-I und IGF-II, wobei die Bezeichnung Somatomedine als Oberbegriff beibehalten werden kann (Daughaday et al., 1987).

1.1.1 Molekularstruktur der IGF

IGF-I ist ein einkettiges, basisches Polypeptid, welches aus 70 Aminosäuren besteht und eine Sequenzhomologie von 48 % mit humanem Proinsulin aufweist. Sein Molekulargewicht beträgt 7649 Dalton (Rinderknecht and Humbel, 1978a). Das IGF-I Molekül wird auf dem langen Arm des Chromosom 12 genetisch codiert (Brissenden et al., 1984).

IGF-II ist ebenfalls ein einkettiges aber leicht saures Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 7471 Dalton. Es besteht aus 67 Aminosäuren und weist eine Sequenzhomologie von 41 % zu Insulin und von 62 % zu IGF-I auf (Rinderknecht and Humbel, 1978b). Der Genlocus liegt auf dem kurzen Arm des Chromosom 11 (Brissenden et al., 1984; Kittur et al., 1985).

1.1.2 IGF-Rezeptoren

Die biologische Wirkung der IGF wird über membranständige Rezeptoren vermittelt. Es wurden bisher zwei Typen von IGF-Rezeptoren beschrieben, der Typ-1-IGF-Rezeptor und der Typ-2-IGF-Rezeptor. Aber auch über den Insulin-Rezeptor kann wegen der strukturellen Verwandtschaft der IGF mit Insulin eine IGF Wirkung nachgewiesen werden.

Der Typ-1-IGF-Rezeptor, ein transmembranes Glykoprotein, besitzt als Heterotetramer eine enge Sequenzhomologie zum Insulinrezeptor. Er besteht

aus 2 α - und 2 β -Ketten. Die α -Untereinheiten enthalten die IGF Bindungsstellen. Die β -Untereinheiten tragen intrazellulär eine Proteinkinase, welche nach IGF-Bindung an die α -Untereinheit aktiviert wird und zu einer Autophosphorylierung des Rezeptors führt und so die Wirkung nach intrazellulär vermittelt. Die Affinität zum Typ-1-IGF-Rezeptor ist beim IGF-I etwa 3-10 mal größer als bei IGF-II und über 100 mal größer als bei Insulin (Rechler and Nissley, 1985; Ullrich et al., 1986).

Der Typ-2-IGF-Rezeptor ist aus einer Polypeptidkette aufgebaut. Er weist eine 100 prozentige Strukturhomologie mit dem Mannose-6-Phosphat Rezeptor auf. Extrazellulär trägt er zwei Bindungsstellen für IGF und Mannose-6-Phosphat, intrazellulär wird die Wirkung über ein G-Protein vermittelt. Die Affinität zum Typ-2-IGF-Rezeptors ist beim IGF-II etwa 100 mal höher als beim IGF-I (Nissley and Rechler, 1984).

IGF-I und IGF-II zeigen allerdings eine wesentlich größere Affinität zu den IGFBP als zu den IGF-Rezeptoren (Cohick and Clemmons, 1993).

1.1.3 Wirkung von IGF-I

Den IGF wird eine anabole Wirkung zugeschrieben. Sie spielen eine wichtige Rolle bei Wachstum und Organentwicklung. Sie stimulieren außerdem die Proliferation und Differenzierung verschiedenster Zellreihen (Jones and Clemmons, 1995; Stewart and Rotwein, 1996). Dies ist vor allem im wachsenden Organismus und somit im Kindes und Jugendalter von besonderer Bedeutung. Aber auch bei der Zellregeneration, bei Heilungsprozessen in Geweben, bei Gewebehypertrophie ist eine Beteiligung des IGF Systems beschrieben worden (Lynch et al., 1991).

IGF-I konnte in vielen Geweben und Zellen nachgewiesen werden, wie z.B. in Fibroblasten, Chondroblasten, Osteoplasten, in Niere, Leber, Lunge, Pankreas, Muskel, Fettgewebe und fetalem Gewebe. Es konnte gezeigt werden, dass die IGF in den zahlreichen Zellen und Geweben lokal synthetisiert und freigesetzt werden, was zu der Annahme einer autokrinen und parakrinen Funktion führte (D'Ercole et al., 1984; Baxter, 1986). Im Blutserum lassen sich wesentlich

höhere IGF-I Konzentrationen nachweisen als in den verschiedenen Geweben (Copeland et al., 1980). Für diese im Serum zirkulierenden IGF scheint jedoch die Leber Hauptsyntheseort zu sein (Schwander et al., 1983). Eine mangelnde IGF-I Synthese im Wachstumsalter kann, wie auch Störungen der Bildung des Growth Hormone, einen Minderwuchs begünstigen (Stewart and Rotwein, 1996; Weinmann and Kiess, 1990).

Die anabole Wirkung der IGF lässt sich durch verschiedene metabolische Wirkungen erklären. Durch die Strukturähnlichkeit mit Proinsulin zeigen die IGF auch eine insulinähnliche Wirkung. Sie steigern den Glucose- und Aminosäuretransport in die Zelle und stimulieren die Protein-, Lipid- und Glykogensynthese (Baxter, 1986; Turkalj, 1992; Langford and Miell, 1993; Jones and Clemmons, 1995).

Durch die anabolen Effekte der IGF auf verschiedenste Gewebe u.a. eben auch auf die Skelettmuskulatur, begann man auch in der Sportmedizin sich für diese Wachstumsfaktoren zu interessieren. In verschiedenen Studien wurden die Auswirkungen von IGF auf das Muskelwachstum und die belastungsbedingte Adaptation der Skelettmuskulatur untersucht. IGF-I scheint die wachstumsfördernden Effekte des Growth Hormon (GH) im Skelettmuskel zu vermitteln. Es wird aber auch eine autokrine, bzw parakrine Funktion im Muskelgewebe beschrieben (Adams, 1998). Allerdings sind bei experimenteller IGF-I Gabe die positive Effekte auf Muskelwachstum, Kraft und Proteinsynthese im Muskel nur sehr gering ausgeprägt (Taaffe et al., 1994; Yarasheski et al., 1995; Taaffe et al., 1996).

Auch das kardiovaskuläre System wird durch IGF-I beeinflusst. Es konnte gezeigt werden dass eine IGF-I Injektion positive inotrope Effekte am Herzen hervorruft. Es kam zu einem Anstieg des Cardiac Output, des Schlagvolumens und der Ejection Fraction (Russel-Jones et al., 1995; Donath et al., 1996).

Neben vielen physiologischen Effekten, die den IGF zugeschrieben werden, standen in den letzten Jahren aber immer mehr auch die pathologischen Aspekte zur Diskussion. So wird eine Beteiligung der IGF bei malignen Zelltransformationen beschrieben (Baserga, 1999). Erhöhte IGF-I Spiegel scheinen bei kolorektalen Karzinomen, Prostata Karzinomen und Lungen

Karzinomen eine Rolle zu spielen (Grimberg and Cohen, 2000). Durch Untersuchungen nach Gabe von rhIGF-I sind auch viele Nebenwirkungen erhöhter IGF-I Spiegel beschrieben. So kam es z.B. zu Hypoglykämien, Störungen des Insulin/Glukagon Regelkreises, Ermüdung, Schwindel, Palpitationen und Dyspnoe (Langford and Miell, 1993; Sherwin et al., 1995; Russell-Jones et al., 1995). Da IGF den Glucose Transport in die Zelle steigert sind Studienergebnisse, die Hypoglykämien nach Gabe von rhIGF-I beschreiben, nachvollziehbar. Die blutzuckersenkende Potenz von IGF-I beträgt 6-7% des Insulins (Langford and Miell, 1993).

Die zahlreichen Studien der letzten Jahre haben viele positive und negative Effekte der IGF beschrieben, sie haben aber auch gezeigt wie komplex das ganze GH-IGF-System ist. Es wird deutlich, daß IGF-I nicht als ein einzelner Faktor isoliert betrachtet werden kann, vielmehr weiß man heute daß die biologische Aktivität des IGF-I stark von den IGF bindenden Proteinen (IGFBP) im Serum abhängt (Zapf et al., 1979; Baxter, 2000).

1.2 Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBP)

Die IGF sind im Blut zu 99% an spezifische Trägerproteine gebunden, die IGF-Bindungsproteine (IGFBP), welche eine hohe Affinität zu IGF-I und IGF-II zeigen. Nach ihrer Struktur können 7 verschiedene IGFBP unterschieden werden, welche als IGFBP-1 bis IGFBP-7 bezeichnet werden (Ballard et al., 1989; Wilson et al., 1997). Die verschiedenen IGFBP werden in der Leber und nahezu allen Zellen und Geweben in unterschiedlichen Kombinationen synthetisiert. In Fibroblasten z.B. werden v. a. IGFBP-3, -4 und 5 gebildet (Camacho-Hubner et al., 1992). Man kann annehmen, dass durch die Synthese unterschiedlicher IGFBP Kombinationen in den verschiedensten Zellen die gewebespezifische Wirkungen und Funktionen reguliert werden (Clemmons, 1997; Ranke and Elmlinger, 1997).

Allen IGFBP gemeinsam sind strukturhomologe Merkmale. Dies sind eine carboxyterminale und eine aminoternale Domäne, welche beide eine unterschiedliche Anzahl an Cysteinresten enthalten. Sie bilden durch

Disulfidbrücken die Tertiärstruktur der IGFBP (Baxter et al., 1989). Innerhalb der verschiedenen IGFBP besteht eine Sequenzhomologie von 30-50%.

Die IGFBP sind Speicher und Transportprotein für IGF und ermöglichen eine bedarfsorientierte IGF Freisetzung. Da die gebundenen IGF kaum Bioaktivität zeigen, steht dem Körper so ein großer Pool an IGF zur Verfügung (Zapf et al., 1979; Ibelgaufits, 1995).

Die IGFBP können durch spezifische Proteasen gespalten werden und so IGF wieder freigeben. Damit kommt auch den Proteasen eine wichtige Funktion in der Regulation der IGF zu (Jones and Clemmons, 1995). Erstmals beschrieben wurden Proteasen 1990 für IGFBP-3 im Serum schwangerer Frauen (Hoselopp et al., 1990).

Durch die Bindung und Freisetzung der IGF können die IGFBP die Wirkung der IGF regulieren.

1.2.1 IGFBP-1

Das IGFBP-1 besteht aus 234 Aminosäuren, 18 Cysteinresten und hat ein Molekulargewicht von 25,3 kDa. Der genetische Code ist auf Chromosom 7 lokalisiert (Rosenfeld et al., 1994).

Bindet IGF an IGFBP-1, liegt es in einem sogenannten 40 kDa Komplex vor (wie auch IGFBP-2-4-6), welcher die Gefäßwand durchdringen kann und sehr gut gewebeängig ist. So spielt IGFBP-1 wahrscheinlich eine wichtige Rolle als Transportprotein für IGF zwischen dem Intravasalraum und den Zellen und Geweben (Clemmons, 1991; Ranke and Elmlinger, 1997).

1.2.2 IGFBP-3

Das IGFBP-3 besteht aus 264 Aminosäuren, 18 Cysteinresten und besitzt ein Molekulargewicht von 28,7 kDa. Genetisch codiert wird es auf Chromosom 7 (Rosenfeld et al., 1994).

Im Blut bindet IGFBP-3 mit hoher Affinität ca 96 % der zirkulierenden IGF in einem ternären Komplex von 120 bis 150 kDa. Der Komplex besteht aus drei Untereinheiten, einer „acid labile subunit (ALS, α -Untereinheit), dem IGFBP-3 (β -Untereinheit) und dem IGF (γ -Untereinheit).

Dieser 150 kDa Komplex kann den Intravasalraum nicht verlassen und bestimmt damit entscheidend die Bioverfügbarkeit der IGF (Baxter, 1994; Clemmons, 1991; Clemmons, 1997).

Durch die Bindung der IGF im 150 kDa Komplex verlängert sich die kurze Halbwertszeit von 10–20 Minuten der freien kleinmolekularen IGF, auf 12-15 Stunden, da sie nicht mehr so leicht über die Niere ausgeschieden werden oder ins Interstitium abwandern können (Guler et al., 1989; Cohick and Clemmons, 1993).

1.3 Regulation von IGF-I und IGFBP und Einflussfaktoren auf deren Serumspiegel

Die IGF-I Konzentrationen im Blut unterliegen einer Vielzahl von Einflussfaktoren und Regulationsmechanismen, von welchen die wichtigsten im Folgenden aufgeführt werden.

Die IGF-I Serumspiegel zeigen ein altersabhängiges Profil. Die niedrigen Werte bei Geburt steigen in der Kindheit stetig an und erreichen während der Pubertät ihr Maximum. Danach ist ein langsamer kontinuierlicher Abfall bis ins hohe Alter zu beobachten (Furlanetto et al., 1977; Zapf et al., 1981; Blum et al., 1988).

Der wichtigste Faktor in der Regulation der IGF-I Synthese ist das aus dem Hypophysenvorderlappen sezernierte Wachstumshormon (Growth Hormon, GH). Die IGF-I Synthese wird durch GH stimuliert und zeigt eine enge Abhängigkeit von der GH Sekretion. Die zirkadiane Rhythmik der GH Sekretion

wirkt sich jedoch nicht auf die IGF-I Serumspiegel aus. IGF-I wiederum reguliert die GH Sekretion in Form einer negativen „Feed-back“ Inhibition, d.h. es resultieren bei GH Mangel auch erniedrigte IGF-I Spiegel im Blut, was Wachstumsstörungen oder Minderwuchs zur Folge haben kann. (Froesch et al., 1985; Blum and Ranke, 1990).

Da IGF zu einem großen Teil GH abhängig in der Leber synthetisiert werden, findet man bei Leberfunktionsstörungen wie z.B. einer Leberzirrhose erniedrigte IGF-I Spiegel (und IGFBP-3), die eng mit anderen Lebersyntheseparametern wie z.B. Cholinesterase oder Quickwert korrelieren (Schwander et al., 1983; Wu et al., 1974; Kratzsch et al., 1995). Auch eine ausreichende Zufuhr von Kalium, Magnesium und Zink scheint für die IGF Synthese von besonderer Bedeutung zu sein (Estivariz and Ziegler, 1997).

Eine ausreichende Ernährung ist Voraussetzung für viele anabole Vorgänge. Da IGF und IGFBP bei Wachstum und anabolen Funktionen eine wichtige Rolle spielen, ist der Einfluss einer Mangelernährung auf das IGF–IGFBP-System in einigen Studien untersucht worden. Übereinstimmende Ergebnisse zeigen bei Nahrungsmangel oder Fasten schon innerhalb der ersten 24 Stunden einen IGF-I Abfall in Serum und Geweben. Die IGFBP-3 Konzentrationen werden weniger stark beeinflusst. IGFBP-1 steigt bei Malnutrition an, was durch verminderte Insulinspiegel erklärbar ist.

Die IGFBP-1 Konzentrationen im Blut sind postnatal am höchsten und nehmen mit zunehmendem Alter stetig ab. Sie unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Werten in den Morgenstunden (Cohen and Rosenfeld, 1994).

Die IGFBP-1 Serumspiegel werden durch Insulin invers reguliert, verhalten sich also gegenläufig zur Blutglucosekonzentration. Somit erscheint auch die Beobachtung, dass bei hypoglykämischer Stoffwechsellage (z.B. in Hungerzuständen) die IGFBP-1 Serumkonzentration ansteigt und nach Nahrungsaufnahme wieder abfällt, verständlich (Clemmons et al., 1981; Isley et al., 1983; Underwood et al., 1994).

Auch die zirkadiane Rhythmik, der IGFBP-1 Serumspiegel, erklärt sich durch die inverse Insulinregulation. Durch den nächtlichen Abfall des Insulinspiegels steigt die IGFBP-1 Konzentration an. Nach Nahrungsaufnahme am Morgen

kommt es durch den ansteigenden Insulinspiegel wieder zu einem Abfall der IGFBP-1 Serumkonzentration (Lee et al., 1993; Underwood et al., 1994).

Wie bei IGF-I sind auch die IGFBP-3 Spiegel abhängig von der GH Sekretion. Die zirkadiane Rhythmik der GH Sekretion hat aber keine Auswirkung auf die IGFBP-3 Serumkonzentrationen (Blum et al., 1990; Jorgensen et al. 1990). Die IGFBP-3 Serumspiegel sind postnatal niedrig und steigen bis zur Pubertät kontinuierlich an. Mit zunehmendem Alter fallen sie dann langsam und stetig wieder ab (Cohen and Rosenfeld, 1994).

IGFBP-3 weist von allen IGFBP die höchsten Serumkonzentrationen auf. Es ist damit das wichtigste Speicherprotein für IGF.

Da gebundene IGF kaum biologische Aktivität zeigen, hat IGFBP-3 als quantitativ wichtigstes Bindungsprotein, welches im Serum fast das gesamte IGF gebunden hält, eine wichtige Funktion in der Regulation der IGF Wirkung.

Durch die Bindung von IGF an IGFBP-3 werden die IGF in ihrer Wirksamkeit gehemmt. Benötigt der Organismus mehr IGF, können die IGFBP durch Proteasen aufgespalten werden und das IGF wieder freigeben. Dadurch wird die Gesamtwirksamkeit der IGF wieder gesteigert. Die Konkurrenz der IGFBP mit den zellulären IGF-Rezeptoren um die IGF Bindung ist ein weiterer Regulationsmechanismus, wobei die IGFBP eine größere Affinität als die IGF-Rezeptoren zu den IGF aufweisen (Jones and Clemmons, 1995).

1.4 Der Einfluss körperlicher Aktivität und sportlicher Betätigung auf die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumspiegel

Körperlicher Aktivität und Ausdauertraining scheinen einen Einfluss auf die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumspiegel zu haben, wobei Alter, Dauer und Art der sportlichen Betätigung und Trainingsintensität eine Rolle spielen (Consitt et al., 2002). Deshalb unterscheiden sich die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen hier erheblich.

Kelly et al. und Bonnefoy et al. konnten höhere IGF-I Konzentrationen im Blut bei körperlich aktiven Frauen nachweisen, während Voskuil et al. niedrigere

IGF-I und IGFBP-3, aber höherer IGFBP-1 Spiegel in dieser Gruppe feststellte (Kelly et al., 1990; Bonnefoy et al., 1998; Voskuil et al., 2001).

Auch die Auswirkungen eines sportlichen Ausdauertrainings auf die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumspiegel sind nicht einheitlich. Nach 4 monatigem Schwimmtraining bei 18 bis 22 jährigen Frauen beschrieb Koziris et al. einen IGF-I und IGFBP-3 Anstieg (Koziris et al., 1999). Poehlman et al. zeigte nach 8 Wochen Ausdauertraining bei älteren Frauen ebenfalls höhere IGF-I Werte im Blut (Poehlman et al., 1994). Allerdings beschrieb Eliakim et al. einen IGF-I und IGFBP-3 Abfall nach 5 Wochen Ausdauertraining bei 15 bis 17 jährigen Frauen, und Vitiello et al. fand keinen Unterschied nach 5 wöchigem Ausdauertraining bei älteren Frauen (Eliakim et al., 1996; Vitiello et al., 1997). Eine Abhängigkeit der IGF-I Veränderung von der Art des sportlichen Trainings zeigte Snow et al. Er verglich die IGF-I Werte junger Gymnastik Sportlerinnen mit denen von Laufsportlerinnen und stellte wesentlich höhere IGF-I Spiegel in der Gymnastik Gruppe fest (Snow et al., 2000).

Eine kurzdauernde sportliche Belastung führt zu einem vorübergehenden Anstieg der IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumkonzentrationen. Hornum et al. zeigte einen IGF-I und IGFBP-3 Anstieg nach 10 Minuten intensiver Fahrradergometriebelastung (Hornum et al., 1997). Dall et al. beschrieb einen IGF-I, IGFBP-1 und 3 Anstieg nach kurzer Maximalbelastung der dänischen Rudernationalmannschaft, der aber nach Korrektur der Hämokonzentration bei IGF-I und IGFBP-3 nicht mehr signifikant war (Dall et al., 2001).

Auch Ehrnborg veröffentlichte einen IGF-I und IGFBP-3 Anstieg bei kurzdauernder sportlicher Belastung bei Eliteathleten (Ehrnborg et al., 2003). Es gibt jedoch auch eine Studie von Consitt et al. welcher keine IGF-I Veränderung nach 40 Minuten Fahrradergometrie feststellte (Consitt et al., 2001).

Diese differierenden Ergebnisse zeigen, dass hier noch nicht alle Sachverhalte abschließend geklärt sind.

2. Fragestellung

Schneller, Höher, Weiter ist heute im Leistungssport ein Motto welches unter physiologischen Bedingungen nicht unbegrenzt steigerbar ist. Aus diesem Grund werden zunehmend anabole, leistungsfördernde Substanzen eingenommen um sich einen Vorteil gegenüber der Konkurrenz zu verschaffen. Zu diesen Substanzen zählen auch Wachstumshormone und Faktoren, die einerseits physiologisch im Blut und Geweben vorhanden sind, andererseits aber auch von außen zugeführt werden können. Um einen Missbrauch besser nachweisen zu können ist es von großer Bedeutung, das physiologische Verhalten dieser Substanzen genau zu kennen.

Regelmäßiges Training hat im Sport einen leistungssteigernden Effekt, Ausdauertraining führt z.B. zu einer besseren Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems und durch Muskelhypertrophie zu einer Kraftsteigerung. In der Vermittlung dieser Effekte scheinen u.a. Wachstumsfaktoren wie IGF und IGFBP eine Rolle zu spielen.

Um die physiologischen Vorgänge und Effekte, welche durch körperliches Training ausgelöst werden und die Rolle, welche die IGF und IGFBP dabei spielen, besser zu verstehen, werden in dieser Arbeit folgende Fragen näher betrachtet:

1. Wie Verhalten sich die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumspiegel bei kurzdauernder körperlicher Maximalbelastung bei Frauen ?
2. Unterscheiden sich diese Ergebnisse bei Sportlerinnen und untrainierten Probandinnen ?

3 Probandinnen, Material und Methoden

3.1 Probandinnen

Die Kriterien für eine Teilnahme an der Studie wurden folgendermaßen festgelegt:

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 18 - 45 Jahre
- Sportliche Betätigung: > 2 Stunden Ausdauertraining/ Woche, oder
< 2 Stunden Ausdauersport / Woche

Es stellten sich 61 Frauen freiwillig zur Verfügung, deren Alter zwischen 18 und 41 Jahren lag (Mittelwert 26,6, Median 25,0). 31 Probandinnen stellten sich aus eigenem Interesse zu einer sportmedizinischen Untersuchung in der Sprechstunde der sportmedizinischen Abteilung der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen vor und erklärten sich dazu bereit an der Studie teilzunehmen. 30 Probandinnen meldeten sich bezüglich eines Aushanges an verschiedenen Orten der Universität Tübingen.

Es wurden nur die Daten von 55 der 61 Frauen in der Studie ausgewertet. Bei den 6 ausgeschlossenen Probandinnen wurde in 5 Fällen die Bestimmung des Hämatokritwertes nicht durchgeführt und in einem Fall eine nicht vergleichbare Belastungsart auf einem Fahrradergometer durchgeführt.

Die 55 Frauen wurden über ihre sportlichen Aktivitäten und ihre Trainingsgewohnheiten befragt. Aufgrund dieser Trainingsanamnese wurden zwei Gruppen gebildet, eine Gruppe mit 27 Probandinnen, welche mehr als 2 Stunden pro Woche Ausdauertraining betrieben, und eine Gruppe mit 28 Probandinnen, welche sich weniger als 2 Stunden pro Woche sportlich betätigten (Freizeitsport oder keine sportlichen Aktivitäten). Die Frauen, welche aus eigenem Interesse zur sportmedizinischen Sprechstunde kamen, waren überwiegend Sportlerinnen mit regelmäßigem Ausdauertraining oder Leistungssportlerinnen in Landeskadern. Eine Auswahl bestimmter

Ausdauersportarten wurde nicht vorgenommen. Sportlerinnen aus dem Bereich der Leichtathletik mit Mittelstrecken- bis Langstreckenlauf, Hürdenlauf, Triathlon, Radfahren, Fußball, Badminton, Aerobic und Fitness nahmen an der Studie teil. Die anderen Probandinnen betrieben keinen oder nur gelegentlich Freizeitsport.

Alle Studienteilnehmerinnen wurden vor ihrem Einverständnis schriftlich über die Fragestellung, den Versuchsaufbau und die Durchführung informiert (siehe Anhang Aufklärungsbogen). Die Studie war zuvor von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen begutachtet und genehmigt worden.

3.2 Versuchsdurchführung

Für die Durchführung der Studie wurden uns die Untersuchungsräume der Abteilung für Sportmedizin der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen zur Verfügung gestellt.

Die Versuche wurden in der Zeit zwischen 8 und 18 Uhr durchgeführt. Die Probandinnen waren alle nicht nüchtern und durften während der Versuche keinerlei Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen.

