



universität
wien

Magisterarbeit

Titel der Magisterarbeit

„Einfluss des ACE Insertions-
Deletionspolymorphismus auf ausgewählte Parameter
der körperlichen Leistungsfähigkeit.
Ein systematischer Review.“

Verfasserin

Katharina Korpitsch Bakk. rer. nat.

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag^a.rer.nat.)

Wien, im Mai 2010

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt: Sportwissenschaft

Betreuerin und Themenstellerin: Univ. Ass. Dipl. Ing. Dr. Barbara Wessner

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich jenen Menschen herzlichst danken, die mich während meines Studiums und dem Verfassen der vorliegenden Magisterarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Vater und meiner Mutter sowie meinem Bruder Christopher und meiner Schwägerin Michi.

Bedanken möchte ich mich auch bei Univ. Ass. Dipl. Ing. Dr. Barbara Wessner für das Ermöglichen dieses Themas die gute Betreuung während der Erstellung meiner Arbeit.

Meinen Freunden möchte ich dafür danken, dass sie mir ihr Interesse für das Thema meiner Arbeit entgegengebracht und mir immer motivierend zur Seite gestanden haben. Dafür bedanke ich mich insbesondere bei Carina und Anna, mit deren Unterstützung ich jederzeit rechnen durfte.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die sportliche Leistungsfähigkeit unterliegt neben Umgebungs- und Umweltfaktoren auch genetischen Einflüssen. Der Insertions-/Deletionspolymorphismus des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) stellt die am häufigsten untersuchte Genvariante im Kontext sportbezogener Phänotypen dar. Studien über mögliche Zusammenhänge zwischen diesem Polymorphismus und der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), einer trainingsinduzierten linksventrikulären Hypertrophie (LVH) oder dem Blutdruck (BP) zeigen jedoch kontroverse Ergebnisse. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit ein systematischer Review erstellt, um die dazu vorhandene Literatur zusammenzutragen.

Methodik: Für diesen systematischen Review wurde die Datenbank PubMed nach themenrelevanten Studien durchsucht. 26 Kohortenstudien und 17 Interventionsstudien erfüllten alle Einschlusskriterien und wurden daher in die Analyse miteinbezogen. In Bezug auf den ACE I/D Polymorphismus umfassen die Untersuchungsparameter ausschließlich die LVH, die $VO_2\text{max}$, den BP und zusätzlich dazu auch die Genotypverteilungen in verschiedenen Versuchsgruppen.

Ergebnisse: Heterogene Studiendesigns erschweren die Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Untersuchungsparameter. Beim Vergleich der Studien lassen sich lediglich Tendenzen für den Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und den untersuchten Variablen erkennen. In 19 Studien wurden die Unterschiede in der Verteilung der ACE-Genotypen untersucht. Mit einer Tendenz zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Genotypgruppen zeigte sich, dass das I-Allel eher mit längeren Distanzen und vorrangig aeroben Sportarten assoziiert ist. Das Auftreten des D-Allels wird in diesen Studien eher mit kürzeren Distanzen und vorrangig anaeroben Sportarten in Verbindung gebracht. Jeweils 13 Studien liefern Ergebnisse bezüglich der LVH und der $VO_2\text{max}$ und aus 7 Studien gehen Ergebnisse für den BP hervor. Die Entwicklung einer trainingsinduzierten linksventrikulären Hypertrophie scheint mit dem Auftreten des D-Allels in Zusammenhang zu stehen. Für die maximale Sauerstoffaufnahme und den Blutdruck konnten größtenteils keine signifikanten Zusammenhänge mit dem ACE I/D Polymorphismus festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Aufgrund unterschiedlicher und teilweise unpräzise beschriebener Studiendesigns lassen sich keine konkreten Ergebnisse formulieren. Der ACE I/D Polymorphismus scheint die untersuchten Phänotypen in gewisser Weise zu beeinflussen, jedoch sollten für verständlichere Ergebnisse auch die darin involvierten Mechanismen und physiologischen Hintergründe eingehend analysiert werden.

Abstract

Background: Physical performance is a complex phenotype influenced by numerous environmental and genetic factors. The insertion/deletion polymorphism of the gene encoding for the angiotensin converting enzyme (ACE) is the most extensively examined genetic variant in the context of performance-related traits. Conflicting evidence has been obtained from different studies investigating the possible associations between this polymorphism and maximal oxygen uptake (VO_2max), exercise-induced left ventricular hypertrophy (LVH) or blood pressure (BP). Therefore, the aim of this study was to conduct a systematic review to gather all currently available literature.