Die Probandinnen wurden nach ihrer Trainingsanamnese in 2 Gruppen eingeteilt (Sportlerinnen / Nichtsportlerinnen) und auf einem Laufband bis zur subjektiven Erschöpfung körperlich belastet. Für beide Gruppen bestand ein identischer Versuchsaufbau.

Die körperliche Belastung wurde in Form eines Mehrstufentests auf einem Laufband (Laufergotest, Firma Jäger Würzburg) absolviert. Die Laufbandsteigung betrug 2%. Die erste Belastungsstufe wurde auf 6 km/h festgelegt und alle 3 Minuten um 2 km/h gesteigert. Die Probandinnen konnten bei subjektiver Maximalbelastung (Erschöpfung) die Belastung beenden und zwar entweder nach Absolvieren einer Belastungsstufe über 3 Minuten oder aber bei Beginn der nächst höheren Stufe frühestens nach einer Minute und danach zu jeder vollen oder halben Minute.

Vor Beginn und am Ende der Belastung sowie nach jeder Erhöhung der Belastungsstufe wurde die Herzfrequenz bestimmt und ein Röhrchen

Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen zur Bestimmung der Lactatkonzentration.

Zur Bestimmung des IGF-I und der IGF-I Bindungsproteine 1 und 3 wurden drei venöse Blutproben entnommen, die erste (I) direkt vor der Belastung, die zweite (II) unmittelbar danach und die dritte (III) genau eine Stunde nach Belastungsende.

Um mögliche Volumenverschiebungen wie Hämodilution oder Hämokonzentration während der Belastung zu erfassen, wurde vor Beginn und direkt nach Belastungsende ein Röhrchen Kapillarblut zur Hämatokritbestimmung entnommen. Alle Werte aus den untersuchten Serumproben direkt nach der Belastung (IGF-I (II), IGFBP-1 (II), IGFBP-3 (II)), wurden um die individuelle Hämatokritänderung korrigiert indem sie durch den Quotienten Hämatokrit II/I ($Hk_{\text{nach/vor Belastung}}$) geteilt wurden. Alle folgenden Untersuchungen, Diagramme und Berechnungen wurden nur mit den, um die Hk-Änderung korrigierten Werten direkt nach Belastung durchgeführt.

3.3 Bestimmung der Lactatkonzentration

Die Messung der Lactatkonzentration wurde mit dem Lactatanalyzer „EBIO plus“ der Firma Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH durchgeführt.

3.4 Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS)

Die individuelle anaerobe Schwelle wurde mit einem Computerprogramm nach der Methode von Dickhuth [Dickhuth et al. 1991] bestimmt. Die dafür erforderlichen Daten wurden im Verlauf des Mehrstufentests erhoben. Im einzelnen waren dies die Lactatkonzentration und die Herzfrequenz vor Beginn der Belastung und am Ende jeder Belastungsstufe sowie die anthropometrischen Daten wie Größe und Gewicht.

3.5 Bestimmung von IGF-I und IGFBP-1 und 3

Die drei jeder Probandin entnommenen venösen Blutproben wurden umgehend zentrifugiert, das Serum abpipetiert und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert.

IGF-I und IGFBP-3 wurden im Labor der Universitäts-Kinderklinik Tübingen mit einem bei der Firma Mediagnost Reutlingen erhältlichen Radioimmunoassay in ng/ml bestimmt:

IGF-I: Human IGF-I RIA, Nachweisgrenze 0,02 ng/ml

IGFBP-3: Human IGFBP-3 RIA, Nachweisgrenze 0,06 ng/ml

IGFBP-1 wurden im Labor der Universitäts-Kinderklinik Gießen (Leiter PD Dr. Dr. W. Blum) mit einem bei der Firma Mediagnost Reutlingen erhältlichen Enzymimmunoassay in ng/ml bestimmt:

IGFBP-1 EIA, Nachweisgrenze 0,4 $\mu\text{g/l}$.

Die drei Blutproben von IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 werden in allen Ausführungen, Tabellen und Diagrammen mit römischen Ziffern in Klammern gekennzeichnet, und zwar:

- (I) Blutprobe vor Belastung (Basalwert)
- (II) Blutprobe direkt nach Belastung
- (III) Blutprobe 1 Stunde nach Belastung

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte nach Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen mit Hilfe des Einstichproben und Zweistichproben T-Test. Das Testniveau α wurde auf 0,05 festgelegt ($\alpha = 0,05$).

4. Ergebnisse

Alle Daten sind im Anhang in Tabelle 8 - 12 aufgeführt.

4.1 Individuelle anaerobe Schwelle (IAS)

Diagramm 1

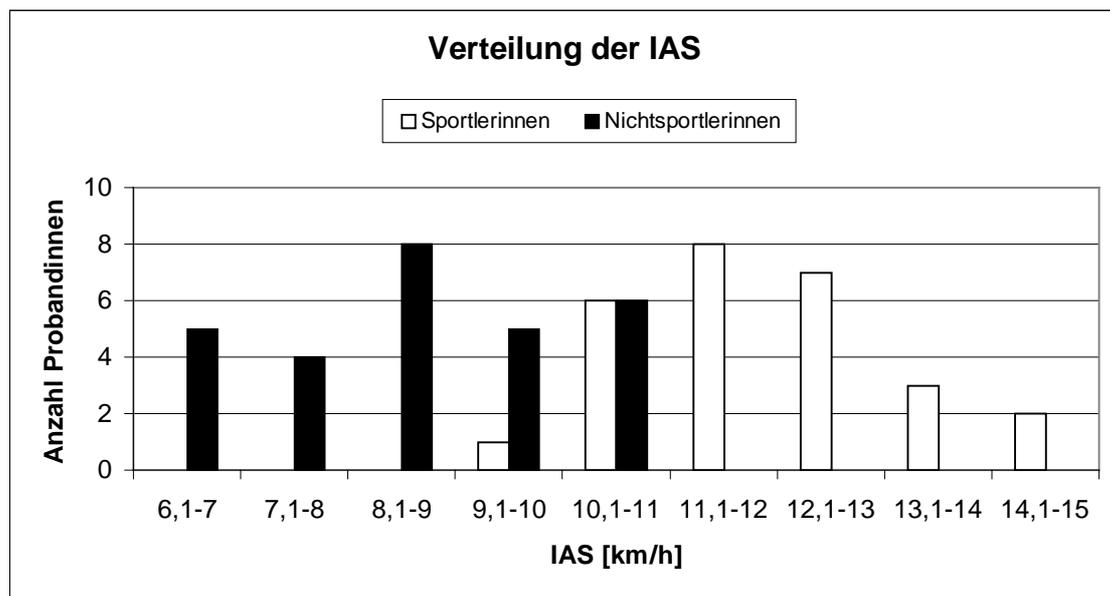
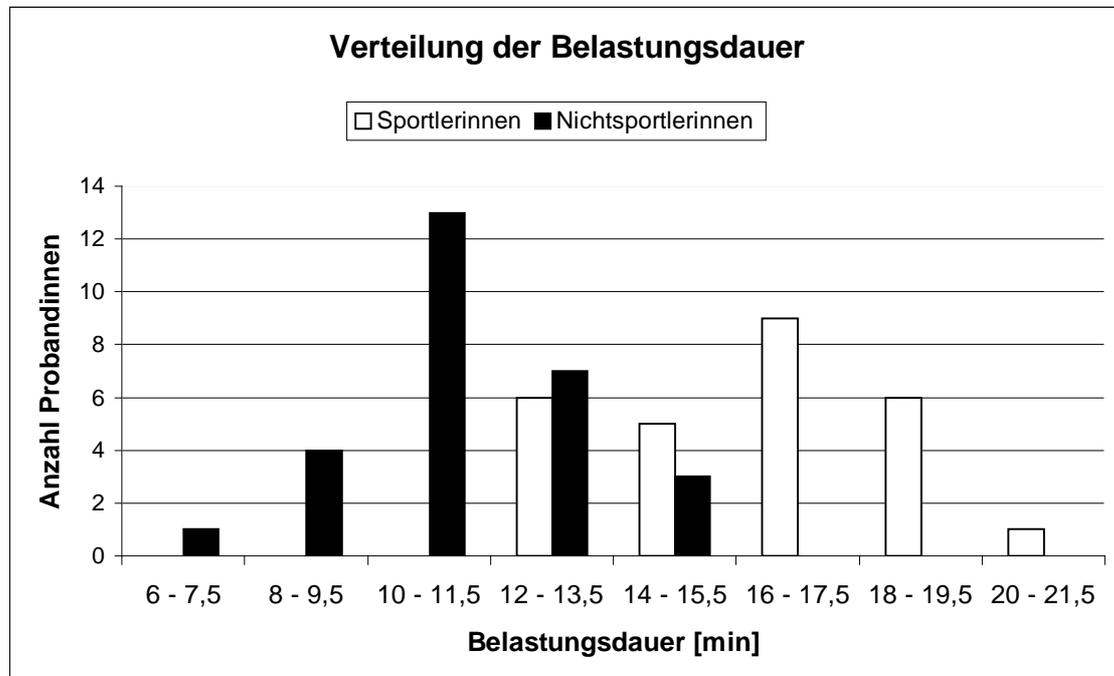


Diagramm 1 zeigt die Verteilung der Werte der individuellen anaeroben Schwelle (IAS). Es ist klar ersichtlich, daß die IAS bei den Sportlerinnen in einem höheren Bereich (9,1 – 15,0 km/h) liegt, als bei den Nichtsportlerinnen (6,1 – 11,0 km/h). Mittelwert: bei Sportlerinnen 11,89 km/h, bei Nichtsportlerinnen 8,58 km/h.

4.2 Belastungsdauer

Diagramm 2



In Diagramm 2 ist die Verteilung der Belastungsdauer auf dem Laufband bei Sportlerinnen und Nichtsportlerinnen dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass die Sportlerinnen den Mehrstufentest auf dem Laufband über einen längeren Zeitraum absolvierten (Sportlerinnen 12 – 21 Minuten, Mittelwert 15,9, Nichtsportlerinnen 7,5 – 14,5 Minuten, Mittelwert 11,3).

4.3 Hämatokrit

Um mögliche Volumenverschiebungen wie Hämokonzentration oder Hämodilution während der Versuche zu erkennen, wurde vor und direkt nach Belastungsende der Hämatokritwert bestimmt.

Tabelle 1

| | Sportlerinnen [Anzahl] | Nichtsportlerinnen [Anzahl] |
|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Hämokonzentration | 17 | 11 |
| Hämodilution | 4 | 11 |
| Hämatokritwert konstant | 6 | 6 |
| | | |
| Hk-Änderung Mittelwert | 0,96 % (Absolutwert) | -0,14 % (Absolutwert) |

Bei den Sportlerinnen kam es in 17 Fällen zu einem Anstieg des Hk (Hämokonzentration), bei 4 der Probandinnen zu einem Abfall des Hk (Hämodilution), und in 6 Fällen blieb der Hk konstant.

Im Mittel kam es zu einem Anstieg des Hk von 0,96 % (Absolutwert). Der Anstieg des Hk unter Belastung war signifikant auf dem Niveau $\alpha=0,05$ ($p = 0,001$).

Bei 11 Probandinnen aus der Gruppe der Nichtsportlerinnen kam es zu einem Hk-Anstieg, bei 11 der Frauen zu einem Abfall des HK, und in 6 Fällen blieb der Hk unverändert.

Im Mittel kam es bei den Nichtsportlerinnen zu einer Veränderung des Hk von - 0,14% (Absolutwert). Diese Veränderung des Hk war nicht signifikant auf dem Niveau $\alpha=0,05$ ($p = 0,67$).

4.4 IGF-I

Während der Belastung kam es nur bei den Sportlerinnen zu einer signifikanten Hämokonzentration. Dennoch wurden die Werte IGF-I (II), IGFBP-1 (II), IGFBP-3 (II) beider Gruppen um die individuelle Hämatokritänderung korrigiert. Die Korrektur wurde durchgeführt indem die Werte durch den Quotienten Hämatokrit II/I (Hk nach/vor Belastung) geteilt wurden. Alle folgenden Untersuchungen, Diagramme und Berechnungen wurden nur mit den um die Hk-Änderung korrigierten Werten direkt nach Belastung durchgeführt.

Diagramm 3

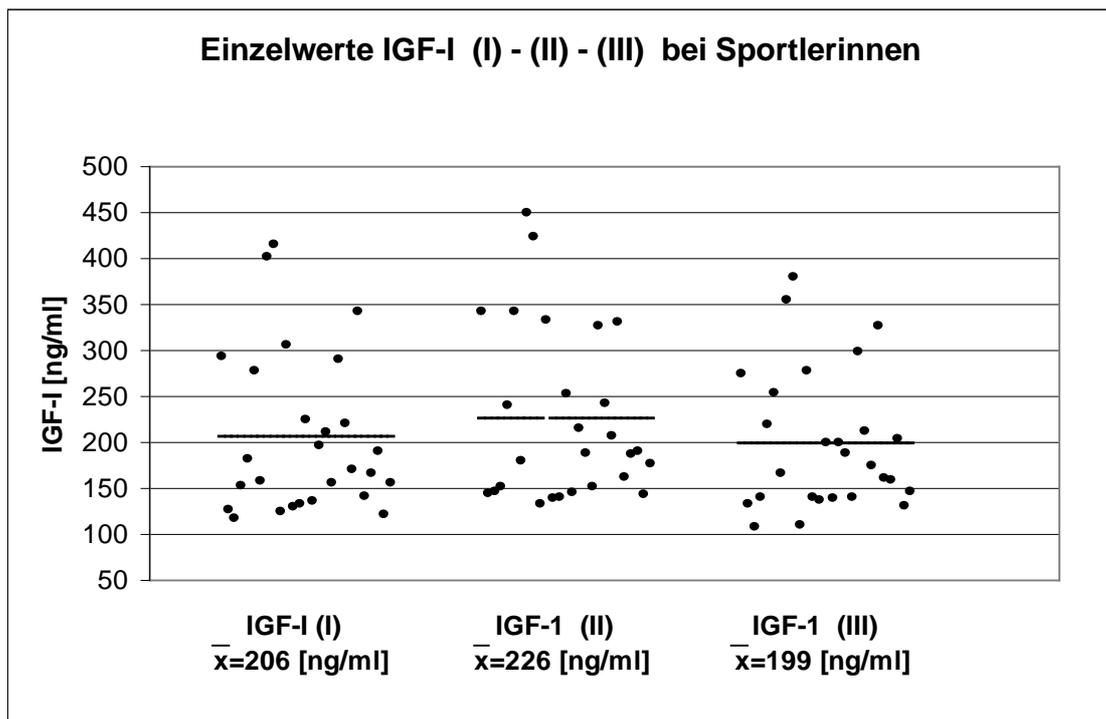


Diagramm 3 zeigt bei den Sportlerinnen die IGF-I Einzelwerte der 3 Blutproben, (I) vor Belastung, (II) direkt nach Belastung, (III) 1 Stunde nach Belastung. Die durchgezogenen Linien heben die Mittelwerte hervor.

Die basalen IGF-I (I) Werte liegen zwischen 118 und 416 ng/ml mit einem Mittelwert von 206 ng/ml. Sie liegen damit alle zwischen der 5. und 95. Perzentile (siehe Anhang Tabelle 13). Die beiden Probandinnen mit hohen basalen IGF-I Werten von 402 und 416 ng/ml sind 18 Jahre alt.

Die gemessenen IGF-I Werte direkt nach der Belastung (II) bewegen sich zwischen 133 und 450 ng/ml, mit einem Mittelwert von 226 ng/ml. Während der Belastung kam es im Mittel zu einem Anstieg von IGF-I um 20 ng/ml oder 9,7%. Dieser Anstieg ist hoch signifikant mit $p < 0,001$ auf dem Niveau $\alpha=0,05$ (Einstichproben T-Test). Eine Stunde nach Belastungsende lagen die IGF-I (III) Werte in einem Bereich von 108 - 380 ng/ml mit einem Mittelwert von 199 ng/ml. Nach einer Stunde Ruhepause war somit im Mittel ein Abfall der IGF-I Konzentration um 27 ng/ml oder 11,9 % zu beobachten, und damit im Mittel um 7 ng/ml unter den vor der Belastung gemessenen basalen Wert.

Bei 4 der Probandinnen (Nr. 10, 25, 26, 32) kam es nicht zu einem Anstieg, sondern zu einem Abfall der IGF-I Konzentration direkt nach Belastung, welche auch nach einer Stunde Pause nicht anstieg. Bei der Probandin mit der Nr. 40 war ein IGF-I Anstieg erst in der 3. Probe (IGF-I (III)) zu beobachten.

Die IGF-I Einzelwerte (I), (II), (III) bei den Nichtsportlerinnen sind in Diagramm 4 zu sehen. Die durchgezogenen Linien zeigen die Mittelwerte.

Die basalen IGF-I (I) Werte verteilen sich gleichmäßig über einen Bereich von 115 - 281 ng/ml und liegen damit innerhalb der 5. bis 95. Perzentile (siehe Anhang Tabelle 13). Nur die 24-jährige Probandin mit der Nr. 51 fällt durch ein niedriges basales IGF-I von 77 ng/ml auf und liegt damit zwischen der 0,1. und 5. Perzentile. Der IGF-I (I) Mittelwert aller Probandinnen beträgt 193 ng/ml.

Direkt nach der Belastung lagen die IGF-I (II) Konzentrationen in einem Bereich von 75 - 284 ng/ml mit einem Mittelwert von 200 ng/ml. Im Mittel kam es zu einem Anstieg von 7 ng/ml oder 3,6 %, der aber gerade nicht mehr signifikant ausfällt mit $p = 0,055$ auf dem Niveau $\alpha=0,05$ (Einstichproben T-Test).

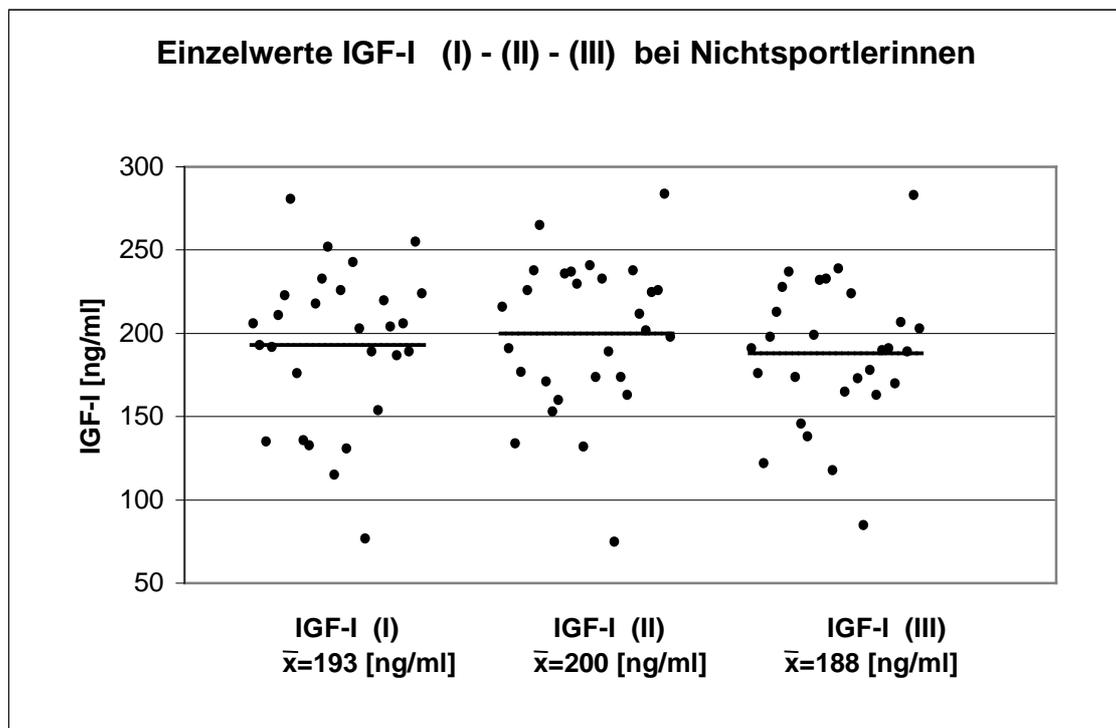
Die IGF-I (III) Werte nach einer Stunde Pause bewegen sich in einem Bereich von 85 - 283 ng/ml mit einem Mittelwert bei 188 ng/ml. Damit sank die IGF-I (III)

Konzentration im Mittel um 12 ng/ml ab und lag um 5 ng/ml (Mittelwert) unter dem basalen IGF-I (I) Wert.

Bei 6 der Probandinnen (Nr. 29, 38, 45, 51, 52, 60) fällt auf, daß die IGF-I (II) Konzentration direkt nach Belastung unter den basalen Wert abfällt und erst in der IGF-I (III) Probe wieder ansteigt, jedoch auch nur in 2 Fällen über den basalen Wert.

Bei 5 Probandinnen (Nr. 23, 28, 37, 49, 50) kam es zu einem Abfall der IGF-I Konzentration in der (II). Probe und einem weiteren Absinken in der (III).Probe.

Diagramm 4

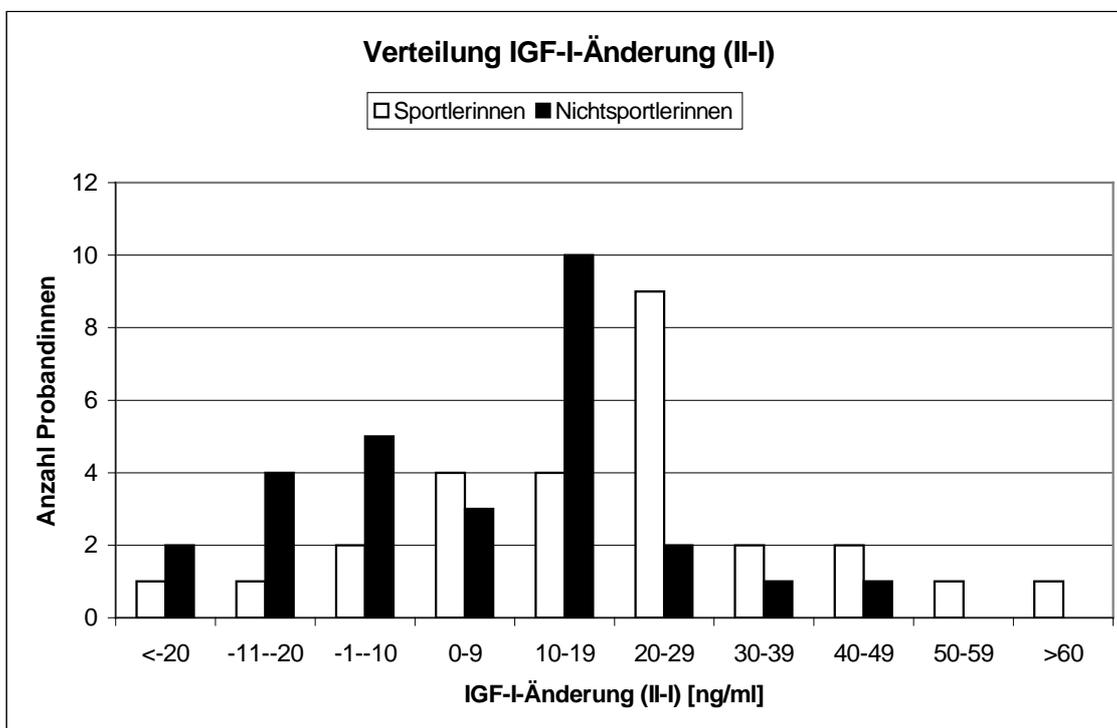


In Diagramm 5 ist die Verteilung der IGF-I Änderung direkt nach Belastung (II-I) als Absolutwerte in ng/ml bei Sportlerinnen und Nichtsportlerinnen aufgezeichnet.

Bei den Sportlerinnen liegt die IGF-I Änderung (II-I) in einem Bereich von –22 bis +65 ng/ml (Mittelwert 20 ng/ml), bei den Nichtsportlerinnen in einem Bereich von –26 bis +43 ng/ml (Mittelwert 7 ng/ml).

Bei den trainierten Probandinnen kam es folglich im Mittel zu wesentlich höheren IGF-I Anstiegen direkt nach der Belastung als bei den untrainierten Frauen. Beide Gruppen unterscheiden sich signifikant in ihrer IGF-I Veränderung nach Belastung auf dem Niveau $\alpha=0,05$, $p = 0,011$ (Zweistichproben T-Test).

Diagramm 5



4.4.1 Korrelative Abhängigkeiten

In den folgenden zwei Tabellen sind die Abhängigkeiten von IGF-I (I), IGF-I (II-I) und IGF-I (II-III) von verschiedenen Parametern in Form der Korrelationskoeffizienten R dargestellt.

Korrelative Abhängigkeiten bei Sportlerinnen (Korrelationskoeffizient R)

Tabelle 2

| | IGF-I (I) | | IGF-I (II-I) | | IGF-I (II-III) | |
|-----------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
| | R | p-Wert | R | p-Wert | R | p-Wert |
| Alter | -0,75 | 0,0001 | -0,46 | 0,015 | -0,57 | 0,002 |
| BMI | -0,11 | 0,58 | -0,06 | 0,76 | -0,27 | 0,17 |
| IAS | 0,31 | 0,112 | 0,04 | 0,85 | 0,29 | 0,14 |
| Belastungsdauer | 0,36 | 0,066 | 0,37 | 0,06 | 0,48 | 0,012 |

Korrelative Abhängigkeiten bei Nichtsportlerinnen

(Korrelationskoeffizient R)

Tabelle 3

| | IGF-I (I) | | IGF-I (II-I) | | IGF-I (II-III) | |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------|----------------|--------|
| | R | p-Wert | R | p-Wert | R | p-wert |
| Alter | -0,46 | 0,15 | 0,01 | 0,97 | -0,16 | 0,42 |
| BMI | -0,51 | 0,006 | 0,22 | 0,26 | -0,07 | 0,71 |
| IAS | -0,18 | 0,35 | 0,09 | 0,65 | 0,05 | 0,79 |
| Belastungsdauer | -0,02 | 0,91 | -0,21 | 0,27 | 0,11 | 0,57 |

4.4.2 Abhängigkeit des basalen IGF-I vom Alter

Die Abhängigkeit des basalen IGF-I (I) vom Alter bei den Sportlerinnen ist in Diagramm 6 zu sehen. Es zeigt sich eine hochsignifikante negative Korrelation ($R = -0,75$, p-Wert 0,0001). Jüngere Sportlerinnen tendieren also zu höheren IGF-I Serumspiegeln als die älteren Probandinnen. Die Altersverteilung der Sportlerinnen von 18 – 41 Jahre erstreckt sich gleichmäßig über den gesamten Wertebereich.

Diagramm 6

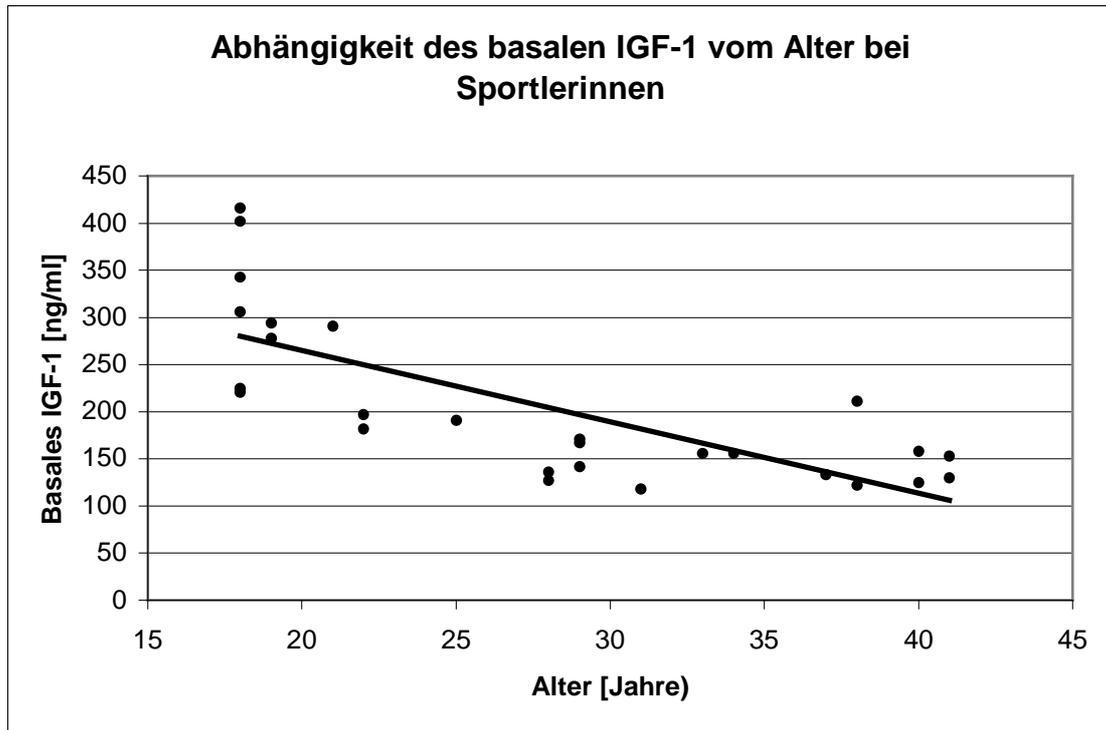
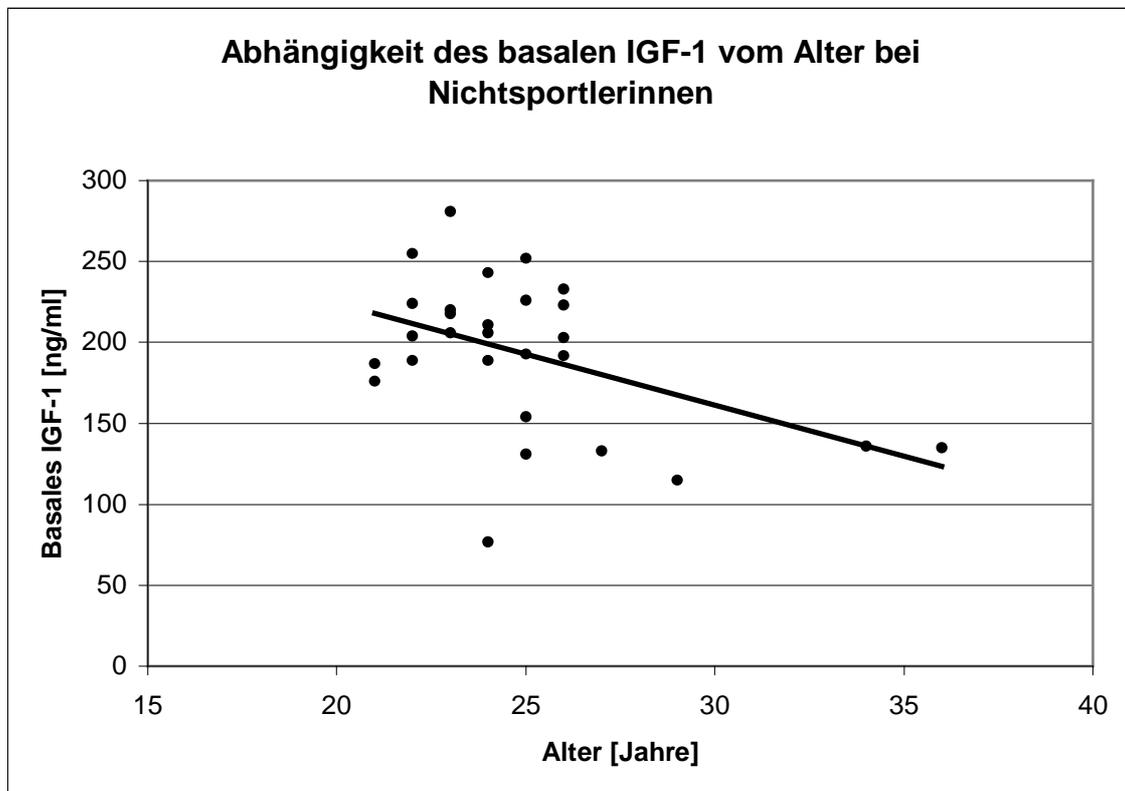


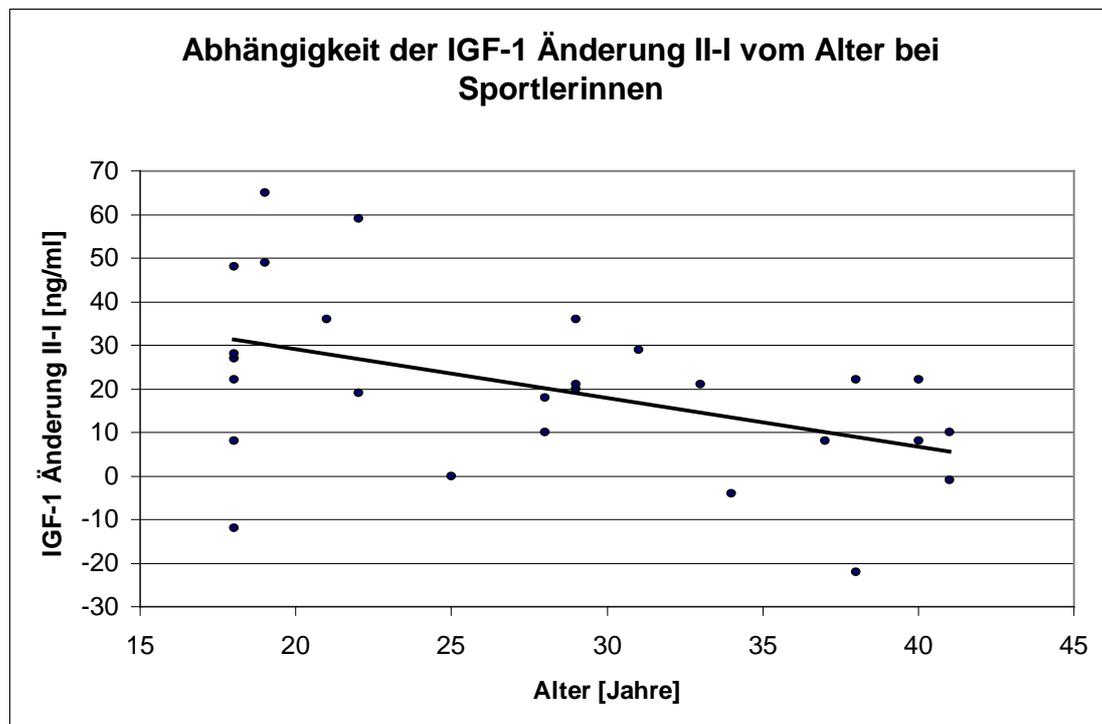
Diagramm 7



Die Abhängigkeit des basalen IGF-I (I) vom Alter bei den Nichtsportlerinnen ist in Diagramm 7 zu sehen. Hier besteht jedoch keine signifikante Korrelation ($R = -0,46$, p -Wert $0,15$). Die Altersverteilung der untrainierten Probandinnen ist jedoch nicht so homogen über den Wertebereich verteilt wie bei den Sportlerinnen. Die Mehrzahl der Nichtsportlerinnen ist 21 – 29 Jahre alt. Nur zwei Probandinnen liegen mit ihrem Alter von 34 und 36 Jahren im oberen Bereich.

4.4.3 Die Abhängigkeit der IGF-I Änderung II-I vom Alter

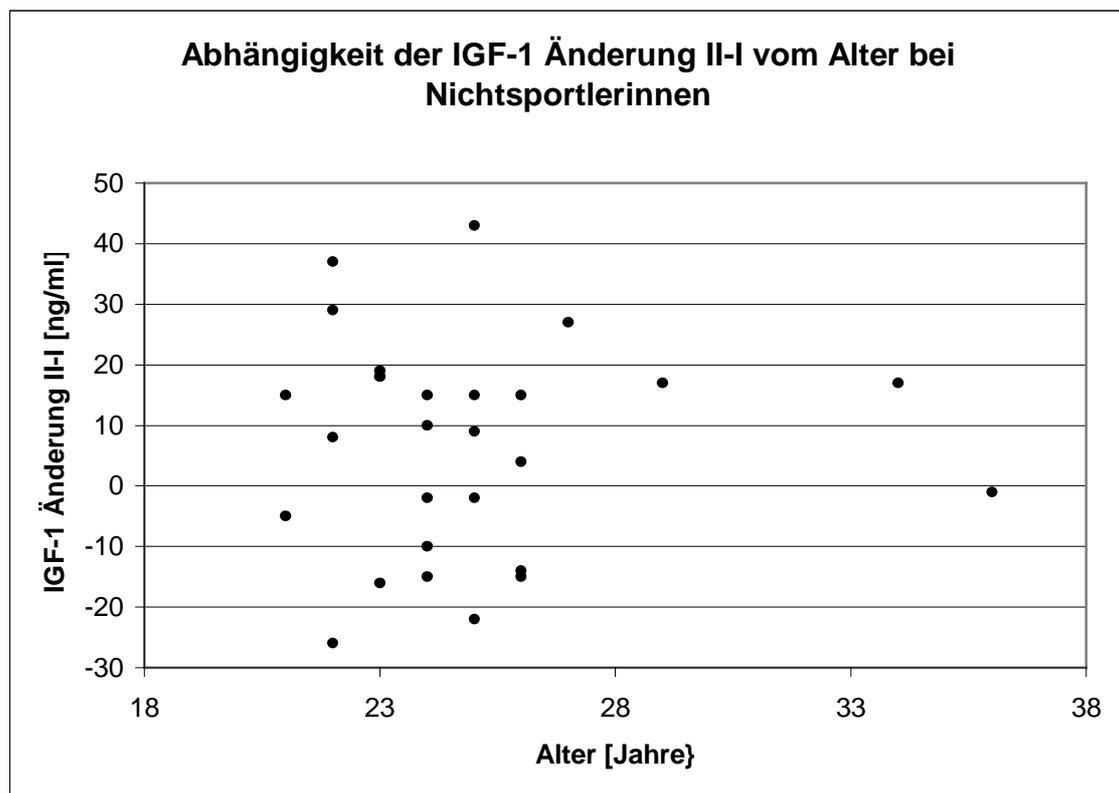
Diagramm 8



Die Abhängigkeit der IGF-I Änderung II-I (direkt nach der Belastung) vom Alter bei den Sportlerinnen ist in Diagramm 8 graphisch dargestellt. Es besteht eine signifikante negative Korrelation ($R = -0,46$, p -Wert $0,015$). Es kommt also bei jüngeren Sportlerinnen zu höheren IGF-I Veränderungen unter sportlicher Belastung als bei den älteren Probandinnen.

Im Gegensatz zu den Sportlerinnen besteht bei den Nichtsportlerinnen keine signifikante Abhängigkeit der IGF-I Änderung nach Belastung vom Alter ($R = 0,01$, p-Wert 0,97). Dies wird aus Diagramm 9 ersichtlich. Die Werte verteilen sich als gleichmäßige Punktwolke um die wagrechte Regressionsgerade. Die Altersverteilung der Nichtsportlerinnen ist nicht so gleichmässig über die untersuchte Altersgruppe verteilt wie bei den Sportlerinnen. Bis auf 2 Ausnahmen sind alle untrainierten Probandinnen 21 – 29 Jahre alt. Die anderen zwei sind 34 und 36 Jahre alt.

Diagramm 9



4.4.4 Abhängigkeit der IGF-I Änderung (II-I) von der IAS

Bei den Sportlerinnen zeigt die IGF-I Änderung (II-I) direkt nach Belastung keine signifikante Abhängigkeit von der IAS (Korrelationskoeffizient $R=0,04$, p-Wert 0,85). Dies wird in Diagramm 10 durch eine breit gestreute Punktwolke veranschaulicht.

Diagramm 10

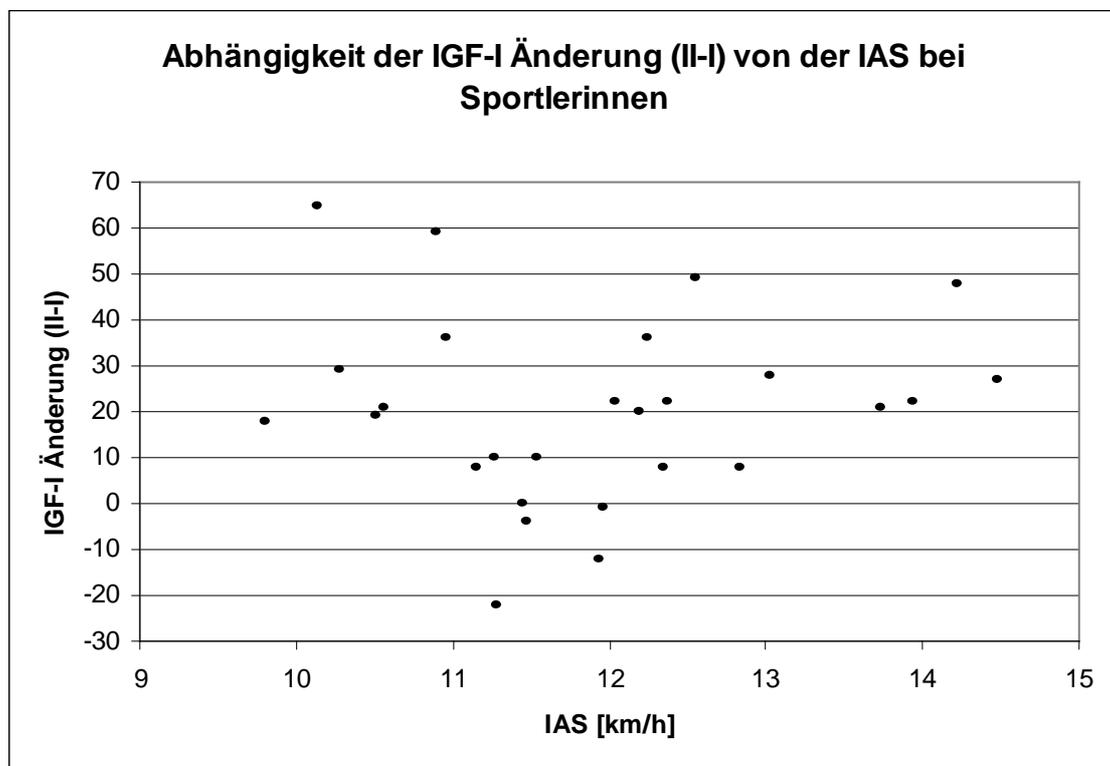
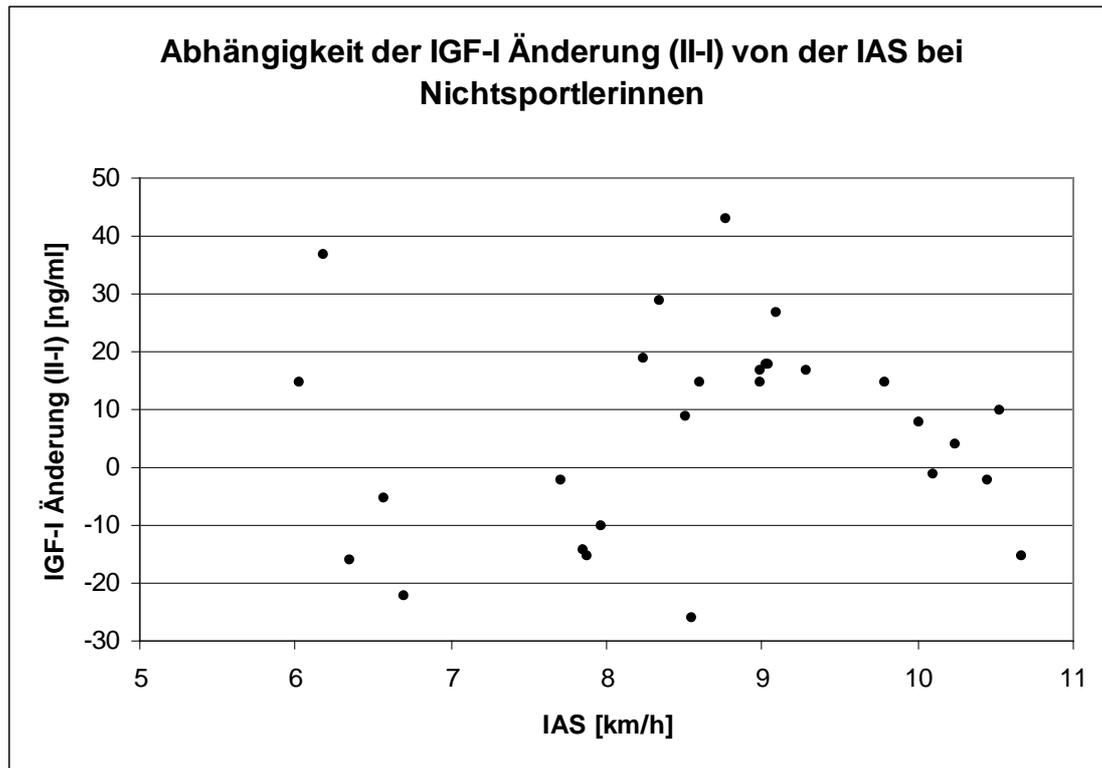


Diagramm 11 zeigt, dass auch bei den Nichtsportlerinnen keine signifikante Abhängigkeit der IGF-I Änderung (II-I) von der IAS zu sehen ist (Korrelationskoeffizient $R=0,09$, p-Wert $0,65$).

Diagramm 11



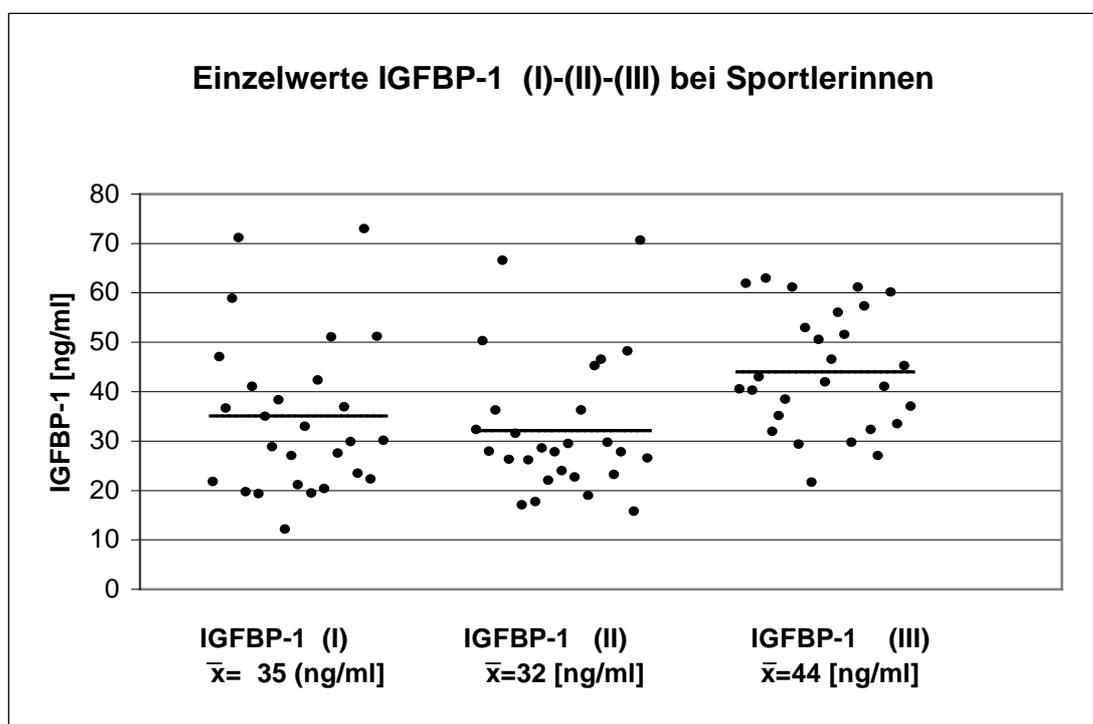
4.5 IGFBP-1

Diagramm 12 zeigt die Verteilung der IGFBP-1 Einzelwerte der trainierten Probandinnen vor der Belastung (I), direkt nach der Belastung (II) und nach einer Stunde Ruhepause (III). Die horizontalen Linien heben dabei die Mittelwerte hervor.