Methods: A comprehensive search of the PubMed database for potentially eligible articles has been accomplished. 26 cohort studies and 17 intervention studies met the criteria for inclusion and were thus incorporated in this analysis. Concerning the ACE I/D polymorphism, the examined parameters comprised exclusively either left ventricular hypertrophy, maximal oxygen uptake or blood pressure and additionally the genotype distributions in various study groups.

Results: Heterogeneous study designs impede the interpretation of the results for each of the tested parameters. A comparison of the studies merely indicate general tendencies for the association between the ACE I/D polymorphism and the analysed variables. 19 trials assessed the possibly different distribution of ACE genotypes, whereby a tendency towards statistically significant differences between genotype groups was observed. According to these studies, the I-allele seems to be associated with longer distances and predominantly aerobic sporting disciplines, respectively, whereas the presence of the D-allele appears more likely to be closely linked with shorter distances and predominantly anaerobic sporting disciplines, respectively. 13 investigations provide findings regarding either LVH or VO_2max and another 7 studies yield results considering BP. The occurrence of the D-allele seems to encourage the development of exercise-induced left ventricular hypertrophy. In terms of maximal oxygen uptake and blood pressure, the vast majority of included studies failed to detect significant associations with the ACE I/D polymorphism.

Conclusion: The reviewed studies precluded drawing any convincing conclusions, due to different and to some extent imprecisely described study designs. The ACE I/D polymorphism may affect the investigated phenotypes, but to reveal more precisely defined findings, all involved mechanisms and physiological backgrounds need to be clarified.

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGT	Angiotensinogen
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AT I	Angiotensin I
AT II	Angiotensin II
AT ₁	Angiotensin II Typ 1 Rezeptoren
AT ₂	Angiotensin II Typ 2 Rezeptoren
BP	Blutdruck (blood pressure)
C	Cytosin
CAD	Koronare Herzerkrankung (coronary artery disease)
DBP	diastolischer Blutdruck
DNA	Desoxyribonukleinsäure(n)
G	Guanin
HERITAGE	HEalth, RIsk factors, exercise Training And GENetics
HT	Hypertonie
I/D	Insertions-/Deletionspolymorphismus
LDA	long distance athletes
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
MDA	middle distance athletes
MDS	middle distance swimmer (400m-1500m)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRNA	Messenger-RNA
RAS	Renin-Angiotensin-System
RNA	Ribonukleinsäure(n)
SBP	systolischer Blutdruck
SDA	short distance athletes
SDS	short distance swimmer (50m-200m)
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
T	Thymin
U	Uretin
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	13
1.1	Zielsetzung der Arbeit	14
1.2	Methode zur Bearbeitung der Fragestellung	14
1.3	Gliederung der Arbeit.....	15
2	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	16
2.1	Die physiologische Adaptation durch Ausdauertraining	16
2.1.1	Blutdruck.....	16
2.1.2	Linksventrikuläre Hypertrophie	17
2.1.3	Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max).....	19
2.2	Das Renin-Angiotensin-System	21
2.2.1	Die Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat	21
2.2.2	Die Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems	22
2.2.3	Die Wirkungen des Angiotensin II.....	23
3	GENETISCHE GRUNDLAGEN	25
3.1	Der Aufbau der Nukleinsäuren	25
3.2	Proteine	25
3.2.1	Die Proteinsynthese.....	26
3.3	Der Aufbau des menschlichen Genoms	27
3.3.1	Die Funktion des menschlichen Genoms	28
3.4	Genetische Variation	28
3.4.1	Mutationen und Polymorphismen	29
3.4.2	Arten genetischer Variation	30
4	DAS ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)	31
4.1	ACE und Blutdruck.....	32
4.2	Der ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus und die sportliche Leistung.....	32
4.3	Der ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus und die Ausdauerleistungsfähigkeit..	33
4.4	Der ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus und linksventrikuläre Hypertrophie ...	34
5	METHODIK	36
5.1	Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien	36
5.1.1	Studiendesign	36
5.1.2	Testpersonen	36