Die basalen IGFBP-1 (I) Werte verteilen sich über einen Bereich von $12,2 - 73,0$ ng/ml, mit einem Mittelwert von $34,8$ ng/ml. Die IGFBP-1 (II) Werte direkt nach der sportlichen Betätigung liegen zwischen $15,8$ und $70,7$ ng/ml (Mittelwert $32,4$ ng/ml). Im Mittel kam es also während der Belastung zu einem leichten

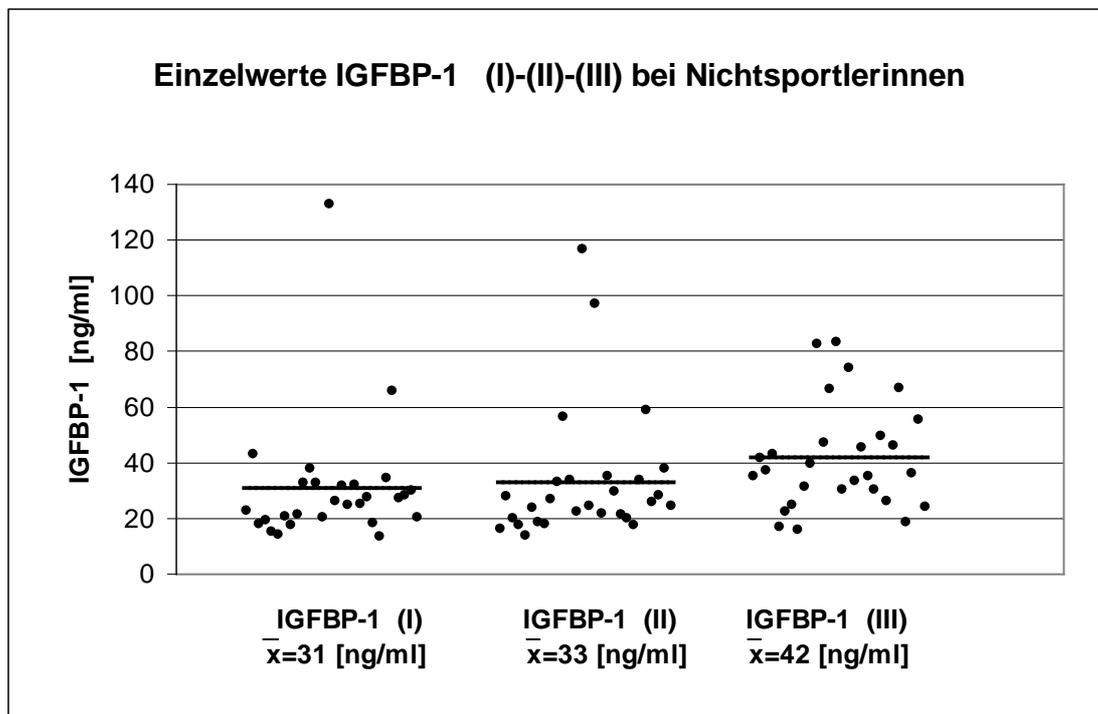
Abfall der IGFBP-1 Konzentration um 2,4 ng/ml. Nach einer Stunde Pause befanden sich die IGFBP-1 (III) Konzentrationen zwischen 21,7 und 62,9 ng/ml, mit einem Mittelwert von 44,1 ng/ml. Erst eine Stunde nach der Belastung (Wert (III)) ist somit im Mittel ein deutlicher Anstieg der IGFBP-1 Konzentration um 9,3 ng/ml oder 26,7 %, bezogen auf den Basalwert (I), zu sehen. Dieser Anstieg ist hoch signifikant auf dem Niveau $\alpha=0,05$ mit $p = 0,001$ (Einstichproben T-Test).

Diagramm 12



In Diagramm 13 sind die Einzelwerte des IGFBP-1 vor Belastung (I), direkt nach Belastung (II) und nach einer Stunde Pause (III) bei den Nichtsportlerinnen zu sehen. Die horizontalen Linien markieren wieder die Mittelwerte.

Diagramm 13



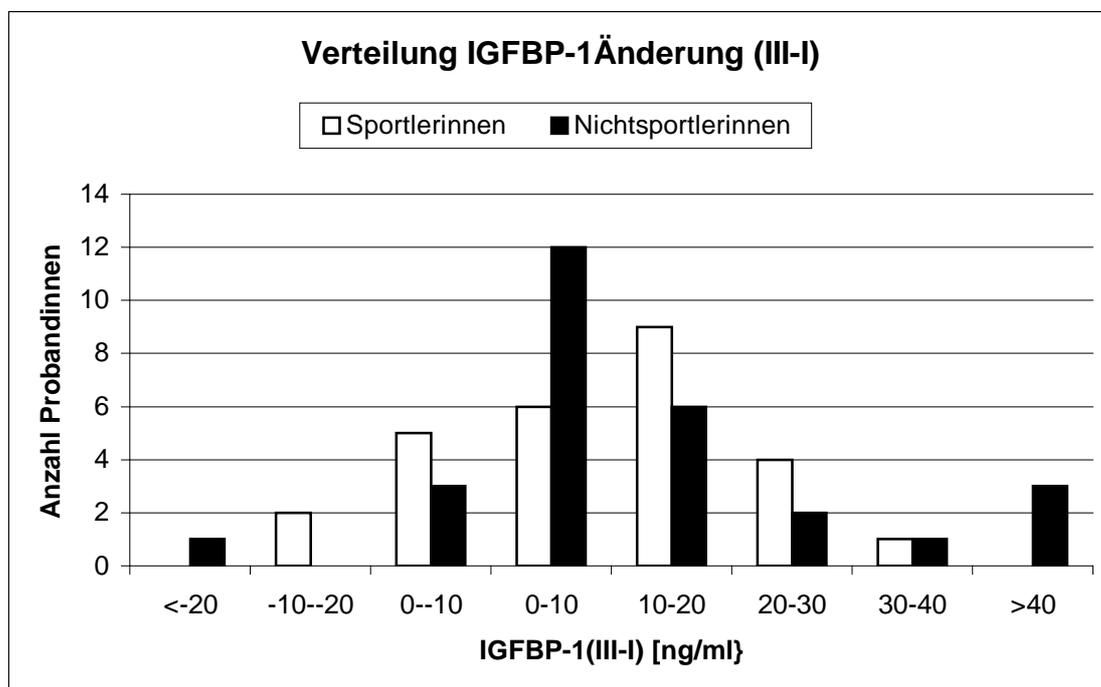
Die basalen Werte (I) verteilen sich gleichmäßig über einen Bereich von 13,6 - 66,0 ng/ml. Eine Probandin (Nr. 46) fällt mit einem hohen basalen IGFBP-1 von 133,0 ng/ml auf. Der Mittelwert aller IGFBP-1 (I) Konzentrationen beträgt 30,8 ng/ml. Direkt nach der Belastung liegen die IGFBP-1 (II) Konzentrationen zwischen 14,1 und 116,8 ng/ml (Mittelwert 33,2 ng/ml). Während der Belastung kam es also zu einem leichten Anstieg der IGFBP-1 Konzentration um 2,4 ng/ml. Eine Stunde nach Belastungsende bewegen sich die IGFBP-1 (III) Konzentrationen zwischen 16,2 und 83,6 ng/ml mit einem Mittelwert von 41,7 ng/ml. Es kam somit erst eine Stunde nach der Belastung im Mittel zu einem signifikanten Anstieg der IGFBP-1 Konzentration um 10,9 ng/ml oder 35,4 %, bezogen auf die basale IGFBP-1 (I) Konzentration ($p = 0,0039$, $\alpha=0,05$, Einstichproben T-Test).

Die Verteilung der IGFBP-1 Änderung (III-I) ist in Diagramm 14 zu sehen. Bei den Sportlerinnen liegen die Werte der IGFBP-1 Änderung (III-I) in einem Bereich von -15,8 bis 36,5 ng/ml (Mittelwert 9,3 ng/ml). Bei 7 der Probandinnen

(Nr. 10, 11, 13, 31, 32, 34, 44) kam es zu einem Abfall der IGFBP-1 Konzentration bei Wert (III).

Es fällt auf, dass es eher bei den Probandinnen mit hohen basalen IGFBP-1 (I) Spiegel zu einem Abfall in der dritten Messung kam (Wert III). Bei den vier Sportlerinnen mit den höchsten basalen IGFBP-1 (I) Spiegel (Nr. 10, 11, 34, 44) waren auch die größte Abfälle in Messung (III) zu beobachten.

Diagramm 14



Bei den Nichtsportlerinnen bewegt sich die IGFBP-1 Änderung (III-I) in einem Bereich von $-49,4$ bis 46 ng/ml (Mittelwert $10,9$ ng/ml). Bei 4 der Probandinnen (Nr. 23, 38, 46, 57) kam es zu einem Abfall der IGFBP-1 Konzentration in Wert (III). Die Probandin Nr. 46 mit dem höchsten basalen IGFBP-1 (I) (133 ng/ml), zeigt auch den größten Abfall in Wert (III) ($-49,4$ ng/ml).

Im Vergleich beider Gruppen unterscheiden sich die IGFBP-1 Anstiege (IGFBP-1 III-I) bei den Sportlerinnen nicht signifikant von denen der Nichtsportlerinnen, $p = 0,7$ ($\alpha=0,05$, Zweistichproben T-Test).

4.5.1 Abhängigkeit der IGFBP-1 Änderung (III-I) vom Alter

In Diagramm 15 ist die Abhängigkeit der IGFBP-1 Änderung (III-I) vom Alter bei den Sportlerinnen dargestellt. Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation ($R = -0,48$, p -Wert $0,011$).d.h., dass es bei jüngeren Sportlerinnen zu höheren IGFBP-1 Veränderungen kommt als bei älteren Probandinnen

Diagramm 15

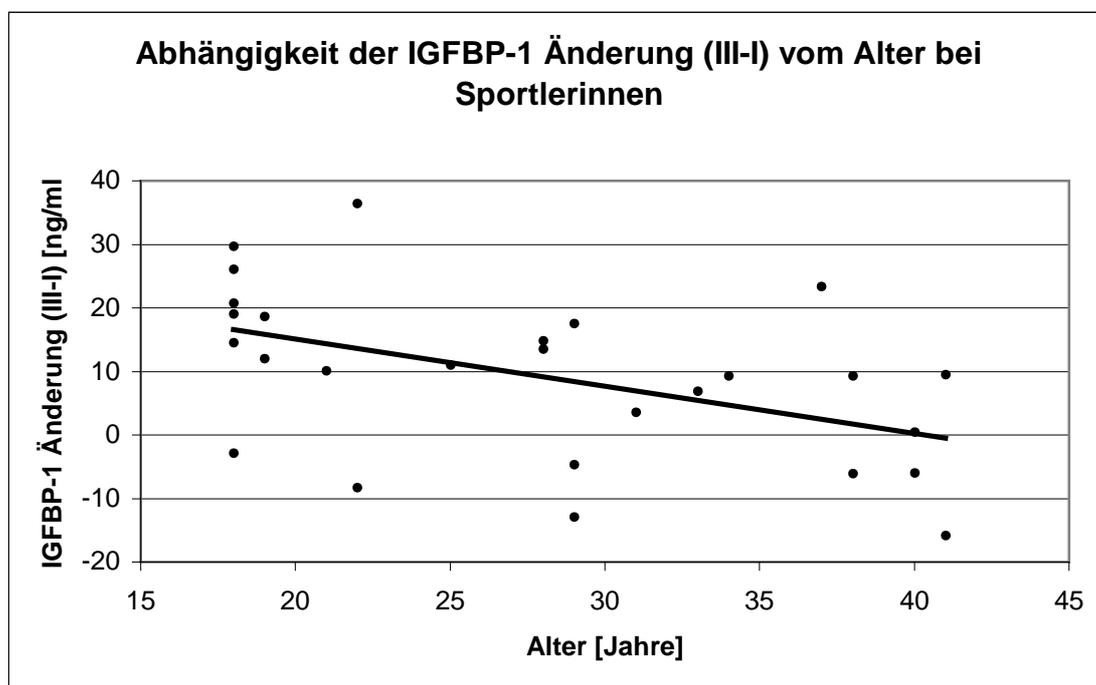
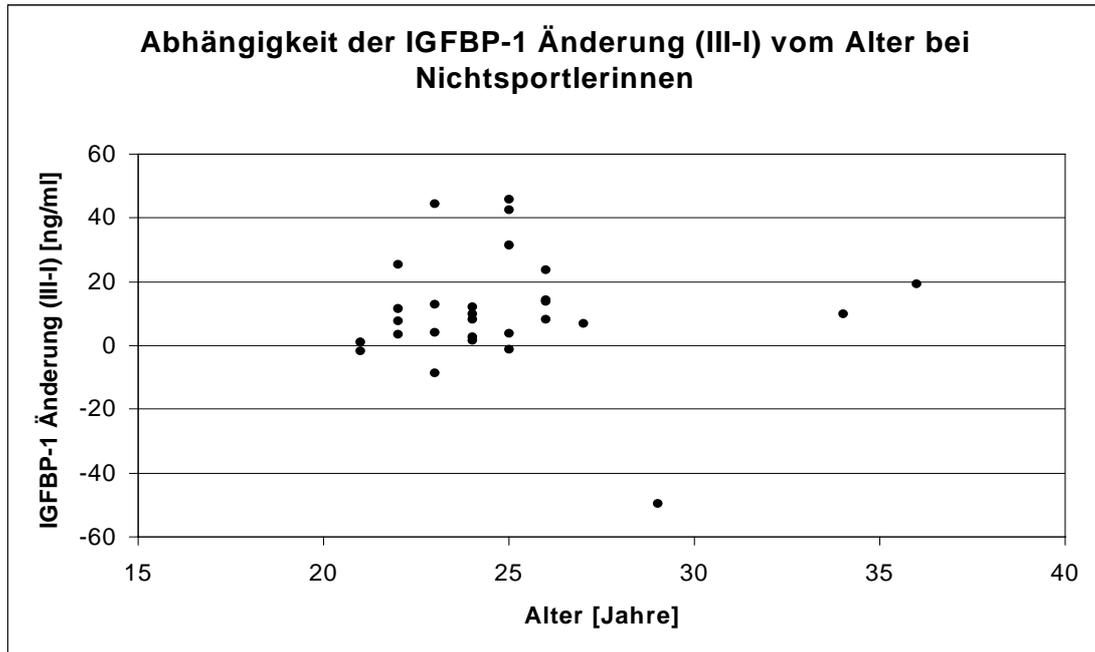


Diagramm 16 zeigt die Abhängigkeit der IGFBP-1 Änderung (III-I) vom Alter bei den Nichtsportlerinnen. Hier besteht keine signifikante Korrelation ($R = -0,04$, p -Wert $0,83$). Auch hier sei wieder auf die Altersverteilung der Nichtsportlerinnen hingewiesen. Sie ist nicht so gleichmässig über die untersuchte Altersgruppe verteilt wie bei den Sportlerinnen. Bis auf 2 Ausnahmen sind alle untrainierten Probandinnen 21 – 29 Jahre alt. Die anderen zwei sind 34 und 36 Jahre alt. Eine 29 Jahre alte Nichtsportlerin weist einen aussergewöhnlich hohen IGFBP-1 Abfall von 49 ng/ml nach der Belastung auf.

Diagramm 16



4.5.2 Korrelative Abhängigkeiten

In Tabelle 4 sind die Abhängigkeiten von IGFBP-1 (I) und IGFBP-1 (III-I) von verschiedenen Parametern in Form von Korrelationskoeffizienten R bei den Sportlerinnen, in Tabelle 5 bei den untrainierten Probandinnen dargestellt. Signifikante Ergebnisse sind in fetter Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4

| | IGFBP-1 (I) | | IGFBP-1 (III-I) | |
|-----------------|-------------|--------|-----------------|--------------|
| | R | p-Wert | R | p-Wert |
| Alter | 0,16 | 0,43 | -0,48 | 0,011 |
| IAS | 0,1 | 0,63 | -0,15 | 0,45 |
| Belastungsdauer | -0,04 | 0,86 | 0,14 | 0,47 |

Tabelle 5

| | IGFBP-1 (I) | | IGFBP-1 (III-I) | |
|-----------------|-------------|--------|-----------------|--------|
| | R | p-Wert | R | p-Wert |
| Alter | 0,09 | 0,65 | -0,04 | 0,83 |
| IAS | 0,24 | 0,23 | -0,08 | 0,68 |
| Belastungsdauer | -0,04 | 0,80 | 0,1 | 0,62 |

4.6 IGFBP-3

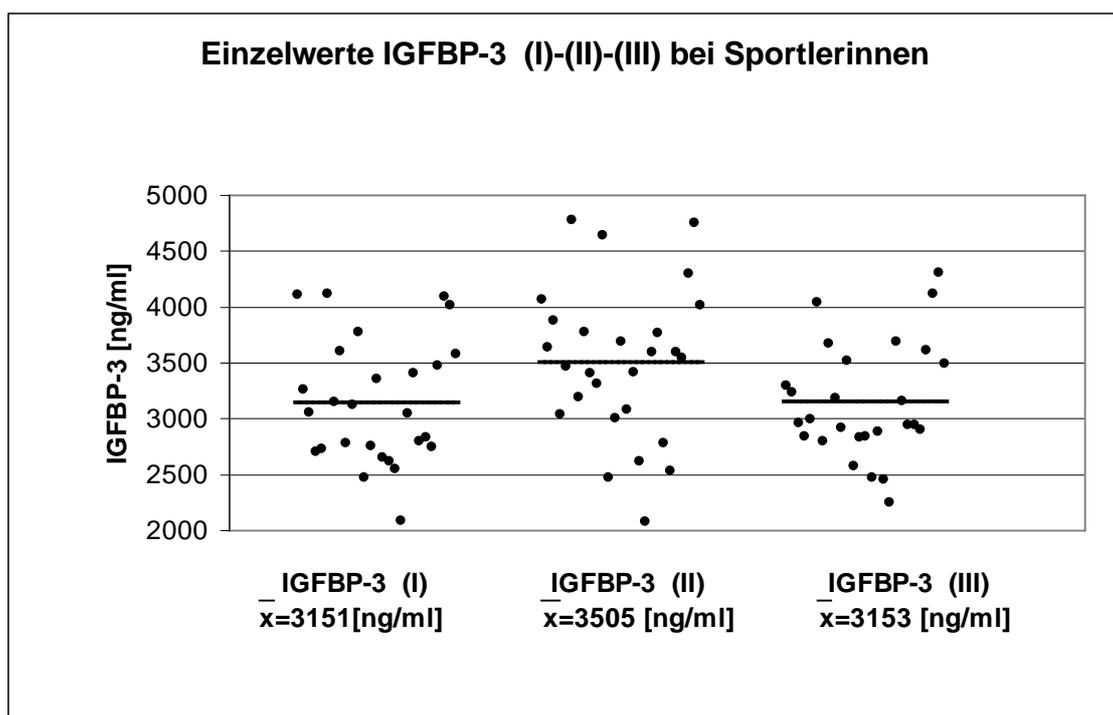
In Diagramm 17 sind die Einzelwerte des IGFBP-3 vor Belastung (I), direkt nach der Belastung (II) und nach einer Stunde Ruhepause (III) bei den Sportlerinnen zu sehen. Die horizontalen Linien markieren dabei die Mittelwerte.

Die basalen IGFBP-3-Werte (I) verteilen sich über einen Bereich von 2098 - 4127 ng/ml, mit einem Mittelwert von 3151 ng/ml. Sie liegen damit alle zwischen der 5. und 95. Perzentile ihrer Altersgruppe (siehe Anhang Tabelle 14).

Während der Belastung stiegen die IGFBP-3 Konzentrationen an und ergaben direkt nach Belastungsende Werte zwischen 2090 und 4786 ng/ml (Mittelwert 3505 ng/ml). Im Mittel kam es zu einem Anstieg von 354 ng/ml oder 11,23 %. Dies ist bei $p < 0,0001$ ($\alpha=0,05$, Einstichproben T-Test) ein hoch signifikanter Anstieg des IGFBP-3 nach Belastung.

Eine Stunde nach der sportlichen Betätigung auf dem Laufband sank die IGFBP-3 Konzentration wieder auf Werte zwischen 2261 und 4316 ng/ml (Mittelwert 3153) ab, im Mittel somit wieder in den basalen Bereich.

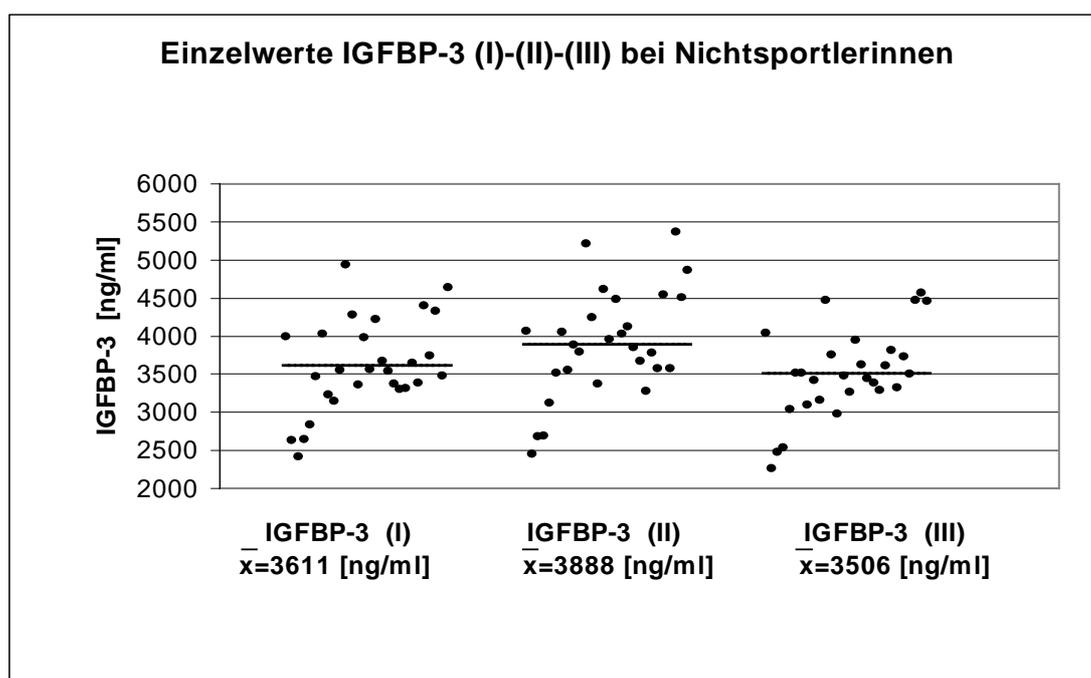
Diagramm 17



Die IGFBP-3 Einzelwerte (I), (II), (III) der Nichtsportlerinnen sind in Diagramm 18 dargestellt. Die horizontalen Linien markieren dabei die Mittelwerte.

Die basalen IGFBP-3 (I) Werte verteilen sich über einen Bereich von 2630 bis 4941 ng/ml, mit einem Mittelwert von 3611 ng /ml. Bei den untrainierten Probandinnen liegen die IGFBP-3 (I) Konzentrationen im Mittel um 460 ng/ml höher, als bei den Sportlerinnen. Abgesehen von den Werten der 23 jährigen Probandin Nr. 42, welche mit einem basalen IGFBP-3 von 4941 ng/ml oberhalb der 95. Perzentile liegt, befinden sich alle Werte zwischen der 5. und 95. Perzentile der jeweiligen Altersgruppe (siehe Anhang Tabelle 14).

Diagramm 18



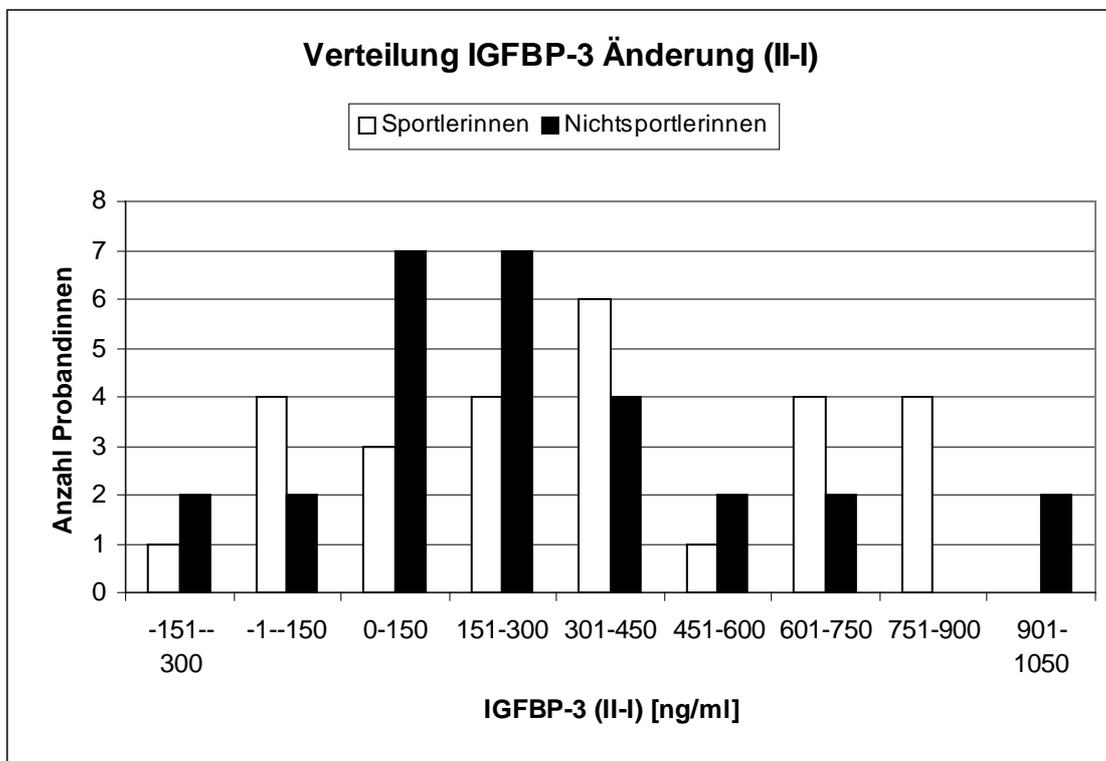
Die direkt nach der Belastung auf dem Laufband gemessenen IGFBP-3 (II) Konzentrationen liegen in einem Bereich von 2450 - 5366 ng/ml, mit einem Mittelwert von 3888 ng/ml. Daraus ist ersichtlich, daß es während der sportlichen Betätigung zu einem Anstieg der IGFBP-3 Konzentration kam,

welcher im Mittel 277 ng/ml oder 7,67 % betrug und wie bei den Sportlerinnen hoch signifikant war ($p < 0,0001$, $\alpha=0,05$, Einstichproben T-Test).

Eine Stunde nach der Belastung fiel die IGFBP-3 (II) Konzentration wieder auf Werte zwischen 2267 und 4571 ng/ml (Mittelwert 3506 ng/ml) ab. Sie lag damit um 105 ng/ml unter der basalen IGFBP-3 Konzentration.

Die Verteilung der IGFBP-3 Änderung (II-I) ist in Diagramm 19 aufgezeigt.

Diagramm 19



Während der Belastung auf dem Laufband kam es bei den Sportlerinnen zu einer Änderung der IGFBP-3 Konzentration in einem Bereich von -293 bis 870 ng/ml (Mittelwert 354 ng/ml). Bei 5 Probandinnen (Nr. 7, 18, 26, 31, 32) kam es nicht zu einem Anstieg, sondern zu einem Abfall der IGFBP-3 (II) Konzentration. Der größte Rückgang der IGFBP-3 Konzentration ist bei der Probandin mit der Nr. 32 zu beobachten (-293 ng/ml).

Bei den untrainierten Probandinnen liegt die IGFBP-3 Änderung (II-I) in einem Bereich von -180 bis 1036 ng/ml (Mittelwert 277 ng/ml). Bei 2 der Probandinnen (Nr. 58, 59) kam es zu einem Anstieg von über 1000 ng/ml. Bei 4 Probandinnen (Nr. 23, 43, 53, 57) fiel die IGFBP-3 Konzentration während der Belastung ab.

Werden beide Gruppen miteinander verglichen, so ist kein signifikanter Unterschied der IGFBP-3 Änderung (II-I) zwischen Sportlerinnen und Nichtsportlerinnen zu sehen ($p=0,37$, $\alpha=0,05$, Zweistichproben T-Test).

4.6.1 Korrelative Abhängigkeiten

In Tabelle 6 sind die Abhängigkeiten von IGFBP-3 (I), IGFBP-3 (II-I) und IGFBP-3 (II-III) von verschiedenen Parametern in Form der Korrelationskoeffizienten R bei den Sportlerinnen dargestellt.

Tabelle 6

| | IGFBP-3 (I) | | IGFBP-3 (II-I) | | IGFBP-3 (II-III) | |
|-----------------|-------------|--------|----------------|--------|------------------|--------|
| | R | p-Wert | R | p-Wert | R | p-Wert |
| Alter | -0,35 | 0,07 | -0,21 | 0,28 | -0,24 | 0,22 |
| IAS | 0,31 | 0,11 | -0,12 | 0,55 | 0,04 | 0,86 |
| Belastungsdauer | 0,15 | 0,49 | 0,14 | 0,49 | 0,14 | 0,50 |

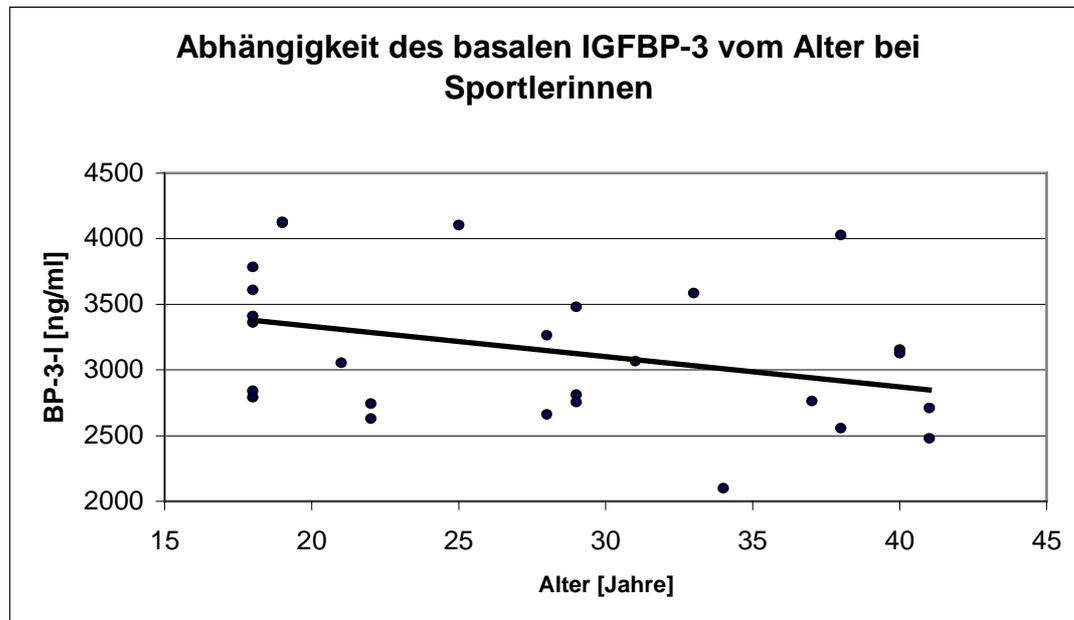
Tabelle 7 zeigt die Abhängigkeiten von IGFBP-3 (I), IGFBP-3 (II-I) und IGFBP-3 (II-III) von diversen anderen Messergebnissen bei den Nichtsportlerinnen, dargestellt als Korrelationskoeffizient R. Signifikante Ergebnisse sind in fetter Schrift hervorgehoben.

Tabelle 7

| | IGFBP-3 (I) | | IGFBP-3 (II-I) | | IGFBP-3 (II-III) | |
|-----------------|--------------|-------------|----------------|-------------|------------------|--------|
| | R | p-Wert | R | p-Wert | R | p-Wert |
| Alter | -0,45 | 0,02 | 0,1 | 0,62 | 0,04 | 0,83 |
| IAS | -0,01 | 0,94 | -0,22 | 0,27 | -0,08 | 0,68 |
| Belastungsdauer | -0,06 | 0,77 | 0,44 | 0,02 | -0,16 | 0,40 |

4.6.2 Abhängigkeit des basalen IGFBP-3 vom Alter

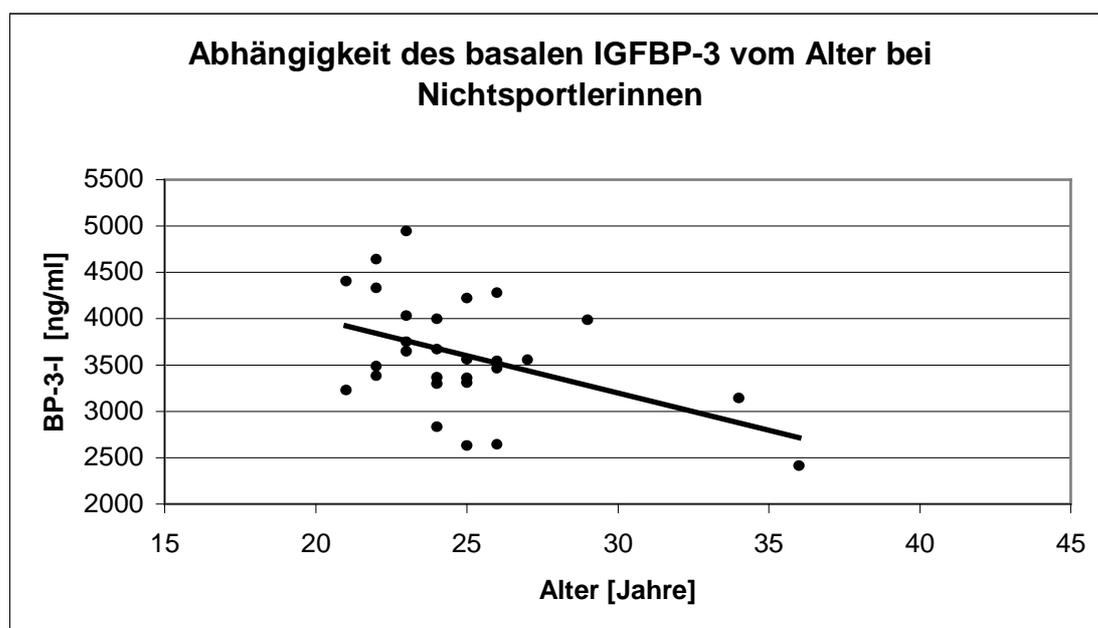
Diagramm 20



In Diagramm 20 ist die Abhängigkeit des basalen IGFBP-3 vom Alter bei den Sportlerinnen aufgetragen. Es zeigt sich eine negative Korrelation von $R = -0,35$, bei der die jüngeren Probandinnen im Mittel höhere basale IGFBP-3 Serumkonzentrationen aufweisen als die älteren Frauen. Dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,07).

Bei den untrainierten Probandinnen ist die Abhängigkeit des basalen IGFBP-3 vom Alter in Diagramm 21 zu sehen. Es besteht eine signifikante negative Korrelation von $R = -0,45$ (p -Wert $0,02$). Jüngere Nichtsportlerinnen weisen also eher höhere IGFBP-3 Werte auf als die Älteren. Die Altersverteilung der Nichtsportlerinnen ist jedoch nicht gleichmäßig über den gewählten Altersbereich verteilt. Die mehrzahl der Probandinnen ist 21 bis 29 Jahre alt. Nur 2 Frauen sind 34 und 36 Jahre alt mit niedrigen basalen IGFBP-3 Serumkonzentrationen.

Diagramm 21



5 Diskussion

5.1 Versuchsdurchführung

Die Auswahl der Probandinnen erfolgte als selektive Stichprobe.

Die Einteilung der Probandinnen in eine der beiden Gruppen (Sportlerinnen, Nichtsportlerinnen) wurde vor Beginn der Versuchsdurchführung auf Grund der Trainingsanamnese vorgenommen. Die Gruppe der Sportlerinnen bestand ausschließlich aus Frauen, die in den letzten Monaten regelmäßig (mehr als 2 Stunden pro Woche) Ausdauertraining betrieben. Eine Auswahl bestimmter Ausdauersportarten wurde nicht vorgenommen. Eine Übertragung der Ergebnisse auf eine spezifische Sportart ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Die Frauen, welche keinen oder weniger als 2 Stunden wöchentlich Ausdauersport betrieben, wurden der Gruppe der Nichtsportlerinnen zugeteilt. Diese Gruppe bestand überwiegend aus Probandinnen welche sich bezüglich eines Aushanges an verschiedenen Stellen der Universität Tübingen meldeten und sich bereiterklärten an der Studie teilzunehmen. Es nahmen überwiegend Studentinnen der Universität Tübingen teil, so dass von einer Stichprobe einer spezifischen Population ausgegangen werden muss und die Ergebnisse nur eingeschränkt auf andere Populationen übertragbar sind.

Die teilnehmenden Probandinnen waren alle zwischen 18 und 41 Jahre alt (Einschlusskriterien 18-45 Jahre). In der gewählten Altersgruppe waren alle Frauen postpubertär und prämenopausal. Somit beeinflussen umfangreiche hormonelle Veränderungen während der Menarche und der Menopause nicht die Ergebnisse der Studie. Ein hormoneller Einfluss des Menstruationszyklus auf die IGF-I und IGFBP-Blutspiegel ist in einigen Arbeiten diskutiert worden. Neueren Untersuchungen zufolge scheint die Zyklusphase aber keine signifikanten Auswirkungen auf die IGF-I und IGFBP-Konzentrationen im Blut und deren Veränderung bei körperlicher Belastung zu haben (Hornum et al., 1997; Waters et al., 2001; Lukanova et al., 2001). Auch konnten einer Studie von Snow et al. zufolge keine signifikanten Unterschiede der IGF-I Werte bei Sportlerinnen und untrainierten Frauen mit Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe,

im Vergleich zu Frauen mit unauffälliger Menstruation, festgestellt werden (Snow et al., 2000). In der vorliegenden Studie wurden hormonelle Veränderungen während des Menstruationszyklus nicht berücksichtigt.

Es ist auch in der gewählte Altersklasse eine Altersabhängigkeit der IGF-I und IGFBP Serumwerte erwiesen und auch in unseren Studienergebnissen nachweisbar (Furlanetto et al., 1977; Zapf et al., 1981; Blum et al., 1988; Cohen and Rosenfeld, 1994).

In der Gruppe der Sportlerinnen waren die Frauen 18 bis 41 Jahre alt (Mittelwert 27,9 Jahre) und verteilen sich gleichmäßig über diesen Altersbereich. Die Nichtsportlerinnen waren 21 bis 36 Jahre alt (Mittelwert 24,9 Jahre). Allerdings waren 26 der 28 Probandinnen zwischen 21 und 29 Jahren, und zwei Frauen 34 und 36 Jahre alt. Die untrainierten Probandinnen sind damit nicht homogen über den gewählten Altersbereich verteilt. Damit unterscheiden sich beide Gruppen etwas in ihrem Altersprofil. Durch die Altersabhängigkeit von IGF-I und IGFBP-1 und -3 könnte dies zu einer Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit beider Gruppen führen.

Die Versuche fanden in der Zeit zwischen 8 und 18 Uhr statt. Die Tageszeit hat keinen Einfluss auf die IGF-I und IGFBP-3 Serumkonzentrationen. Sie werden zwar durch das einer zirkadianen Rhythmik unterliegenden Growth Hormon reguliert, dies wirkt sich aber nicht auf IGF-I und IGFBP-3 Konzentrationen aus (Froesch et al., 1985; Blum and Ranke, 1990; Blum et al., 1990; Jorgensen et al., 1990; Blum, 1993). Die IGFBP-1 Serumkonzentration zeigt einen zirkadianen Verlauf. Sie wird durch Insulin invers reguliert. Durch den nächtlichen Insulinabfall steigt IGFBP-1 an und fällt durch den Anstieg des Insulinspiegels nach morgendlicher Nahrungsaufnahme wieder ab (Lee et al., 1993; Underwood et al., 1994). Die Probandinnen waren bei Versuchsbeginn alle nicht nüchtern. Durch die zu verschiedenen Tageszeiten (8 bis 18 Uhr) durchgeführten Versuche scheint ein geringer Einfluss auf die IGFBP-1 Proben möglich.

Die Datenerhebung erfolgte unter standardisierten Bedingungen auf dem Laufband in Form eines Mehrstufentests. Die Laufbandergometrie bietet z.B. im Vergleich zur Belastung auf dem Fahrrad, den Vorteil einer höheren

kardiopulmonalen Belastung. Auch ist bei der Fahrradergometrie oft muskuläre Erschöpfung der Beinmuskulatur Grund eines Testabbruchs (Hollmann et al., 1971). Vergleiche von Daten, welche mit unterschiedlichen Belastungsarten erzielt wurden sind aufgrund unterschiedlicher belastungsphysiologischer Vorgänge kritisch zu begutachten.

Unter sportlicher Belastung ist in der Literatur mehrfach eine Hämokonzentration beschrieben worden, welche in ihrem Ausmaß von der Intensität der sportlichen Belastung abhängt (Novosadova, 1977; Brun et al., 1998). Ursächlich hierfür ist u.a. eine Autotransfusion konzentrierten Blutes aus der Milz in den Kreislauf, ein Verlust von Plasma aus dem intravasalraum zum großen Teil in die beanspruchten Muskelzellen (Convertino et al., 1981; Flamm et al., 1990). Alleine durch diese Volumenverschiebung scheinen Konzentrationsänderungen verschiedener Stoffe im Blut erklärbar. Um diese Effekte zu kontrollieren existieren verschiedene, aber nicht unumstrittenen Methoden den Plasmaverlust quantitativ zu bestimmen, wie z.B. die Messung von Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamtprotein oder Serumalbumin (Lundvall and Lindgren, 1998; Harrison, M.H., 1985). In dieser Studie wurde vor und direkt nach Belastung der Hämatokrit bestimmt um Volumenverschiebungseffekte zu erkennen. Es kam nur bei den Sportlerinnen zu einer signifikanten Hk-Änderung im Sinne einer Hämokonzentration. Da der Mehrstufentest in beiden Gruppen mit der gleichen Intensität begonnen wurde, dauerte bei den Sportlerinnen die Belastung bis zur körperlichen Erschöpfung länger und es wurden höhere Intensitäten des Laufbandergometers erreicht. Dies könnte nicht nur die signifikante Hämokonzentration bei Sportlerinnen bei der Versuchsdurchführung erklären, sondern auch die Veränderung der IGF-I und IGFBP Serumkonzentrationen nach Belastung.

Um den körperlichen Trainingszustand der Probandinnen zu erfassen, erfolgte die in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik anerkannte Bestimmung der Dauerleistungsgrenze (aerob-anaerobe Schwelle). Die Dauerleistungsgrenze ist definiert als die Leistung die über längere Zeit durchgehalten werden kann und bei der die Laktatproduktion und die Laktatelimination gerade noch im Gleichgewicht stehen (steady state). Es existieren verschiedene Konzepte zur

Bestimmung dieser aerob-anaeroben Schwelle. Mader et al. definierten diese Schwelle bei einer festen Blutlaktatkonzentration von 4 mmol/l (Mader et al., 1976). Heute hat sich die Bestimmung der aerob-anaeroben Schwelle als „Individuelle Anaerobe Schwelle“ (IAS) bewährt. Bei dieser Methode ist die Schwelle individuell verschieden und nicht als konstanter Wert festgelegt. Dies hat den Vorteil, daß individuelle Einflüsse auf den Laktatspiegel wie z.B. Trainingszustand oder genetische Faktoren mit berücksichtigt werden (Keul et al., 1979; Stegmann and Kindermann, 1981).

In dieser Studie erfolgte die Bestimmung der individuelle anaerobe Schwelle (IAS) nach dem Laktatschwellenkonzept von Dickhuth (Dickhuth et al. 1991; Röcker and Dickhuth, 1994). Vergleichende Untersuchungen mit Daten anderer Studien, welche auf einem anderen Laktatschwellenkonzept beruhen sind nicht uneingeschränkt möglich.

Die Zuordnung zu einer der Gruppen (Sportlerinnen / Nichtsportlerinnen) erfolgte in dieser Studie jedoch ausschließlich nach der Trainingsanamnese. Die ermittelte individuelle anaerobe Schwelle wurde dabei nicht berücksichtigt.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 IGF-I

Die IGF-I Serumspiegel zeigen ein altersabhängiges Profil. Die niedrigen Werte bei Geburt steigen in der Kindheit stetig an und erreichen während der Pubertät ihr Maximum. Danach ist ein langsamer kontinuierlicher Abfall bis ins hohe Alter zu beobachten (Furlanetto et al., 1977; Zapf et al., 1981; Blum et al., 1988).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei den Sportlerinnen ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit der basalen IGF-I (I) Serumspiegel vom Alter. Auch die IGF-I Veränderung nach Belastung (IGF-I (II-I)) ist bei den trainierten Probandinnen signifikant vom Alter abhängig. Es kommt bei jüngeren Frauen tendenziell zu höhern IGF-I Veränderungen unter der sportlichen Betätigung auf dem Laufband als bei den älteren Sportlerinnen. Bei den Nichtsportlerinnen ist weder das basale IGF-I noch die IGF-I Veränderung nach Belastung signifikant

vom Alter abhängig. Dies mag daran liegen, dass die Mehrzahl der untrainierten Frauen in einem relativ kleinen Altersbereich von 21 bis 29 Jahren lag und nur zwei Probandinnen 34 und 36 Jahre alt waren, während die Sportlerinnen sich homogen über einen Altersbereich von 18 bis 41 Jahre verteilen.

Es existieren zahlreiche Studien die sich mit dem Verhalten der IGF-I und IGFBP Blutkonzentrationen bei sportlicher Belastung auseinander setzen. Vor allem männliche Probanden wurden in den verschiedensten Sportarten von kurzer Belastung bis hin zum Dauerleistungssport untersucht. Auch bei Frauen finden sich verschiedene Veröffentlichungen, welche die Auswirkung unterschiedlichster sportlichen Betätigungen auf IGF-I und IGFBP Konzentrationen im Blut beschreiben (siehe unten). Es ist jedoch keine Arbeit zu finden, die sich mit einem direkten Vergleich der IGF-I, IGFBP-1 und 3 Konzentrationen bei kurzer Maximalbelastung zwischen Sportlerinnen und Nichtsportlerinnen befasst.

Auswirkungen regelmäßigen sportlichen Ausdauertrainings auf die IGF-I Spiegel werden kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie unterscheiden sich die basalen IGF-I Konzentrationen in beiden Gruppen geringfügig und lagen in der Gruppe der Sportlerinnen um 6,7 % über denen der untrainierten Frauen. Vitiello et al. fanden keine Veränderungen von IGF-I nach 6 monatigem Ausdauertraining bei älteren Frauen (67 +/-1,7 Jahre) (Vitiello et al., 1997). Poehlman beschrieb einen 8 prozentigen IGF-I Anstieg ebenfalls bei älteren Frauen (66 +/- 1,4 Jahre) nach 8 wöchigem Ausdauertraining (Poehlman et al., 1994). Auch Koziris stellte einen signifikanten IGF-I Anstieg bei 18-22 jährigen Schwimmerinnen nach 4 Monaten Training fest, welcher allerdings nach 2 Monaten noch nicht nachweisbar war (Koziris et al., 1999).

Im Gegensatz dazu beschrieb Eliakim et al. einen IGF-I Abfall nach 5 wöchigem Ausdauertraining bei 15 bis 17 jährigen Frauen (Eliakim et al., 1996). Die in diesen Studien untersuchten Frauen unterscheiden sich jedoch in ihrem Alter zum Teil erheblich von den hier beobachteten Probandinnen.

In 3 Studien wurden die IGF-I Spiegel in Abhängigkeit körperlicher Aktivität oder körperlicher Fitness untersucht. Kelly et al. beschrieb bei 19-83 jährigen Frauen eine positive Korrelation zwischen körperlicher Fitness und IGF-I Spiegel

(Kelly et al., 1990). Bonnefoy et al. zeigte ebenfalls dass eine höhere körperliche Aktivität bei älteren Frauen mit höheren IGF-I Konzentrationen im Blut verbunden ist, während Voskuil et al. niedrigere IGF-I Spiegel in der Gruppe der körperlich aktiven Frauen feststellte (Bonnefoy et al., 1998, Voskuil et al., 2001). Diese konträren Ergebnisse der Studien könnten durch verschiedene Faktoren beeinflusst sein: Unterschiedliches Alter der Probandinnen, niedriges Östrogen bei postmenopausalen Frauen, unterschiedliche Dauer der Studien, differierende Trainingsprogramme und verschiedenen Trainingsintensitäten, was auch schon Consitt et al. in einem Review vermutete (Consitt et al., 2002). Letztere zwei Vermutungen konnte Snow in einer Untersuchung bestätigen. Er verglich die IGF-I Werte junger Gymnastik Sportlerinnen mit denen von Laufsportlerinnen und stellte fest daß die Gymnastik Gruppe signifikant höhere IGF-I Spiegel aufwies als die andere Gruppe (Snow et al. 2000). Auch in unserer Studie setzt sich die Gruppe der Sportlerinnen aus Frauen der unterschiedlichsten Ausdauersportarten zusammen, so dass der Unterschied der basalen IGF-I Spiegel bei trainierten und untrainierten Probandinnen hier nicht weiter statistisch betrachtet wird. In dieser Arbeit ist untersucht worden wie sich die IGF-I Konzentrationen im Blut bei kurzdauernde körperliche Maximalbelastung bei Sportlerinnen und bei Nichtsportlerinnen verhalten.

Isoliert betrachtet zeigt sich bei den Sportlerinnen während der Belastung ein signifikanter Anstieg der IGF-I Konzentrationen im Blut um 20ng/ml (9,7%), während dieser bei den Nichtsportlerinnen nur 7ng/ml (3,6%) betrug und damit nicht signifikant war. Regelmäßiges Ausdauertraining scheint also einen Einfluss auf die Höhe der IGF-I Veränderung im Serum bei kurzdauernder Maximalbelastung zu haben. Werden beide Gruppen miteinander verglichen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied der IGF-I Veränderung nach Belastung. Die nicht signifikante IGF-I Veränderung bei den untrainierten Probandinnen könnte aber auch durch eine kürzere Belastungsdauer verursacht sein, da sie bedingt durch mangelnde körperliche Ausdauer schneller erschöpft waren und den Mehrstufentest nicht bis zu den Intensitäten der Sportlerinnen durchhielten.

Die Belastungsdauer betrug bei den Sportlerinnen im Mittel 15,9 Minuten, bei den Nichtsportlerinnen 11,3 Minuten. Es besteht jedoch bei keiner der beiden Gruppen eine signifikante Abhängigkeit der IGF-I Veränderung (II-I) von der Belastungsdauer. Alle Probandinnen liefen auf dem Laufband bis über die IAS, belasteten sich also bis in den anaeroben Bereich. Eine signifikante Korrelation zwischen IAS und der IGF-I Änderung besteht jedoch bei keiner der beiden Gruppen.