5.1.3	Studiendurchführung.....	37
5.1.4	Untersuchungsparameter	37
5.2	Suchstrategie	37
6	EINGESCHLOSSENE STUDIEN.....	40
6.1	Kohortenstudien	40
6.1.1	Genotypverteilung.....	46
6.1.2	Linksventrikuläre Hypertrophie	49
6.1.3	Maximale Sauerstoffaufnahme	51
6.1.4	Blutdruck.....	51
6.2	Interventionsstudien	51
6.2.1	Linksventrikuläre Hypertrophie	55
6.2.2	Maximale Sauerstoffaufnahme	57
6.2.3	Blutdruck.....	58
7	DISKUSSION	60
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
	TABELLENVERZEICHNIS	76
	LITERATURVERZEICHNIS	77
	ANHANG	81

1 Einleitung

Gesundheit und körperliche Leistungsfähigkeit sind komplexe Erscheinungsbilder, die von unzähligen umweltbedingten und genetischen Faktoren beeinflusst werden. Durch diese Einflüsse wird auch die sportliche Leistung von AthletInnen bestimmt, die entsprechend ihres genetischen Potenzials unterschiedliche Leistungsniveaus erzielen können. Umweltfaktoren, wie Training oder Ernährung, stellen grundlegende Bedingungen für das Erreichen von Höchstleistungen in einer bestimmten Sportdisziplin dar und wirken bei der Leistungsentwicklung der AthletInnen wesentlich mit. Um die höchsten Leistungsklassen einer Wettkampfdisziplin zu erreichen, sind diese Faktoren alleine jedoch nicht ausreichend, da aus gleichen Umweltbedingungen dennoch unterschiedliche sportliche Leistungen resultieren. Für das Ausmaß der Anpassung an eine Trainingsbelastung scheint letztendlich also die genetische Prädisposition entscheidend zu sein (Macarthur & North, 2005).

Im Renin-Angiotensin-System, das eine wichtige Rolle bei der kardiovaskulären Regulation spielt, wurden potenzielle Kandidatengene gefunden, die mit der sportlichen Leistung von AthletInnen assoziiert sein könnten. Das diesbezüglich am meisten untersuchte Gen kodiert für das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (Dekany, et al., 2006). Der Insertions-/Deletionspolymorphismus im ACE-Gen stellt die am häufigsten beschriebene und untersuchte Genvariante im Kontext sportbezogener Phänotypen dar (Macarthur & North, 2005). Die bei regelmäßigem Training interindividuell unterschiedlichen physiologischen Auswirkungen und Anpassungsreaktionen scheinen zumindest teilweise von diesem Polymorphismus beeinflusst zu sein (Dekany, et al., 2006).

Unabhängig von den Auswirkungen auf die Trainierbarkeit von AthletInnen ist zusätzlich dazu auch anzumerken, dass der genetische Einfluss auf die sportliche Leistung bei bestimmten Parametern auch allgemein für die Gesundheit der generellen Bevölkerung relevant ist. So scheinen beispielsweise manche Genvarianten nur durch bestimmte Umweltbedingungen, wie regelmäßiges intensives Training, zum Tragen zu kommen. Andere wiederum haben überdies auch gleichzeitig Auswirkungen auf physische Merkmale, die nicht nur im Sport von großer Bedeutung sind. Polymorphismen, die zum Beispiel den Energiestoffwechsel, die Trainingswirkung oder das kardiovaskuläre System mitbeeinflussen könnten, sind offensichtlich sowohl für die sportliche Leistungsfähigkeit als auch für die allgemeine Gesundheit ausschlaggebend. Das bedeutet, dass genetische Variationen, die mit einer besseren Trainierbarkeit von AthletInnen in Verbindung gebracht werden, gleichermaßen auch einen gesteigerten gesundheitlichen Nutzen von

körperlicher Aktivität bei untrainierten Personen mit sich bringen. Im Gegensatz dazu kann dies allerdings auch negative Effekte auf die Gesundheit zur Folge haben. So könnte etwa ein bestimmter Genotyp, der bei AthletInnen eine verbesserte Herzfunktion begünstigt, zugleich auch eine vermehrte Inzidenz von Herzerkrankungen in der untrainierten Bevölkerung implizieren (Macarthur & North, 2005). Unter dem Aspekt dieser Interaktion ergibt sich die Relevanz der Untersuchung genetischer Einflussfaktoren.