Der Anstieg der IGF-I Spiegel im Blut unter intensiver kurzandauernder sportlicher Belastung wurde auch in einigen anderen Untersuchungen beschrieben. Bei einem direkten Vergleich sind die verschiedenen Studienprotokolle mit unterschiedlichen Belastungen zu beachten (z.B. Fahrrad versus Laufband). Hornum untersuchte die IGF-I Spiegel von 9 untrainierten Frauen (19-48 Jahre) an 2 verschiedenen Tagen nach 10 Minuten intensiver Fahrradergometriebelastung und veröffentlichte IGF-I Anstiege, direkt nach den Versuchen gemessen, von 14,3% und 9,1 %. Volumenverschiebungseffekte durch Hämokonzentration, welche an sich schon zu einer Veränderung der Blutkonzentrationen vieler Substanzen führen können, wurden nicht berücksichtigt (Hornum et al., 1997).

Dall et al. studierte die IGF-I Spiegel bei 8 Frauen und 8 Männern der dänischen Rudernationalmannschaft bei kurzer Maximalbelastung auf einem Ruderergometer. Da keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern nachweisbar waren, wurden die Ergebnisse von Männern und Frauen zusammen ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der IGF-I Konzentration im Blut um 16,1 % mit einem Peak direkt nach Belastung. Nach Berücksichtigung der Hämokonzentration mittels der Albumin Korrektur war jedoch kein statistisch signifikanter Anstieg mehr nachweisbar (Dall et al., 2001).

In einer Studie von Consitt et al. wurden die IGF-I Serumspiegel von 16 in Ausdauer und Kraftsport trainierten Frauen (Alter 33 +/- 8 J.) nach einer 40 minütigen Fahrradergometrie untersucht. Volumenverschiebungseffekte wurden hier durch Berücksichtigung der Hämatokrit- Änderung korrigiert. Consitt konnte

jedoch keine IGF-I Veränderungen nachweisen. Möglicherweise lag dies an der längeren Dauer der Ergometrie (Consitt et al., 2001).

Ehrnborg et al. studierte 33 Eliteathletinnen (18–53 Jahre) verschiedener Sportarten bei kurzer Maximalbelastung. Er fand ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie. Ein IGF-I Anstieg von 7,1 % war direkt nach Belastung zu beobachten, der sich nach 30 bis 60 Minuten wieder neutralisierte (Ehrnborg et al., 2003).

Auch in unserer Arbeit zeigten sich erhöhter IGF-I Blutkonzentrationen in beiden Gruppen nur direkt nach Belastung. Eine Stunde nach Ergometrieende waren diese bereits wieder im Bereich der Ausgangswerte. Dieser kurzzeitige IGF-I Anstieg im Blut könnte durch eine lokale IGF-I Synthese in der Muskulatur hervorgerufen werden. Versuche an Mäusen zeigten einen lokalen IGF-I Anstieg in der Muskulatur nach Ausdauertraining, jedoch ohne Erhöhung der IGF-I Spiegel im Blut (Eliakim et al., 1997).

5.2.2 IGFBP-1

Die IGFBP-1 Konzentrationen im Blut sind postnatal am höchsten und nehmen mit zunehmendem Alter stetig ab. (Cohen and Rosenfeld, 1994). In unserer Arbeit besteht jedoch weder bei den Sportlerinnen noch bei den Nichtsportlerinnen eine signifikante Altersabhängigkeit des basalen IGF-I Spiegels im Blut. Der gewählte Altersbereich könnte zu klein sein um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Es könnte aber auch die Tatsache eine Rolle spielen, dass alle Probandinnen zwar nicht nüchtern waren, die Nahrungsaufnahme vor der Laufbandergometrie jedoch nicht erfasst wurde. Es wurde den Frauen lediglich untersagt während der Versuchsdurchführung Nahrung zu sich zu nehmen. Da die IGFBP-1 Serumspiegel einer inversen Insulinregulation unterliegen, könnte eine Nahrungsaufnahme direkt vor Versuchsbeginn die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen.

In unserer Studie lagen die basalen IGFBP-1 Konzentrationen in der Gruppe der Sportlerinnen um 13 % über denen der Nichtsportlerinnen. Dies lässt

vermuten, daß regelmäßiges Ausdauertraining zu einer Erhöhung von IGFBP-1 im Blut führen könnte. Dies bestätigt eine Querschnittsstudie von Voskuil et al. Er untersuchte 225 prämenopausale Frauen im Alter von 49 bis 57 Jahre und stellte fest, dass Frauen die körperlich aktiv waren höhere IGFBP-1 Spiegel aufwiesen als Frauen mit geringer körperlicher Aktivität (Voskuil et al., 2001). Allerdings fanden Poehlman et al. bei postmenopausalen Frauen nach 8 Wochen, und Eliakim et al. bei 15 –17 jährigen Frauen nach 5 wöchigem Ausdauertraining keine Veränderungen der IGFBP-1 Spiegel im Blut (Poehlman et al., 1994; Eliakim et al. 1996). Auch Koziris et al. konnte nach 4 monatigem täglichem Schwimmtraining bei 18 bis 22 jährigen Schwimmerinnen keine signifikanten IGFBP-1 Veränderungen nachweisen (Koziris et al., 1999). Auch hier muss wieder die unterschiedliche Altersverteilung und die unterschiedlichen sportlichen Betätigungen im Vergleich zur vorliegenden Studie beachtet werden.

Als Reaktion auf kurzdauernde körperliche Maximalbelastung konnte in unserer Studie 60 Minuten nach Belastung in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg der IGFBP-1 Spiegel nachgewiesen werden, der bei den trainierten Probandinnen 9,3ng/ml (26,7 %), und bei den Nichtsportlerinnen 10,9 ng/ml (35,4 %) betrug. Der IGFBP-1 Anstieg nach Belastung bei den Sportlerinnen unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von den Nichtsportlerinnen. Dies läßt vermuten, daß regelmäßiges Ausdauertraining keinen Einfluss auf die Höhe des IGFBP-1 Anstieges bei kurzer Maximalbelastung hat.

Die IGFBP-1 Veränderung nach der Belastung ist nur bei den Sportlerinnen signifikant vom Alter abhängig, d.h. bei jüngeren Probandinnen kommt es im Mittel zu höheren IGFBP-1 Anstiegen als bei älteren Frauen.

Da IGFBP-1 im Blut raschen Veränderungen durch inverse Insulinregulation unterliegt, könnte die Nichtnüchternheit der Probandinnen einen Einfluß auf die Ergebnisse nehmen. Den Probandinnen wurde lediglich untersagt während der Versuchsdurchführung Nahrung zu sich zu nehmen.

In der Arbeit von Dall et al. wurde die Wirkung einer kurzen Maximalbelastung auf die IGFBP-1 Spiegel bei 8 weiblichen und 8 männlichen Ruderern (Leistungssportler) im Alter von 23 bis 27 Jahre untersucht. Signifikante

Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern bestanden nicht, weshalb die Daten von Männern und Frauen zusammen ausgewertet wurden. Es war nach Belastung ebenfalls ein signifikanter IGFBP-1 Anstieg zu sehen mit höchsten Werten 60 Minuten nach Belastung (Dall et al., 2001).

5.2.3 IGFBP-3

Die IGFBP-3 Serumspiegel sind postnatal niedrig und steigen bis zur Pubertät kontinuierlich an. Mit zunehmendem Alter fallen sie dann langsam und stetig wieder ab (Cohen and Rosenfeld, 1994). In unserer Arbeit ist nur bei den Nichtsportlerinnen eine signifikante Abhängigkeit des basalen IGFBP-3 vom Alter zu sehen. Bei den Sportlerinnen ist zwar auch eine geringe Abhängigkeit des IGFBP-3 (I) vom Alter zu sehen ($R = -0,35$), dieses Ergebnis fällt jedoch nicht signifikant aus.

Auch beim IGFBP-3 war in unserer Studie ein Unterschied der basalen Konzentrationen im Blut zwischen trainierten und untrainierten Probandinnen sichtbar. Die Nichtsportlerinnen wiesen ein um 14,6 % höheres basales IGFBP-3 auf als die Sportlerinnen. Eliakim et al. beobachtete nach 5 wöchigem Ausdauertraining bei 15 bis 17 jährigen Frauen einen IGFBP-3 Abfall (Eliakim et al., 1996). In einer Querschnittsstudie stellte Voskuil et al. bei 49 bis 57 jährigen prämenopausalen Frauen fest, dass Frauen, die körperlich aktiver waren niedrigere IGFBP-3 Spiegel hatten als die Gruppe der Frauen, die körperlich weniger aktiv war (Voskuil et al., 2001). Diese zwei Studien zeigen ähnliche Ergebnisse wie unsere Arbeit, jedoch fand Poehlman et al. keine Auswirkung eines 8 wöchigen Ausdauertrainings auf die IGFBP-3 Spiegel bei älteren Frauen (Mittelwert 66 Jahre) (Poehlman et al., 1994). Einen deutlichen Anstieg von IGFBP-3 unter 4 Monaten Ausdauertraining beschrieb Koziris et al. bei 18 bis 22 jährigen Schwimmerinnen (Koziris et al., 1999).

Ursache dieser unterschiedlichsten Ergebnisse könnte wie auch schon bei IGF-I und IGFBP-1 der Altersunterschied der Probandinnen oder abweichende Trainingsintensität und Dauer in den verschiedenen Sportarten sein.

Die kurzdauernde Maximalbelastung auf dem Laufbandergometer ergab in unserer Studie einen Anstieg der IGFBP-3 Konzentrationen. Bei den Sportlerinnen wurden direkt nach der Belastung IGFBP-3 Werte gemessen, welche um 354ng/ml (11,2%) über den basalen Spiegeln lagen und damit signifikant ausfielen. Bei den untrainierten Frauen war ebenfalls ein signifikanter Anstieg von 277ng/ml (7,7 %) zu beobachten. Die IGFBP-3 Veränderung beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander, so dass davon ausgegangen werden muss dass der Trainingszustand keinen Einfluss auf die IGFBP-3 Änderung unter kurzdauernder Maximalbelastung hat.

Eine Stunde nach Belastungsende wurden wieder IGFBP-3 Konzentrationen gemessen, welche im Bereich der Ausgangswerte lagen.

Ähnliche Ergebnisse beschrieb Ehrnborg et al. in einer Studie, in der u.a. 33 Elitesportlerinnen verschiedener Sportarten im Alter von 18 bis 53 Jahren kurzzeitig maximal belastet wurden. Die Sportlerinnen wurden allerdings ihrer Sportart entsprechend mit unterschiedlichen Ergometrieformen belastet. Das Ergebnis zeigt ebenfalls einen IGFBP-3 Anstieg nach Belastung um 6,8 % (Ehrnborg et al., 2003). Auch Dall et al. zeigte in einer Veröffentlichung einen IGFBP-3 Anstieg direkt nach Belastung auf dem Ruderergometer um 17,2 %. Die Daten von 8 Frauen und 8 Männern der dänischen Rudernationalmannschaft wurden zusammen ausgewertet, da keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern nachweisbar waren. Nach Korrektur der unter sportlicher Betätigung beschriebener Volumenverschiebungseffekte mittels der Albuminkorrektur, war jedoch kein statistisch signifikanter IGFBP-3 Anstieg mehr vorhanden (Dall et al., 2001).

Hornum et al. untersuchte die IGFBP-3 Spiegel bei 9 untrainierten Frauen im Alter von 19 bis 48 Jahre nach kurzer Belastung auf dem Fahrradergometer. Die IGFBP-3 Blutproben wurden mit Radioimmunoassay und ein zweites Mal mit einem Western blot analysiert. Beide Meßmethoden lieferten unterschiedliche Ergebnisse. Die durch den RIA erhaltenen Werte verhielten sich ähnlich den Resultaten unserer Studie. Es kam zu einem Anstieg direkt nach Belastung und Absinken auf Basalniveau nach 30 Minuten. (statistisch nicht signifikant). Mit dem Western blot war direkt nach Belastung nur ein

kleiner, und erst 30 Minuten später ein deutlicher Anstieg der IGFBP-3 Konzentrationen zu sehen (Hornum et al., 1997).

Abschließend ist jedoch zu sehen daß in allen Studien unter kurzer Belastung ein Ansteigen von IGFBP-3 zu beobachten ist.

Auch hier sei nochmals hervorgehoben, daß die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der zitierten Studien durch verschiedene Altersklassen und unterschiedliche Studienprotokolle, Belastungsart und Intensität nur eingeschränkt möglich erscheint.

5.3 Schlussfolgerung

Kurzdauernde körperliche Maximalbelastung führt zu einem signifikanten Anstieg der IGF-I Konzentration im Serum bei Sportlerinnen, während dieser bei Nichtsportlerinnen nicht signifikant war. Regelmässiges Ausdauertraining scheint also einen Einfluss auf die Höhe der IGF-I Veränderung im Serum bei kurzdauernder Maximalbelastung zu haben.

Die IGFBP-1 Serumkonzentration steigt unter kurzdauernder körperlicher Maximalbelastung bei den Sportlerinnen und bei den Nichtsportlerinnen signifikant an. Der Anstieg in beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander, so dass davon ausgegangen werden muss, dass regelmässiges Ausdauertraining keine Auswirkung auf die Veränderung IGFBP-1 Konzentration im Blut unter kurzer sportlicher Maximalbelastung hat.

Unter kurzdauernder körperlicher Maximalbelastung kommt es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Erhöhung der IGFBP-3 Werte im Serum. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied beider Gruppen, weshalb vermutet werden darf, dass der Trainingszustand die IGFBP-3 Veränderung bei kurzdauernder körperlicher Maximalbelastung nicht beeinflusst.

6 Zusammenfassung

Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) und ihre Bindungsproteinen (IGFBP) spielen eine wichtige Rolle bei vielen Wachstumsvorgängen im Organismus. Durch eine anabole Wirkung kommt es zu Proliferation und Differenzierung verschiedenster Zellreihen, zu Gewebehypertrophie und Zellregeneration bei Heilungsprozessen. IGF-I und die IGFBP werden vor allem in der Leber, aber auch in verschiedensten Zellen und Geweben lokal synthetisiert. Wichtigster Stimulus für die IGF-I und IGFBP Synthese ist das aus dem Hypophysenvorderlappen sezernierte Wachstumshormon (Growth Hormon), welches durch hohe IGF Spiegel wieder inhibiert wird. IGF-I ist im Blut zu 99 % an Trägerproteine, die IGFBP gebunden. Die IGFBP sind Speicher und Transportproteine für IGF-I. Da gebundenes IGF-I kaum biologische Aktivität besitzt, steht dem Organismus durch bedarfsorientierte IGF-I Freisetzung aus den IGFBP ein großer Pool an IGF-I zur Verfügung. Es sind bisher 7 verschiedene IGFBP beschrieben, von welchen hier nur auf IGFBP-1 und IGFBP-3 als quantitativ wichtigste Proteine eingegangen wird.

Durch die anabole Wirkung auf Muskulatur und Herzmuskulatur und die damit verbundenen leistungssteigernden Effekte wurde das Verhalten der IGF und IGFBP auch aus sportmedizinischem Interesse untersucht. Es ist durch einige Studien belegt dass kurzzeitige körperliche Aktivität zu einem vorübergehenden Anstieg der IGF-I und IGFBP-1 und 3 Serumkonzentration führt. In unserer Arbeit wird untersucht wie sich die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Spiegel im Blut bei kurzdauernder sportlicher Maximalbelastung bei Sportlerinnen mit regelmäßigem Ausdauertraining verhalten, und mit den Werten von Probandinnen, welche keinen oder höchstens gelegentlich Freizeitsport betrieben, verglichen. Dementsprechend wurden 2 Gruppen gebildet. 27 Sportlerinnen und 28 Nichtsportlerinnen wurden auf einem Laufbandergometer nach einem Mehrstufentest belastet. Es wurden 3 Blutproben entnommen, eine vor Beginn, eine direkt nach Belastung und eine Probe eine Stunde nach Belastungsende, aus welchen die IGF-I und IGFBP-1 und 3 Konzentrationen bestimmt wurden.

Bei den Sportlerinnen zeigt sich ein signifikanter Anstieg der IGF-I Serumspiegel direkt nach Belastung im Mittel um 20ng/ml ($p < 0,0001$) welcher bei den Nichtsportlerinnen nicht signifikant ausfällt (7ng/ml) ($p = 0,055$). Vergleicht man beide Gruppen kommt es bei den Sportlerinnen zu einem signifikant höheren IGF-I Anstieg nach Belastung als bei den Nichtsportlerinnen ($p = 0,011$). Dies lässt vermuten, dass regelmäßiges Ausdauertraining zu einem höheren IGF-I Anstieg bei kurzdauernder Maximalbelastung führt als bei Frauen, welche keinen Sport betreiben. Ein IGF-I Anstieg unter sportlicher Belastung ist auch in anderen Arbeiten mehrfach beschrieben, wobei die Höhe des IGF-I Anstieges von der untersuchten Belastungsart, der Sportart oder der Dauer der sportlichen Betätigung abhängt.

Die IGFBP-1 Serumkonzentration steigt erst eine Stunde nach Belastung in beiden Gruppen signifikant an, bei den Sportlerinnen um 9,3 ng/ml ($p = 0,001$) bei den Nichtsportlerinnen um 10,9 ng/ml ($p = 0,0039$). Beide Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,7$).

Bei IGFBP-3 ist direkt nach Belastung sowohl bei den trainierten wie auch bei den untrainierten Probandinnen ein hoch signifikanter Anstieg der Blutwerte zu sehen, der bei den Sportlerinnen 354 ng/ml ($p < 0,0001$), und bei den Nichtsportlerinnen 277 ng/ml ($p < 0,0001$) beträgt. Es besteht kein signifikanter Unterschied der IGFBP-3 Änderung beider Gruppen ($p = 0,37$). Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur ebenfalls zu finden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass regelmäßige sportliche Betätigung und damit der Trainingszustand keinen Einfluss auf die Höhe des IGFBP-1 und 3 Anstieges im Serum bei kurzdauernder Maximalbelastung hat, während dies bei der IGF-I Erhöhung im Serum nach der Laufbandergometrie der Fall ist.

7 Anhang

Tabelle 8

| Proband Nr. | Alter | Sportlerin | Körpergröße | Körpergewicht | IAS | Belastungsdauer | Laktat am Ende der Belastung | BMI |
|-------------|-------|------------|-------------|---------------|--------|-----------------|------------------------------|----------------------|
| | Jahre | | [cm] | [kg] | [km/h] | [min] | [mmol/l] | [kg/m ²] |
| 1 | 29 | Ja | 167 | 60,5 | | | 10,11 | 21,7 |
| 2 | 37 | Ja | 161 | 61,4 | 9,4 | | 8,44 | 23,7 |
| 3 | 25 | Nein | 169 | 59,7 | 9,31 | 10,5 | 7,92 | 20,9 |
| 4 | 22 | Nein | 164 | 51 | 6,02 | 10 | 10,68 | 19 |
| 5 | 27 | Ja | 163 | 60,8 | 12,06 | 16,5 | 6,84 | 22,9 |
| 6 | 32 | Ja | 169 | 64 | 12,03 | 16,5 | 5,28 | 22,4 |
| 7 | 19 | Ja | 172 | 54,4 | 12,54 | 18 | 11,9 | 18,4 |
| 8 | 28 | Ja | 163 | 57 | 9,8 | 13,5 | 9,95 | 21,5 |
| 9 | 31 | Ja | 164 | 52,4 | 10,27 | 13,5 | 5,83 | 19,5 |
| 10 | 41 | Ja | 167 | 57,4 | 11,95 | 14 | 4,9 | 20,6 |
| 11 | 22 | Ja | 167 | 56,5 | 10,89 | 16,5 | 9,95 | 20,3 |
| 12 | 19 | Ja | 166 | 63 | 10,13 | 14 | 9,48 | 22,9 |
| 13 | 40 | Ja | 164 | 55 | 12,36 | 16,5 | 5,87 | 20,5 |
| 14 | 18 | Ja | 161 | 49 | 14,22 | 21 | 10,62 | 18,9 |
| 15 | 18 | Ja | 168 | 55,2 | 12,34 | 19,5 | 11,77 | 19,6 |
| 16 | 40 | Ja | 162 | 50,5 | 12,83 | 18 | 9,64 | 19,2 |
| 17 | 18 | Ja | 165 | 50 | 14,47 | 18 | 7,91 | 18,4 |
| 18 | 41 | Ja | 166 | 56,2 | 11,26 | 16 | 10,26 | 20,4 |
| 19 | 37 | Ja | 168 | 62 | 11,15 | 14 | 7,16 | 22 |
| 20 | 18 | Ja | 170 | 58,7 | 13,02 | 18 | 8,84 | 20,3 |
| 21 | 28 | Ja | 165 | 54,9 | 11,53 | 17 | 9,33 | 20,2 |
| 22 | 24 | Nein | 169 | 59,2 | 10,52 | 14,5 | 9,76 | 20,7 |
| 23 | 25 | Nein | 174 | 61 | 10,45 | 14 | 7,74 | 20,2 |
| 24 | 22 | Ja | 163 | 55,6 | 10,5 | 16,5 | 12,46 | 20,9 |
| 25 | 38 | Ja | 156 | 53 | 11,28 | 13,5 | 4,69 | 21,8 |
| 26 | 34 | Ja | 170 | 56,5 | 11,47 | 16 | 6,54 | 19,6 |
| 27 | 21 | Ja | 170 | 65,2 | 10,95 | 16,5 | 8,78 | 22,6 |
| 28 | 36 | Nein | 166 | 80 | 10,09 | 13,5 | 9,16 | 29 |
| 29 | 26 | Nein | 163 | 58,7 | 7,87 | 10 | 8,51 | 22,1 |
| 30 | 18 | Ja | 171 | 61 | 12,03 | 14 | 4,62 | 20,9 |
| 31 | 29 | Ja | 164 | 57,6 | 12,24 | 16,5 | 6,77 | 21,4 |
| 32 | 18 | Ja | 165 | 61 | 11,93 | 12 | 2,87 | 22,4 |
| 33 | 29 | Ja | 167 | 62 | 12,18 | 15 | 5,44 | 22,2 |
| 34 | 29 | Ja | 177 | 63,8 | 13,73 | 16 | 7,36 | 20,4 |
| 35 | 24 | Nein | 172 | 73,2 | 6,02 | 9 | 13,43 | 24,7 |
| 36 | 26 | Nein | 173 | 63,9 | 8,6 | 9 | 9,04 | 21,4 |
| 37 | 23 | Nein | 166 | 58,3 | 6,34 | 9 | 6,76 | 21,2 |
| 38 | 21 | Nein | 169 | 64,5 | 6,57 | 10 | 7,81 | 22,6 |
| 39 | 34 | Nein | 161 | 59 | 8,98 | 10 | 7,32 | 22,8 |
| 40 | 25 | Ja | 174 | 58,2 | 11,44 | 13,5 | 7,4 | 19,2 |

| | | | | | | | | |
|----|----|------|-----|------|-------|------|-------|------|
| 41 | 27 | Nein | 166 | 56 | 9,09 | 10,5 | 10,1 | 20,3 |
| 42 | 23 | Nein | 173 | 63,2 | 9,02 | 13 | 10,1 | 21,1 |
| 43 | 26 | Nein | 173 | 61 | 10,24 | 13,5 | 9,35 | 20,4 |
| 44 | 38 | Ja | 175 | 65,8 | 13,93 | 19 | 7,74 | 21,5 |
| 45 | 25 | Nein | 168 | 62 | 6,69 | 10,5 | 9,88 | 22 |
| 46 | 29 | Nein | 166 | 60,9 | 9,28 | 10,5 | 7,28 | 22,1 |
| 47 | 25 | Nein | 164 | 58,2 | 9,78 | 13,5 | 9,7 | 21,6 |
| 48 | 25 | Nein | 162 | 66 | 8,76 | 10,5 | 7,4 | 25,2 |
| 49 | 24 | Nein | 164 | 53 | 7,96 | 13,5 | 10,99 | 19,7 |
| 50 | 26 | Nein | 168 | 63,2 | 7,84 | 11,5 | 9,38 | 22,4 |
| 51 | 24 | Nein | 173 | 78,2 | 7,7 | 10,5 | 8,16 | 26,1 |
| 52 | 24 | Nein | 164 | 55,5 | 10,66 | 13,5 | 7,57 | 20,6 |
| 53 | 25 | Nein | 163 | 53 | 8,5 | 13,5 | 9,54 | 20 |
| 54 | 23 | Nein | 164 | 55,2 | 9,04 | 14 | 11,76 | 20,5 |
| 55 | 22 | Nein | 173 | 59,2 | 10,01 | 11,5 | 7,26 | 19,8 |
| 56 | 21 | Nein | 169 | 65 | 8,98 | 10,5 | 10,48 | 22,8 |
| 57 | 23 | Nein | 171 | 64,9 | 8,23 | 10,5 | 7,02 | 22,2 |
| 58 | 22 | Nein | 166 | 66 | 6,18 | 8 | 7,79 | 24 |
| 59 | 22 | Nein | 162 | 57 | 8,33 | 7,5 | 8,22 | 21,7 |
| 60 | 22 | Nein | 172 | 56 | 8,54 | 10,5 | 13,42 | 18,9 |
| 61 | 33 | Ja | 169 | 54 | 10,56 | 13,5 | 6,33 | 18,9 |