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt, unabhängig von anderen Genvarianten, ausschließlich auf dem Insertions-/Deletionspolymorphismus des Angiotensin Converting Enzyme. Unter besonderer Berücksichtigung von Untersuchungsvariablen, die bei der Ausübung regelmäßiger sportlicher Aktivität eine Rolle spielen, soll der aktuelle Stand der Wissenschaft abgeklärt werden, um letztendlich eine Aussage über die Relevanz des ACE I/D Polymorphismus im Sport treffen zu können.

In mehreren Studien konnte man signifikante Zusammenhänge zwischen den verschiedenen ACE I/D Genotypen und der sportlichen Leistung von AthletInnen nachweisen, die darauf hindeuten, dass die beiden Allele in diesem Polymorphismus unterschiedliche Effekte auf die sportliche Leistungsfähigkeit haben. Dieser mögliche Einfluss des jeweiligen ACE I/D Genotyps unterliegt einer Reihe von Mechanismen und scheint unter anderem über kardiorespiratorische Vorgänge zu erfolgen. Im Speziellen wird dieser Polymorphismus mit einer trainingsinduzierten linksventrikulären Hypertrophie und mit Veränderungen von Blutdruckwerten in Verbindung gebracht (Macarthur & North, 2005).

Diesbezüglich liegen jedoch keine einheitlichen Ergebnisse vor, weshalb die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), die linksventrikuläre Hypertrophie und der Blutdruck als Untersuchungsparameter dieser Arbeit festgelegt werden. Außerdem sollen zunächst auch die Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen verschiedenen Versuchsgruppen genauer betrachtet werden. Das Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, inwieweit der Insertions-/Deletionspolymorphismus des Angiotensin Converting Enzyme die definierten Untersuchungsparameter beeinflusst und worauf die dafür teilweise unterschiedlichen Ergebnisse zurückzuführen sind.

1.2 Methode zur Bearbeitung der Fragestellung

Die Bearbeitung dieser Fragestellung soll unter Einbeziehung aller dafür relevanten Studien erfolgen. Daher soll im Rahmen dieser Arbeit ein systematischer Review über die vorhandene Literatur zu dieser Thematik erstellt werden.

In systematischen Reviews (systematischen Übersichten) werden methodische Standards sowohl auf die Identifikation und Selektion der in die Übersicht einzuschließenden Originalstudien als auch auf die Synthese deren Ergebnisse angewendet. Ein wesentlicher Teil der Arbeit bei der Erstellung eines systematischen Reviews besteht darin, alle vorhandene Evidenz zusammenzutragen. Neben der Suche in Literaturdatenbanken ist es dabei auch häufig erforderlich, die Referenzen bereits gefundener Publikationen nach weiteren Studien zu untersuchen. Wesentliches Qualitätskriterium eines systematischen Reviews ist die transparente Darstellung sowohl der Literaturrecherche, zum Beispiel anhand von klar vorgegebenen Schlagwörtern in den Datenbanken, als auch der in die Analyse einfließenden Studien anhand von vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Ziegler, et al., 2007).

1.3 Gliederung der Arbeit

Beginnend mit einem theoretischen Teil, der sowohl physiologische als auch genetische Grundlagen beinhaltet, soll ein Überblick über die Hintergründe zum Thema dieser Arbeit gegeben werden. Daher wird in Kapitel 2 speziell auf die Untersuchungsparameter und auf das Renin-Angiotensin-System eingegangen, um daran anschließend in Kapitel 3 das menschliche Genom und die genetische Variation zu erörtern. In Kapitel 4 wird das Angiotensin Converting Enzyme in Bezug auf die Untersuchungsparameter beschrieben.

Kapitel 5 enthält eine detaillierte Beschreibung der methodischen Vorgangsweise bei der Erstellung dieses systematischen Reviews. Dabei werden die Einschlusskriterien für die Selektion der Studien definiert, um darauf aufbauend die Suchstrategie zu erläutern.

Im darauf folgenden Teil werden die eingeschlossenen Studien, getrennt nach Kohorten- und Interventionsstudien, tabellarisch dargestellt. Aus diesen Tabellen in Kapitel 6 sollen zunächst die unterschiedlichen Studiendesigns und die Ergebnisse der einzelnen Studien hervorgehen. Nachfolgend werden diese Studien noch genauer beschrieben und die Ergebnisse zu den einzelnen Untersuchungsparametern zusammengefasst.