Tabelle 9

| P.-Nr | Hk (I) | Hk (II) | Hk Änderung (II-I) | Relative Hk Änderung (II/I) | | P.-Nr. | Hk (I) | Hk (II) | Hk Änderung (II-I) | Relative Hk Änderung (II/I) |
|-------|--------|---------|--------------------|-----------------------------|--|--------|--------|---------|--------------------|-----------------------------|
| | [%] | [%] | [%] | | | | [%] | [%] | [%] | |
| 1 | 49 | | | | | 32 | 43 | 47 | 4 | 1,09 |
| 2 | 43 | | | | | 33 | 47 | 46 | -1 | 0,98 |
| 3 | 45 | | | | | 34 | 46 | 49 | 3 | 1,07 |
| 4 | 53 | | | | | 35 | 40 | 42 | 2 | 1,05 |
| 5 | 47 | | | | | 36 | 44 | 44 | 0 | 1 |
| 6 | 46 | | | | | 37 | 45 | 44 | -1 | 0,98 |
| 7 | 41 | 42 | 1 | 1,02 | | 38 | 40 | 41 | 1 | 1,03 |
| 8 | 48 | 49 | 1 | 1,02 | | 39 | 44 | 43 | -1 | 0,98 |
| 9 | 58 | 57 | -1 | 0,98 | | 40 | 42 | 45 | 3 | 1,07 |
| 10 | 43 | 43 | 0 | 1 | | 41 | 46 | 43 | -3 | 0,93 |
| 11 | 42 | 43 | 1 | 1,02 | | 42 | 52 | 48 | -4 | 0,92 |
| 12 | 45 | 44 | -1 | 0,98 | | 43 | 44 | 44 | 0 | 1 |
| 13 | 45 | 46 | 1 | 1,02 | | 44 | 43 | 44 | 1 | 1,02 |
| 14 | 46 | 47 | 1 | 1,02 | | 45 | 46 | 48 | 2 | 1,04 |
| 15 | 46 | 46 | 0 | 1 | | 46 | 42 | 40 | -2 | 0,95 |
| 16 | 41 | 43 | 2 | 1,05 | | 47 | 47 | 45 | -2 | 0,96 |
| 17 | 42 | 41 | -1 | 0,98 | | 48 | 45 | 43 | -2 | 0,96 |
| 18 | 42 | 43 | 1 | 1,02 | | 49 | 44 | 48 | 4 | 1,09 |
| 19 | 47 | 48 | 1 | 1,02 | | 50 | 44 | 43 | -1 | 0,98 |
| 20 | 47 | 47 | 0 | 1 | | 51 | 42 | 42 | 0 | 1 |
| 21 | 40 | 41 | 1 | 1,03 | | 52 | 44 | 45 | 1 | 1,02 |
| 22 | 46 | 48 | 2 | 1,04 | | 53 | 42 | 43 | 1 | 1,02 |
| 23 | 46 | 47 | 1 | 1,02 | | 54 | 42 | 43 | 1 | 1,02 |
| 24 | 45 | 47 | 2 | 1,04 | | 55 | 44 | 43 | -1 | 0,98 |
| 25 | 44 | 47 | 3 | 1,07 | | 56 | 45 | 46 | 1 | 1,02 |
| 26 | 40 | 42 | 2 | 1,05 | | 57 | 48 | 48 | 0 | 1 |
| 27 | 48 | 48 | 0 | 1 | | 58 | 47 | 44 | -3 | 0,94 |
| 28 | 46 | 47 | 1 | 1,02 | | 59 | 47 | 46 | -1 | 0,98 |
| 29 | 48 | 48 | 0 | 1 | | 60 | 47 | 47 | 0 | 1 |
| 30 | 45 | 45 | 0 | 1 | | 61 | 43 | 43 | 0 | 1 |
| 31 | 50 | 52 | 2 | 1,04 | | | | | | |

Tabelle 10

In Spalte 4, 6 und 7 sind die IGF-I (II) Werte um die individuelle Hämatokritänderung direkt nach Belastung korrigiert.

| P.-Nr. | IGF-I (I) | IGF-I (II) unkorr. | IGF-I (II) korrigiert | IGF-I (III) | IGF-1- Änderung (II-I) korrigiert | IGF-1- Änderung (II-III) korrigiert | IGF-1- Änderung (III-I) |
|--------|-----------|-----------------------|-----------------------------|----------------|--|--|-------------------------------|
| | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] |
| 1 | 210 | 234 | | 222 | | | 12 |
| 2 | 123 | 132 | | 129 | | | 6 |
| 3 | 217 | 227 | | 215 | | | -2 |
| 4 | 209 | 215 | | 227 | | | 18 |
| 5 | 177 | 199 | | 178 | | | 1 |
| 6 | 186 | 191 | | 173 | | | -13 |
| 7 | 294 | 350 | 343 | 275 | 49 | 68 | -19 |
| 8 | 127 | 148 | 145 | 133 | 18 | 12 | 6 |
| 9 | 118 | 144 | 147 | 108 | 29 | 39 | -10 |
| 10 | 153 | 152 | 152 | 141 | -1 | 11 | -12 |
| 11 | 182 | 246 | 241 | 220 | 59 | 21 | 38 |
| 12 | 278 | 336 | 343 | 254 | 65 | 89 | -24 |
| 13 | 158 | 184 | 180 | 167 | 22 | 13 | 9 |
| 14 | 402 | 459 | 450 | 355 | 48 | 95 | -47 |
| 15 | 416 | 424 | 424 | 380 | 8 | 44 | -36 |
| 16 | 125 | 140 | 133 | 110 | 8 | 23 | -15 |
| 17 | 306 | 326 | 333 | 278 | 27 | 55 | -28 |
| 18 | 130 | 143 | 140 | 141 | 10 | -1 | 11 |
| 19 | 133 | 144 | 141 | 138 | 8 | 3 | 5 |
| 20 | 225 | 253 | 253 | 200 | 28 | 53 | -25 |
| 21 | 136 | 150 | 146 | 140 | 10 | 6 | 4 |
| 22 | 206 | 225 | 216 | 191 | 10 | 25 | -15 |
| 23 | 193 | 195 | 191 | 176 | -2 | 15 | -17 |
| 24 | 197 | 225 | 216 | 200 | 19 | 16 | 3 |
| 25 | 211 | 202 | 189 | 189 | -22 | 0 | -22 |
| 26 | 156 | 160 | 152 | 141 | -4 | 11 | -15 |
| 27 | 291 | 327 | 327 | 299 | 36 | 28 | 8 |
| 28 | 135 | 137 | 134 | 122 | -1 | 12 | -13 |
| 29 | 192 | 177 | 177 | 198 | -15 | -21 | 6 |
| 30 | 221 | 243 | 243 | 213 | 22 | 30 | -8 |
| 31 | 171 | 215 | 207 | 175 | 36 | 32 | 4 |
| 32 | 343 | 361 | 331 | 327 | -12 | 4 | -16 |
| 33 | 142 | 159 | 162 | 161 | 20 | 1 | 19 |
| 34 | 167 | 201 | 188 | 159 | 21 | 29 | -8 |
| 35 | 211 | 237 | 226 | 213 | 15 | 13 | 2 |
| 36 | 223 | 238 | 238 | 228 | 15 | 10 | 5 |
| 37 | 281 | 260 | 265 | 237 | -16 | 28 | -44 |
| 38 | 176 | 176 | 171 | 174 | -5 | -3 | -2 |
| 39 | 136 | 150 | 153 | 146 | 17 | 7 | 10 |
| 40 | 191 | 204 | 191 | 204 | 0 | -13 | 13 |

| | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 41 | 133 | 149 | 160 | 138 | 27 | 22 | 5 |
| 42 | 218 | 217 | 236 | 199 | 18 | 37 | -19 |
| 43 | 233 | 237 | 237 | 232 | 4 | 5 | -1 |
| 44 | 122 | 147 | 144 | 131 | 22 | 13 | 9 |
| 45 | 252 | 239 | 230 | 233 | -22 | -3 | -19 |
| 46 | 115 | 125 | 132 | 118 | 17 | 14 | 3 |
| 47 | 226 | 231 | 241 | 239 | 15 | 2 | 13 |
| 48 | 131 | 167 | 174 | 165 | 43 | 9 | 34 |
| 49 | 243 | 254 | 233 | 224 | -10 | 9 | -19 |
| 50 | 203 | 185 | 189 | 173 | -14 | 16 | -30 |
| 51 | 77 | 75 | 75 | 85 | -2 | -10 | 8 |
| 52 | 189 | 177 | 174 | 178 | -15 | -4 | -11 |
| 53 | 154 | 166 | 163 | 163 | 9 | 0 | 9 |
| 54 | 220 | 243 | 238 | 190 | 18 | 48 | -30 |
| 55 | 204 | 208 | 212 | 191 | 8 | 21 | -13 |
| 56 | 187 | 206 | 202 | 170 | 15 | 32 | -17 |
| 57 | 206 | 225 | 225 | 207 | 19 | 18 | 1 |
| 58 | 189 | 212 | 226 | 189 | 37 | 37 | 0 |
| 59 | 255 | 278 | 284 | 283 | 29 | 1 | 28 |
| 60 | 224 | 198 | 198 | 203 | -26 | -5 | -21 |
| 61 | 156 | 177 | 177 | 147 | 21 | 30 | -9 |

Tabelle 11

Die IGFBP-1 (II) Werte in Spalte 4 und 6 sind um die individuelle Hämatokritänderung direkt nach Belastung korrigiert.

| P.-Nr. | IGFBP-1 (I) | IGFBP-1 (II) unkor. | IGFBP-1 (II) korrigiert | IGFBP-1 (III) | IGFBP-1 Änderung (II-I) korrigiert | IGFBP-1 Änderung (III-I) |
|--------|-------------|---------------------|-------------------------|---------------|------------------------------------|--------------------------|
| | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] |
| 1 | 36,9 | 37,3 | | 44,4 | | 7,5 |
| 2 | 23 | 24,6 | | 24,3 | | 1,3 |
| 3 | 21,6 | 22,6 | | 23,8 | | 2,2 |
| 4 | 33 | 35 | | 21,4 | | -11,6 |
| 5 | 24,4 | 22,3 | | 36,9 | | 12,5 |
| 6 | 43,8 | 38,7 | | 59,3 | | 15,5 |
| 7 | 21,8 | 32,9 | 32,3 | 40,5 | 10,5 | 18,7 |
| 8 | 47 | 51,3 | 50,3 | 61,9 | 3,3 | 14,9 |
| 9 | 36,7 | 27,4 | 28 | 40,3 | -8,7 | 3,6 |
| 10 | 58,8 | 36,3 | 36,3 | 43 | -22,5 | -15,8 |
| 11 | 71,1 | 67,8 | 66,5 | 62,9 | -4,6 | -8,2 |
| 12 | 19,8 | 25,8 | 26,3 | 31,9 | 6,5 | 12,1 |
| 13 | 41 | 32,1 | 31,5 | 35,1 | -9,5 | -5,9 |
| 14 | 19,3 | 17,3 | 17 | 38,4 | -2,3 | 19,1 |
| 15 | 35 | 26,2 | 26,2 | 61,1 | -8,8 | 26,1 |
| 16 | 28,9 | 18,6 | 17,7 | 29,4 | -11,2 | 0,5 |
| 17 | 38,3 | 28 | 28,6 | 52,9 | -9,7 | 14,6 |
| 18 | 12,2 | 22,5 | 22,1 | 21,7 | 9,9 | 9,5 |
| 19 | 27,1 | 28,4 | 27,8 | 50,5 | 0,7 | 23,4 |
| 20 | 21,1 | 24 | 24 | 41,9 | 2,9 | 20,8 |
| 21 | 33 | 30,4 | 29,5 | 46,6 | -3,5 | 13,6 |
| 22 | 23,1 | 17,1 | 16,4 | 35,4 | -6,7 | 12,3 |
| 23 | 43,2 | 28,8 | 28,2 | 42 | -15 | -1,2 |
| 24 | 19,5 | 23,6 | 22,7 | 56 | 3,2 | 36,5 |
| 25 | 42,3 | 38,8 | 36,3 | 51,6 | -6 | 9,3 |
| 26 | 20,4 | 20 | 19 | 29,7 | -1,4 | 9,3 |
| 27 | 51 | 45,2 | 45,2 | 61,2 | -5,8 | 10,2 |
| 28 | 18,1 | 20,8 | 20,4 | 37,4 | 2,3 | 19,3 |
| 29 | 19,5 | 17,9 | 17,9 | 43,4 | -1,6 | 23,9 |
| 30 | 27,6 | 46,6 | 46,6 | 57,3 | 19 | 29,7 |
| 31 | 36,9 | 31 | 29,8 | 32,3 | -7,1 | -4,6 |
| 32 | 29,9 | 25,3 | 23,2 | 27,1 | -6,7 | -2,8 |
| 33 | 23,4 | 27,2 | 27,8 | 41 | 4,4 | 17,6 |
| 34 | 73 | 51,6 | 48,2 | 60,1 | -24,8 | -12,9 |
| 35 | 15,6 | 14,8 | 14,1 | 17,2 | -1,5 | 1,6 |
| 36 | 14,6 | 24,2 | 24,2 | 22,8 | 9,6 | 8,2 |
| 37 | 21,1 | 18,5 | 18,9 | 25,2 | -2,2 | 4,1 |
| 38 | 17,9 | 18,6 | 18,1 | 16,2 | 0,2 | -1,7 |
| 39 | 21,7 | 26,8 | 27,3 | 31,6 | 5,6 | 9,9 |
| 40 | 22,3 | 16,9 | 15,8 | 33,4 | -6,5 | 11,1 |

| | | | | | | |
|----|------|------|-------|------|-------|-------|
| 41 | 33,1 | 30,9 | 33,2 | 39,9 | 0,1 | 6,8 |
| 42 | 38,3 | 52,1 | 56,6 | 82,9 | 18,3 | 44,6 |
| 43 | 33,1 | 33,9 | 33,9 | 47,5 | 0,8 | 14,4 |
| 44 | 51,2 | 72,1 | 70,7 | 45,2 | 19,5 | -6 |
| 45 | 20,8 | 23,5 | 22,6 | 66,8 | 1,8 | 46 |
| 46 | 133 | 111 | 116,8 | 83,6 | -16,2 | -49,4 |
| 47 | 26,5 | 23,9 | 24,9 | 30,5 | -1,6 | 4 |
| 48 | 31,9 | 93,3 | 97,2 | 74,4 | 65,3 | 42,5 |
| 49 | 25,2 | 23,9 | 21,9 | 33,6 | -3,3 | 8,4 |
| 50 | 32,2 | 34,7 | 35,4 | 45,9 | 3,2 | 13,7 |
| 51 | 25,5 | 30 | 30 | 35,4 | 4,5 | 9,9 |
| 52 | 27,8 | 22 | 21,6 | 30,7 | -6,2 | 2,9 |
| 53 | 18,5 | 20,8 | 20,4 | 50 | 1,9 | 31,5 |
| 54 | 13,6 | 18,4 | 18 | 26,6 | 4,4 | 13 |
| 55 | 34,9 | 33,2 | 33,9 | 46,5 | -1 | 11,6 |
| 56 | 66 | 60,2 | 59 | 67 | -7 | 1 |
| 57 | 27,4 | 26 | 26 | 18,9 | -1,4 | -8,5 |
| 58 | 28,6 | 27 | 28,7 | 36,4 | 0,1 | 7,8 |
| 59 | 30,2 | 37,5 | 38,3 | 55,6 | 8,1 | 25,4 |
| 60 | 20,6 | 24,6 | 24,6 | 24,3 | 4 | 3,7 |
| 61 | 30,1 | 26,2 | 26,6 | 37 | -3,5 | 6,9 |

Tabelle 12

Die IGFBP-3 (II) Werte in Spalte 4, 6 und 7 sind um die individuelle Hämatokritänderung direkt nach Belastung korrigiert

| P-Nr. | IGFBP-3 (I) | IGFBP-3 (II) unkorrr. | IGFBP-3 (II) korrigiert | IGFBP-3 (III) | IGFBP-3 Änderung (II-I) korrigiert | IGFBP-3 Änderung (II-III) korrigiert |
|-------|----------------|--------------------------|-------------------------------|------------------|---|---|
| | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] | [ng/ml] |
| 1 | 3343 | 3813 | | 3209 | | |
| 2 | 3508 | 3416 | | 2650 | | |
| 3 | 3509 | 4237 | | 3130 | | |
| 4 | 4398 | 4034 | | 3890 | | |
| 5 | 2930 | 3620 | | 3178 | | |
| 6 | 3902 | 3889 | | 3457 | | |
| 7 | 4120 | 4153 | 4072 | 3301 | -48 | 771 |
| 8 | 3266 | 3722 | 3649 | 3241 | 383 | 408 |
| 9 | 3064 | 3809 | 3887 | 2971 | 823 | 916 |
| 10 | 2711 | 3050 | 3050 | 2850 | 339 | 200 |
| 11 | 2741 | 3540 | 3471 | 3003 | 730 | 468 |
| 12 | 4127 | 4690 | 4786 | 4045 | 659 | 741 |
| 13 | 3153 | 3260 | 3196 | 2802 | 43 | 394 |
| 14 | 3609 | 3856 | 3780 | 3676 | 171 | 104 |
| 15 | 2790 | 3418 | 3418 | 3192 | 628 | 226 |
| 16 | 3128 | 3482 | 3316 | 2929 | 188 | 387 |
| 17 | 3782 | 4559 | 4652 | 3524 | 870 | 1128 |
| 18 | 2478 | 2526 | 2476 | 2586 | -2 | -110 |
| 19 | 2760 | 3074 | 3014 | 2844 | 254 | 170 |
| 20 | 3361 | 3697 | 3697 | 2847 | 336 | 850 |
| 21 | 2659 | 3179 | 3086 | 2479 | 427 | 607 |
| 22 | 3996 | 4233 | 4070 | 4041 | 74 | 29 |
| 23 | 2630 | 2499 | 2450 | 2267 | -180 | 183 |
| 24 | 2627 | 3560 | 3423 | 2892 | 796 | 531 |
| 25 | 2557 | 2809 | 2625 | 2464 | 68 | 161 |
| 26 | 2098 | 2195 | 2090 | 2261 | -8 | -171 |
| 27 | 3053 | 3602 | 3602 | 3696 | 549 | -94 |
| 28 | 2415 | 2736 | 2682 | 2472 | 267 | 210 |
| 29 | 2642 | 2693 | 2693 | 2532 | 51 | 161 |
| 30 | 3411 | 3774 | 3774 | 3163 | 363 | 611 |
| 31 | 2809 | 2897 | 2786 | 2952 | -23 | -166 |
| 32 | 2837 | 2773 | 2544 | 2953 | -293 | -409 |
| 33 | 2752 | 3530 | 3602 | 2910 | 850 | 692 |
| 34 | 3479 | 3801 | 3552 | 3623 | 73 | -71 |
| 35 | 2833 | 3274 | 3118 | 3042 | 285 | 76 |
| 36 | 3465 | 3519 | 3519 | 3519 | 54 | 0 |
| 37 | 4034 | 3974 | 4055 | 3514 | 21 | 541 |
| 38 | 3229 | 3655 | 3549 | 3095 | 320 | 454 |
| 39 | 3143 | 3807 | 3885 | 3420 | 742 | 465 |
| 40 | 4103 | 4605 | 4304 | 4130 | 201 | 174 |

| | | | | | | |
|----|------|------|------|------|------|------|
| 41 | 3557 | 3530 | 3796 | 3157 | 239 | 639 |
| 42 | 4941 | 4790 | 5207 | 4474 | 266 | 733 |
| 43 | 4276 | 4245 | 4245 | 3758 | -31 | 487 |
| 44 | 4027 | 4858 | 4763 | 4316 | 736 | 447 |
| 45 | 3362 | 3511 | 3376 | 2977 | 14 | 399 |
| 46 | 3987 | 4383 | 4614 | 3482 | 627 | 1132 |
| 47 | 3561 | 3796 | 3954 | 3262 | 393 | 692 |
| 48 | 4221 | 4304 | 4483 | 3950 | 262 | 533 |
| 49 | 3672 | 4389 | 4027 | 3622 | 355 | 405 |
| 50 | 3543 | 4048 | 4131 | 3440 | 588 | 691 |
| 51 | 3368 | 3845 | 3845 | 3389 | 477 | 456 |
| 52 | 3296 | 3746 | 3673 | 3287 | 377 | 386 |
| 53 | 3311 | 3348 | 3282 | 3609 | -29 | -327 |
| 54 | 3644 | 3858 | 3782 | 3814 | 138 | -32 |
| 55 | 3384 | 3508 | 3580 | 3329 | 196 | 251 |
| 56 | 4403 | 4629 | 4538 | 3729 | 135 | 809 |
| 57 | 3748 | 3581 | 3581 | 3508 | -167 | 73 |
| 58 | 4330 | 5044 | 5366 | 4466 | 1036 | 900 |
| 59 | 3486 | 4418 | 4508 | 4571 | 1022 | -63 |
| 60 | 4639 | 4861 | 4861 | 4462 | 222 | 399 |
| 61 | 3584 | 4023 | 4023 | 3497 | 439 | 526 |

Tabelle 13

IGF-I Serumkonzentrationen und Perzentilen gesunder Probandinnen in Abhängigkeit vom Alter

| Alter | Perzentilen | | | | | | | | | |
|-------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 0,1 | 1 | 5 | 10 | 20 | 50 | 80 | 90 | 95 | 99 |
| Jahre | ng/ml | | | | | | | | | |
| 18-19 | 167 | 199 | 233 | 254 | 281 | 341 | 414 | 458 | 499 | 583 |
| 19-20 | 158 | 189 | 220 | 240 | 265 | 322 | 391 | 433 | 471 | 550 |
| 20-30 | 72 | 92 | 115 | 130 | 150 | 198 | 261 | 302 | 340 | 425 |
| 30-40 | 68 | 87 | 109 | 123 | 142 | 188 | 248 | 287 | 324 | 404 |
| 40-50 | 64 | 82 | 103 | 116 | 135 | 178 | 235 | 272 | 310 | 385 |

Aus IGF-I RIA, Radioimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Insulin-Like Growth Factor I, Fa Mediagnost Reutlingen.

Tabelle 14

IGFBP-3 Serumkonzentrationen und Perzentilen gesunder Probandinnen in Abhängigkeit vom Alter.

| Alter | Perzentilen | | | | | | | | | |
|-------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0,1 | 1 | 5 | 10 | 20 | 50 | 80 | 90 | 95 | 99 |
| Jahre | mg/l | | | | | | | | | |
| 17-20 | 1,58 | 1,90 | 2,24 | 2,45 | 2,72 | 3,33 | 4,07 | 4,53 | 4,95 | 5,83 |
| 20-30 | 1,55 | 1,86 | 2,20 | 2,41 | 2,68 | 3,29 | 4,04 | 4,50 | 4,92 | 5,80 |
| 30-40 | 1,44 | 1,75 | 2,08 | 2,29 | 2,56 | 3,18 | 3,95 | 4,42 | 4,86 | 5,78 |
| 40-50 | 1,38 | 1,68 | 2,01 | 2,21 | 2,48 | 3,08 | 3,83 | 4,29 | 4,72 | 5,63 |

Aus IGFBP-3 RIA, Radioimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Insulin-Like-Growth-Factor-Bindungsprotein 3, Fa Mediagnost Reutlingen.

Aufklärungsbogen

Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung Sportmedizin
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Untersuchung der Serumspiegel von Leptin, IGF-I und IGFBP vor und nach körperlicher Belastung

Sehr geehrte Patientin,

Sie kommen heute zu einer sportmedizinischen Untersuchung. Wir bitten Sie dabei an einer Studie teilzunehmen, bei der bestimmte körpereigene Botenstoffe im Blut untersucht werden sollen, die bei der Regulation des Körpergewichtes und des Körperwachstums eine Rolle spielen. Dazu suchen wir Personen, die als freiwillige Probandinnen an dieser Studie teilnehmen. Wir möchten Sie daher bitten, sich dieses Informationsblatt durchzulesen und danach über eine eventuelle Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.

Das Körpergewicht eines Menschen wird durch vielfältige Mechanismen reguliert. Unter anderem spielen bestimmte Hormone eine wichtige Rolle. Hormone sind Botenstoffe des Körpers, die von darauf spezialisierten Zellen gebildet und an das Blut abgegeben werden. Einer dieser Botenstoffe ist das erst vor einigen Jahren entdeckte Hormon Leptin. Es beeinflusst den Energiehaushalt des Körpers und nimmt auf diese Weise an der Regulation des Körpergewichtes teil. Es existieren noch weitere körpereigene Botenstoffe, die in ähnlicher Weise wie Leptin an der Steuerung des Energiehaushaltes beteiligt sind. Dazu gehört das hauptsächlich in der Leber gebildete IGF-I (Insulin-like growth factor). Ebenso spielen in diesem Regelmechanismus bestimmte Bluteiweiße sogenannte IGF-Bindungsproteine (IGFBP) eine Rolle. Bisher ist nur wenig über die Vorgänge bekannt, durch die diese Stoffe das Körpergewicht regulieren. Insbesondere ist nicht bekannt, welchen Einfluß körperliche Anstrengung auf die Blutkonzentrationen von Leptin, IGF-I und IGFBP hat. Mit Hilfe unserer Studie soll geklärt werden, wie sich die Blutspiegel dieser Stoffe durch körperliche Belastung verhalten.