Darauf aufbauend enthält Kapitel 7 eine Diskussion über die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien. In diesem Teil sollen aus der Interpretation der Ergebnisse die Kernaussagen dieser Arbeit veranschaulicht werden, um dadurch Schlussfolgerungen und neue Perspektiven deutlich zu machen.

Abschließend sind die Verzeichnisse der in dieser Arbeit verwendeten Literatur sowie aller Tabellen und Abbildungen angeführt. Studien, die aufgrund der definierten Einschlusskriterien aus diesem Review auszuschließen sind, werden im Anhang aufgelistet. Anhand einer Tabelle werden dabei auch die Gründe für deren Ausschluss angegeben.

2 Physiologische Grundlagen

Im folgenden Kapitel soll ein Überblick über physiologische Anpassungsreaktionen an Ausdauertraining, die Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems, sowie die Wirkungen des Angiotensin II gegeben werden.

2.1 Die physiologische Adaptation durch Ausdauertraining

Bei schwerer körperlicher Arbeit und Leistungssport mit überwiegenden Ausdauerbelastungen kommt es zu einer chronischen Mehrbelastung des Kreislaufsystems und dadurch zu Anpassungsreaktionen, die letztendlich zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems führen (Dickhuth, et al., 2004, S. 375). Diesbezüglich werden in diesem Kapitel die Untersuchungsparameter Blutdruck, linksventrikuläre Herzhypertrophie und maximale Sauerstoffaufnahme beschrieben.

2.1.1 Blutdruck

Der Blutdruck in der Aorta und den großen Arterien schwankt zwischen einem maximalen Wert in der Systole, dem systolischen Druck, und einem minimalen Wert am Ende der Diastole, dem diastolischen Druck. Als Normwerte für den arteriellen Blutdruck in Körperruhe und sitzender Position werden 120 mmHg für den systolischen Druck und 80 mmHg für den diastolischen Druck angegeben (De Marées, 2003, S. 270). Da der Blutdruck von der Dehnbarkeit der Gefäße abhängt, die Gefäße im Alter jedoch starrer werden, steigt der systolische Blutdruck mit zunehmendem Alter. Der diastolische Blutdruck nimmt dagegen im Verlauf des Lebens kaum zu (De Marées, 2003, S. 271). In Abgrenzung zur Normotonie wird die Hypertonie (Bluthochdruck) von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in drei Schweregrade eingeteilt. Als milde Hypertonie werden Werte von 140-159 mmHg systolisch und 90-99 mmHg diastolisch definiert. Als mittelschwere Hypertonie bezeichnet man Werte von 160-179 mmHg systolisch und 100-109 mmHg diastolisch und als schwere Hypertonie Werte über 180 mmHg systolisch und über 110 mmHg diastolisch (De Marées, 2003, S. 271). 90-95% aller Bluthochdruckfälle fallen unter die Kategorie der primären (essentiellen) Hypertonie, deren genaue Ursachen noch weitgehend unbekannt sind. Die Hypertonie gehört in Industrieländern mit einer Prävalenz von 10-20% der Gesamtbevölkerung zu den Hauptrisikofaktoren für arteriosklerotische Erkrankungen (De Marées, 2003, S. 271). Mit zunehmender Belastung steigt vor allem der systolische Blutdruck deutlich an, während der diastolische Blutdruck konstant bleibt oder sich nur gering erhöht (De Marées, 2003, S. 281). Eine langfristige Anpassung an Ausdauertraining zeigt sich in einer Abnahme des Blutdrucks in Ruhe, die durch die Zunahme des vagalen Tonus entsteht. Die Anpassungsreaktionen des Gefäßsystems ermöglichen auch eine Abnahme des

Blutdrucks bei gleichen submaximalen Belastungen mit gleichem Herzminutenvolumen (Haber, 2005, S. 89). Bei untrainierten gesunden Personen sollte der Blutdruck unter maximaler Belastung systolisch nicht über 180-210 mmHg und diastolisch nicht über 60-85 mmHg ansteigen. Allerdings sind bei ausdauertrainierten, leistungsfähigeren Personen, in Abhängigkeit der Maximalleistung, auch deutlich höhere systolische Blutdruckwerte durchaus physiologisch (Pokan, et al., 2004, S. 47). Regelmäßiges körperliches Training kann die Entstehung einer Hypertonie verhindern, beziehungsweise kann ein bereits erhöhter Blutdruck durch Ausdauertraining nach unten korrigiert werden. Die Blutdruckwerte sind dabei an Tagen mit körperlichem Training niedriger als an Tagen ohne Training. Zum Erreichen einer messbaren Blutdrucksenkung wird allgemein ein dynamisches Ausdauertraining empfohlen, wobei eine geringe bis mäßige Intensität eher geeignet erscheint, als ein Training in zu hohen Intensitätsbereichen (Pokan, et al., 2004, S. 340).