Im Rahmen Ihrer normalen sportmedizinischen Untersuchung werden Ihnen einige Röhrchen Blut (insgesamt etwa 25 ml) abgenommen. Wenn Sie sich entschließen an unserer Studie teilzunehmen, würden wir drei weitere Blutproben zu je 7 ml von Ihnen benötigen, von denen eine mit der normalen Blutprobe abgenommen wird, eine weitere unmittelbar nach, und eine dritte 60 min nach Ende der Belastung. Mehr als die Abnahme dieser drei Blutproben wird durch Ihre Teilnahme an dieser Studie nicht auf Sie zukommen. Die Bestimmung der untersuchten Werte findet zum einem im Labor der Universitätsklinik und zum anderen im Labor der Universitätsklinik Gießen statt. Hierfür müßten die Proben versandt werden.

Bei diesen Blutabnahmen und dem damit verbundenen Blutverlust kann es neben den Schmerzen beim Einstich der Kanüle auch zu einer Hämatomentstehung (blauer Fleck) sowie zu einer Infektion (Entzündung) der Einstichstelle sowie des Venensystem kommen. Durch steriles Arbeiten kann die Wahrscheinlichkeit hierfür jedoch minimiert werden.

Die bei unserer Studie gewonnenen medizinischen sowie persönlichen Daten werden entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen gespeichert. Dies bedeutet, daß Ihre persönlichen Daten codiert und nur so weiter verwendet werden. Hierbei wird jedem Teilnehmer eine Zahl zugeordnet, deren Schlüssel lediglich den Prüfärzten bekannt ist. Wir bitten Sie sich die gesonderte EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ genau durchzulesen und gegebenenfalls zu unterschreiben. Eventuelle Fragen hierzu werden wir Ihnen gerne beantworten.

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie sich für diese Studie zur Verfügung stellen würden. Möchten Sie jedoch nicht teilnehmen, so können Sie selbstverständlich die Teilnahme ablehnen oder auch Ihre Zusage nachträglich jederzeit widerrufen, ohne daß Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Wichtiger Hinweis:

Aus einer Nichtteilnahme an der Studie ergeben sich für Sie keinerlei Konsequenzen und Nachteile. Ihre Einwilligung erfolgt freiwillig.

Sollten Sie weitere Fragen haben, zögern Sie nicht uns anzusprechen.
Vielen Dank für Ihre Mitwirkung.
Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Th. Horstmann
PD Dr. Chr Heitkamp
Prof. Dr. H. Moeller
Oliver Phillips
Steffen Emmert

Ich erkläre mich bereit an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

Name,Vorname_____

Tübingen den_____

Unterschrift_____

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Oliver Phillips, Drosselweg 3, 75365 Calw, Tel.: 0179-1059444
Steffen Emmert, Ludwigstr. 86 b, 70197 Stuttgart, Tel.: 0711-8264645

Information und Einwilligung zum Datenschutz

Bei der wissenschaftlichen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben.

Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an:
 - a) den Auftraggeber der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung:
Sportmedizinische Abteilung der Universitätsklinik Tübingen,
Hölderlinstr. 11, 72074 Tübingen, Verantwortlicher Projektleiter: Prof. Dr. med. Dipl. Biochem. H. Moeller, Tel 07071 – 2986493
 - b) die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahmen entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Name:

Datum:

Unterschrift

8 Abkürzungen:

| | |
|-----------|--|
| α | Signifikanzniveau bei T-Test |
| EIA | Enzymimmunoassay |
| GH | Growth hormone |
| Hk | Hämatokrit |
| IAS | Individuelle anaerobe Schwelle |
| IGF | Insulin-Like Growth Factor |
| IGFBP | Insulin-Like Growth Factor Binding Protein |
| kDa | Kilodalton |
| p | Wahrscheinlichkeit bei T-Test |
| R | Korrelationskoeffizient |
| rhIGF | Recombinante humane IGF |
| RIA | Radioimmunoassay |
| \bar{x} | Mittelwert |

9 Literaturverzeichnis

- Adams GR (1998)
The role of IGF-I in the regulation of skeletal muscle adaptation. In:
Exercise and Sport Science Reviews. J.R. Holloszy, Ed. Williams et
Wilkins, Baltimore 26 :31-60
- Ballard J, Baxter R, Binoux M, Clemmons DR, Drop S, Hall K, Hintz R,
Rechler MM, Rutanen E, Schwander J (1989)
On the nomenclature of the IGF binding proteins.
Acta Endocrinol (Copenhagen) 121: 751-752
- Baserga R (1999)
The IGF-I Receptor in cancer research.
Exp Cell Res 253: 1-6
- Baxter RC (1986)
The somatomedins: Insulin- like growth factors.
Adv Clin Chem 25: 49-115
- Baxter, R.C. (1994)
Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: review
Horm. Res. 42, 140-144
- Baxter, R.C. (2000)
Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs
and intrinsic bioactivities.
Am. J. Physiol. 278, E967-E976
- Baxter RC, Martin JL, Beniac VA (1989)
High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex.
Purification and properties of the acid-labile subunit from human serum.
J Biol Chem 264: 11843-11848
- Blum WF (1993)
Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine. In Ranke
M.B. Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter.
J&J Verlag Mannheim 1.Auflage: 116-133
- Blum WF and Ranke MB (1990)
Use of insulin-like growth factor binding protein 3 for the evaluation of
growth disorders.
Horm Res 34 (Suppl.) 31-37
- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Jorgensen JOL, Ranke MB (1990)
Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) reflects spontaneous
growth hormone (GH) secretion.
Horm Res 33 (Suppl 3): 3
- Blum WF, Ranke MB, Bierich JR (1988)
A specific radioimmunoassay for insulin-like growth factor II: the
interference of IGF binding proteins can be blocked by excess IGF-I.
Acta Endocrinol (Copenhagen) 118: 374-380
- Bonnefoy M, Kostka T, Patricot MC, Berthouze SE, Mathian B, Lacour JR(1998)
Physical activity and dehydroepiandrosterone sulphate, insulin-like
growth Factor-I and testosterone in healthy active elderly people.
Age Aging 27: 745-751

- Brissenden JE, Ullrich A, Francke U (1984)
Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor.
Nature 310: 781-784
- Brun JF, Khaled S, Raynaud E, Bouix D, Micallef JP, Orsetti A (1998)
The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology ?
Clin Hemorheol Microcirc 19: 89-104
- Buskirk ES, Ryan AJ, Allman FL (1974)
Sports Medicine New York: Academic Press:146
- Camaco-Hubner C, Busby WH, Mc Cusker RH, Wright G, Clemmons DR (1992)
Identification of the forms of insulin-like growth factor binding proteins produced by human fibroblasts and the mechanism that regulate their secretion.
J Biol Chem 267: 11.949-11.956
- Clemmons DR (1991)
Insulin-like growth factor binding proteins: roles in regulating IGF physiology
J Dev Physiol 15: 105-110
- Clemmons DR (1997)
Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions.
Cytokine Growth Factor Rev. 8: 45-62
- Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, Mc Arthur JW, Ridgway EC, Beitins IZ, Van Wyk JJ (1981)
Reduction of plasma immunoreactive somatomedin-C during fasting in humans.
J Clin Endocrinol Metab 53: 1247-1250
- Cohen P and Rosenfeld RG (1994)
Physiologic and clinical relevance of the insulin-like growth factor binding proteins.
Curr Opin Pediatr 6: 462-467
- Cohick WS and Clemmons DR (1993)
The insulin-like growth factors.
Annu Rev Physiol 55: 131-153
- Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS (2001)
Hormone response to resistance vs. endurance exercise in premenopausal females.
Can J Appl Physiol 26 (6): 574-587
- Convertino VA, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE (1981)
Plasma volume, osmolality, vasopressin and renin activity during graded exercise in man.
J Appl Physiol 50: 123-128
- Copeland KC, Underwood LE, Van Wyk JJ (1980)
Introduction of immunoreactive somatomedin C in human serum by growth hormone: Dose response relationships and effects on chromatographic profiles.
J Clin Endocrinol Metab 50: 690-698

- D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE (1984)
Tissue concentrations of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanism of action.
Proc Nat Acad Sci USA 81: 935-939
- Dall R, Lange KH, Kjaer M, Jorgensen JO, Christiansen JS, Orskov H, Flyvbjerg A (2001)
No evidence of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 proteolysis during a maximal exercise test in elite Athletes.
J Clin Endocrin Metab 86 (2): 669-674
- Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WDJ, Van den Brande JL, Wyk JJ (1972)
Somatomedin: Proposed designation for sulphation factor.
Nature 235: 107
- Daughaday WH, Hall K, Salmon WD, Van den Brande JL, Van Wyk JJ (1987)
On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors
Endocrinology 121: 1911-1912
- Dickhut HH, Huonker M, Münzel T, Drexler H, Berg A, Keul J (1991)
Individual anaerobic threshold for evaluation of competitive athletes and patients with left ventricular dysfunction. In Advances in ergometry (Bachl N, Graham TE, Löllgen H eds.), Springer Verlag, Berlin
- Donath MY, Jenni R, Brunner HP, Anrig M, Kohli S, Glatz Y, Froesch ER (1996)
Cardiovascular and metabolic effects of insulin-like growth factor-I at rest and during exercise in humans.
J Clin Endocrin Metabol 81: 4089-4094
- Ehrnborg C, Lange KHW, Dall R, Christiansen JS, Lundberg PA, Baxter RC, Boroujerdi MA, Bengtsson BA, Healey ML, Pentecost C, Longobardi S, Napoli R, Rosen T (2003)
The growth hormone / Insulin-like growth factor-I axis hormones and bone markers in elite athletes in response to a maximum exercise test.
J Clin Endocr Metab 88 (1): 394-401
- Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Barstow TJ, Berman N, Cooper DM (1996)
Physical fitness, endurance training and the growth hormone insulin-like growth factor-I system in adolescent females.
J Clin Endocr Metab 81 (11): 3986-3992
- Enberg G, Carquit M, Jornvall H, Hall K (1984)
The characterization of somatomedin A, isolated by microcomputer-controlled chromatography, reveals an apparent identity to insulin-like growth factor I.
Eur J Biochem 143: 117-124
- Estivariz CF and Ziegler TR (1997)
Nutrition and the insulin-like growth factor system.
Endocrine 7: 65-71
- Flamm SD, Taki J, Moore R, Lewis SF, Keech F, Maltais F, Ahamad M, Callahan R, Dragotakes S, Alpert N, Strauss HW (1990)
Circulation 81: 1550-1559

- Froesch ER, Bürgi H, Müller WA, Humbel RE, Jakob A, Lambert A (1963)
Antibody suppressible and nonsuppressible insulin-like activity in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity.
Journal of Clinical Investigation 42: 1816-1834
- Froesch ER, Schmidt C, Schwander J, Zapf J (1985)
Actions of insulin-like growth factors.
Ann Res Physiol 47: 443-467
- Furlanetto RW, Underwood LE, Van Wyk JJ, D'Ercole AJ (1977)
Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay.
J Clin Invest 60: 648-657
- Grimberg A and Cohen P (2000)
Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis.
J Cell Physiol 183: 1-9
- Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER (1989)
Insulin-like growth factor I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates.
Acta Endocrinol Copenh 121: 753-758
- Harrison MH (1985)
Effects on thermal stress and exercise on blood volume in humans.
Physiol Rev 65: 149-209
- Hornum M, Cooper DM, Brasel JA, Bueno A, Sietsema KE (1997)
Exercise-induced changes in circulating growth factors with cyclic variation in plasma estradiol in women.
J Appl Physiol 82(6): 1946-1951
- Hossenlopp P, Segovia B, Lassarre C, Roghani M, Bredon M, Binoux M (1990)
Evidence of enzymatic degradation of insulin-like growth factor binding proteins in the 150 K complex during pregnancy.
J Clin Endocrinol Metab 71: 797-805
- Ibelgaufts H (1995)
Dictionary of Cytokines. Special Edition for Editiones Roche, Hoffman La Roche Basel Switzerland
VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim New York: 356-366
- Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR (1983)
Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans.
J Clin Invest 71: 175-182
- Jones JI and Clemmons DR (1995)
Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions.
Endocr Rev 16: 3-34
- Jorgensen JOL, Blum WF, Moller N, Ranke MB, Christiansen JS (1990)
Circadian pattern of serum insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding protein 3 in growth hormone deficient patients and age- and sex-matched normal subjects.
Acta Endocrinol (Copenh) 123: 257-262

- Kelly PJ, Eisman A, Stuart MC, Pocock NA, Sambrook PN, Gwinn TH (1990)
Somatomedin-C, physical fitness and bone density.
J Clin Endocr Metab 70: 718-723
- Keul J, Simon G, Berg A, Dickhuth HH, Görttler I, Kübel R (1979)
Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle zur
Leistungsbewertung und Trainingsgestaltung.
Dtsch Z Sportmed 30: 212-218
- Kittur SD, Hoppener JW, Antonarakis SE, Daniels JDJ, Meyers DA, Maestri
NE, Janssen M, Korneluk RG, Nelkin BD, Kazazian HH jr (1985)
Linkage map of the short arm of human chromosome 11: Location of the
genes for catalase, calcitonin and insulin-like growth factor II.
Proc Natl Acad Sci USA 82: 5064-5067
- Klapper DG, Svoboda ME, Van Wyk JJ (1983)
Sequence analysis of somatomedin C: Confirmation of identity with
insulin-like growth factor I.
Endocrinology 112: 2215-2217
- Koziris LP, Hickson RC, Chatterton R Jr, Groseth T, Christie JM, Goldflies
DG, Unterman TG (1999)
Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and
maintained in long-term Training.
J Appl Physiol 86 (4): 1436-1442
- Kratzsch J, Blum WF, Schenker E, Keller E (1995)
Regulation of growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF) I,
IGF binding proteins-1,-2,-3 and GH binding protein during the
progression of liver cirrhosis.
Exp Clin Endocrinol 103: 285-291
- Langford KS, Miell JP (1993)
The insulin-like growth factor-I / binding protein axis: Physiology,
pathophysiology and therapeutic manipulation.
Eur J Clin Invest 23: 503-516
- Lee PD, Conover CA, Powell DR (1993)
Regulation and function of insulin-like growth factor binding protein 1
Proc Soc Exp Biol Med 204: 4-29
- Lukanova A, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Hunt K, Rinaldi S, Zeleniuch-
Jacquotte A, Haley NJ, Riboli E, Stattin P, Lundin E, Kaaks R (2001)
Eur J Cancer Prev 10(5): 443-452
- Lundvall J and Lindgren P (1998)
F-cell shift and protein loss strongly affect validity of PV reductions
indicated by Hb/Hct and plasma proteins.
J Appl Physiol 84: 822-829
- Lynch SE, De Castilla GR, Williams RC, Kiritsy CP, Howell TH, Reddy
MS, Antoniades HN (1991)
The effect of short term application of a combination of platelet-derived
growth factor and insulin-like growth factor on wound healing.
J Periodontol 62: 458-467

- Mader A, Liesen H, Heck H, Phillipi H, Rost R, Schürch P, Hollmann W (1976)
Zur Beurteilung der sportarztspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor.
Sportarzt Sport-med 27: 80-88, 109-112
- Nissley SP and Rechler MM (1984)
Somatomedin / Insulin-like growth factor tissue receptors.
Clin Endocrinol Metab 13: 43-67
- Novosadova J (1977)
The changes in hematocrit, hemoglobin, plasma volume and proteins during, after different types of exercise.
Eur J Appl Physiol 36: 223-230
- Poehlman ET, Rosen CJ, Copeland KC (1994)
The influence of endurance Training on insulin-like growth factor-I in older Individuals.
Metabol 43 (11): 1401-1405
- Ranke MB and Elmlinger M (1997)
Functional role of insulin-like growth factor binding proteins
Horm Res 48 Suppl 4: 9-15
- Rechler MM and Nissley SP (1985)
The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors.
Annu Rev Physiol 47: 425-442
- Rinderknecht E and Humbel RE (1976a)
Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell-growth-promoting activities in human serum: Isolation, chemical characterization and some biological properties of form I and II.
Proc Natl Acad Sci USA 73: 2365-2369
- Rinderknecht E and Humbel RE (1976b)
Amino-terminal sequences of two polypeptides from human serum with nonsuppressible insulin-like and cell-growth-promoting activities: Evidence for structural homology with insulin B chain.
Proc Natl Acad Sci USA 73: 4379-4381
- Rinderknecht E and Humbel RE (1978a)
The amino acid sequences of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin.
J Biol Chem 253: 2769-2776
- Rinderknecht E and Humbel RE (1978b)
Primary structure of human insulin-like growth factor II.
FEBS Lett 89: 283-286
- Röcker K, Dickhuth HH (1994)
Einige Aspekte zur Festlegung der Dauerleistungsgrenze..
In: Clasing D, Weicker H, Böning D: Stellenwert der Laktatbestimmung in der Leistungsdiagnostik.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart Jena New York: 27-35
- Rosenfeld RG, Pham H, Cohen P, Fielder P, Gargosky SE, Muller H, Nonoshita L, Oh Y (1994)
Insulin-like growth factor binding proteins and their regulation.
Acta Paediatr Suppl 399: 154-158

- Russell-Jones DL, Bates AT, Umpleby AM, Hennessy TR, Bowes SB, Hopkins KD, Jackson N, Kelly J, Shojaee-Moradie F, Jones RH (1995)
A comparison of the effects of IGF-I and insulin on glucose metabolism, fat metabolism and the cardiovascular system in human volunteers.
Eur J Clin Invest 25: 403-411
- Salmon WDJ and Daughaday WH (1957)
A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro.
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 49: 825-836
- Schwander JC, Hauri C, Zapf J, Froesch ER (1983)
Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: Dependence on growth hormone status.
Endocrinology 113: 297-305
- Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD (1995)
Metabolic effects of insulin-like growth factor-I in normal humans.
Horm Res 41: 97-102
- Snow CM, Rosen CJ, Robinson TL (2000)
Serum IGF-I is higher in gymnasts than runners and predicts bone and lean mass.
Med Sci Sports Exerc 32 (11): 1902-1907
- Stegmann H, Kindermann W (1981)
Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle bei unterschiedlich Ausdauertrainierten aufgrund des Verhaltens der Laktatkinetik während der Arbeits- und Erholungsphase.
Dtsch Z Sportmed 2: 213-221
- Stewart CE and Rotwein P (1996)
Growth differentiation and survival: Multiple physiological functions for insulin-like growth factors.
Physiol Rev 76: 1005-1026
- Taaffe DR, Jin IH, Vu TH, Hoffmann AR, Marcus R (1996)
Lack of effect of recombinant human growth hormone (GH) on muscle morphology and GH-insulin-like growth factor expression.
J Clin Endocrin Metabol 81: 421-425
- Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffmann AR, Marcus R (1994)
Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men.
J Clin Endocrin Metabol 79: 1361-1366
- Turkalj I, Keller U, Ninnis R, Vosmeer S, Stauffacher W (1992)
Effect of increasing doses of recombinant insulin-like growth factor-I on glucose, lipid and leucine metabolism in man.
J Clin Endocrinol Metab 75: 1186-1199
- Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang Feng T, Tsubokawa M, Collins C, Henzel W, Le Bon T, Kathuria S, Chen E (1986)
Insulin-like growth factor I receptor primary structure: Comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity.
EMBO J 5: 2503-2512

- Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR (1994)
Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins.
Horm Res 42: 145-151
- Van Wyk JJ, Svoboda ME, Underwood LE (1980)
Evidence from radioligand assays that somatomedin C and insulin-like growth factor I are similar to each other and different from somatomedins
J Clin Endocrinol Metab 50: 206-208
- Vitiello MV, Wilkinson CW, Merriam GR, Moe KE, Prinz PN, Ralph DD Colasurdo EA, Schwartz RS (1997)
Successful 6-month endurance training does not alter insulin-like growth factor-I in healthy older men and women.
J Geront 52A (3): M149-M154
- Voskuil DW, Buenode Mesquita HB, Kaaks R, van Noord PA, Rinaldi S, Riboli E, Grobbee DE, Peeters PH (2001)
Determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 1-3 in premenopausal women: Physical activity and anthropometry.
Cancer Causes Control 12 (10): 951-958
- Waters DL, Qualls CR, Dorin R, Veldhuis JD, Baumgartner RN (2001)
Increased pulsatility, process irregularity, and nocturnal trough concentrations of growth hormone in amenorrheic compared to eumenorrheic athletes.
J Clin Endocrinol Metab 86(3): 1013-1019
- Weinmann E and Kiess W (1990)
Grundlagen und klinische Bedeutung der insulin-like Growth Factors / Somatomedine.
Klin Wochenschr 68: 985-1002
- Wilson EM, Oh Y, Rosenfeld RG (1997)
Generation and characterization of an IGFBP-7 antibody: Identification of 31 kD IGFBP-7 in human biological fluids and Hs578T human breast cancer conditioned media
J Clin Endocrinol Metab 82 (4): 1301 - 1303
- Wu A, Grant DB, Hambley J, Levi AJ (1974)
Reduced serum somatomedin activity in patients with chronic liver disease. Clin Sci 47: 359-366
- Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM (1995)
Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men
Am J Physiol 268: E268-E276
- Zapf J, Schoenle E, Jagars G, Sand I, Grunwald J, Froesch ER (1979)
Inhibition of the action of nonsuppressible insulin-like activity on isolated rat fat cells by binding to its carrier protein.
J Clin Invest 63: 1077-1084
- Zapf J, Walter H, Froesch ER (1981)
Radioimmunological determination of insulin-like growth factor I and II in normal subjects and in patients with growth disorder and extrapancreatic tumor hypoglycemia.
J Clin Invest 68: 1321-1330

Danksagung

Als erstes möchte ich mich herzlichst bei Prof. Dr. Hans Moeller † bedanken für die großartige Betreuung. Er hatte die Idee zu dieser Arbeit und nahm sich viel Zeit Fragen und Probleme im Bergcafe Reusten zu besprechen. Leider konnte er die Fertigstellung der Arbeit nicht mehr miterleben.

Mein größter Dank gebührt Prof. Dr. A. Nieß für die Übernahme und ausgezeichnete Weiterbetreuung nach dem Tod von Prof. Dr. H. Moeller.

Prof. Dr. H-H. Dickhuth und seinen Mitarbeitern der sportmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen gebührt mein großer Dank für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche auf dem Laufband.

Herzlichen Dank auch Prof. Dr. Niethammer und den Mitarbeitern des Labors der Kinderklinik der Universität Tübingen und PD. Dr. Blum der Kinderklinik der Universität Gießen für die Auswertung der Serumproben.

Meinem Mitdoktoranden Oliver Phillips ein großes Dankeschön für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, es hat viel Spaß gemacht !

Bei allen Probandinnen die sich an dieser Studie beteiligt haben möchte ich mich herzlichst für die Unterstützung bedanken.

PD. Dr. M. Eichner vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen gebührt mein großer Dank für die statistische Beratung.

Ein ganz besonderes Dankeschön an meine Eltern. Sie haben mir das Studium erst ermöglicht und mich jederzeit mit Ihrer ganzen Kraft unterstützt.

Am Herzen liegt mir noch ein danke an meinen Sohn Louis, der mich durch sein Lachen immer wieder aufheiterte und so zum weitermachen motivierte.

10 Lebenslauf

Steffen Emmert

Persönliche Angaben:

18.09.1969 geboren in Stuttgart
Eltern: Gudrun Emmert, Verlagskauffrau
Dieter Emmert, Architekt
Zwei Schwestern

Schulbildung:

1976 – 1989 Freie Waldorfschule Uhlandshöhe Stuttgart
04. 1989 Abitur

Zivildienst:

09.1989 – 11.1990 Rettungsdienst bei der Johanniter Unfall Hilfe in
Stuttgart
12.1990 – 04.1994 Hauptamtliche Tätigkeit bei der Johanniter
Unfall-Hilfe in Stuttgart

Hochschulbildung:

04.1994 – 11.2001 Studium der Humanmedizin an der E. Karls –
Universität in Tübingen
10.2000 – 11.2001 Praktisches Jahr am Robert Bosch
Krankenhaus in Stuttgart mit Wahlfach
Anästhesiologie
15.11.2001 Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang:

04.2002 – 10.2003 Arzt im Praktikum am Katharinenhospital in
Stuttgart, Anästhesiologie
Seit 10.2003 Assistenzarzt im KKH Böblingen
Anästhesiologie