2.1.2 Linksventrikuläre Hypertrophie

Bei umfangreichem Ausdauertraining kommt es, durch eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen, zu einer Dickenzunahme des Myokards und zu einer harmonischen Vergrößerung der Herzhöhlen (Haber, 2005, S. 89). Das Ausmaß einer physiologischen Hypertrophie wird von der individuellen genetischen Veranlagung mitbestimmt. Gleiche Trainingsumfänge und Trainingsintensitäten können bei verschiedenen Individuen zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Anpassungsreaktionen führen. Strukturell sind an einer harmonischen Herzvergrößerung und Herzhypertrophie alle vier Herzhöhlen beteiligt (Dickhuth, et al., 2004, S. 377). Echokardiographische Messungen ergaben eine Zunahme des Durchmessers des linken Ventrikels am Ende der Diastole von 50mm auf 70mm. Diese Messverfahren erlauben auch eine annähernde Bestimmung der Herzmuskelmasse und damit eine Angabe des Herzgewichtes. Für untrainierte Männer ergibt sich ein mittlerer Wert von 320g, für Frauen von 280g, während bei Ausdauerathleten zum Teil Werte von mehr als 600g gemessen werden konnten. Die Angabe von körperrgewichtbezogenen Werten ist jedoch sinnvoller. Diesbezüglich haben untrainierte Personen ein relatives Herzgewicht von durchschnittlich 4,6g/kg. Grenzwerte für Hochausdauertrainierte liegen bei 7,5g/kg für Männer und 7,0g/kg für Frauen (De Marées, 2003, S. 300). Die Vergrößerung des Herzvolumens, die röntgenologisch bestimmt werden kann, kann bei ausdauertrainierten Athleten durchschnittlich zu Werten zwischen 900ml und 1500ml führen, wobei der Extremwert für Frauen bei 1100ml und für Männer sogar bei 1700ml liegt. Bei einem untrainierten Mann beträgt das Herzvolumen im Mittel ungefähr 750ml, bei einer untrainierten Frau ungefähr 500ml. Da die Herzgröße aber stark von der Körpermasse abhängig ist, ist die Angabe des relativen Herzvolumens,

dessen Normwerte zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt sind, aussagekräftiger. Untrainierte Männer weisen ein relatives Herzvolumen von durchschnittlich 10,5ml/kg, untrainierte Frauen von durchschnittlich 9,5ml/kg auf. Als untere Grenze für das Vorliegen eines sogenannten Sportherzens werden für das relative Herzvolumen Werte von 13,0ml/kg für Männer und 12,0ml/kg für Frauen angegeben. In Abhängigkeit von der jeweils betriebenen Sportart wurden bei Ausdauertrainierten im Durchschnitt relative Herzvolumina von zum Beispiel 15,5ml/kg bei Langstreckenläufern, sowie in Einzelfällen bis zu 20ml/kg bei Radrennfahrern gefunden (De Marées, 2003, S. 300).

Tabelle 1: Relative Herzvolumina. Pokan, et al., 2004, S. 64.

Relatives Herzvolumen	Normwert	Geringfügige Vergrößerung	Mittlere Vergrößerung	Starke Vergrößerung
ml.kg ⁻¹	9-11,9	12-13,9	14-15,9	> 16

Durch die Vergrößerung des Herzvolumens befindet sich am Ende der Diastole in den Ventrikeln auch ein größeres Blutvolumen, ohne dass der Füllungsdruck gestiegen ist. Während der Systole kann somit auch ein größeres Schlagvolumen ausgeworfen werden. Bei ausdauertrainierten Personen ist das Schlagvolumen sowohl in Ruhe als auch bei körperlicher Belastung vergrößert und erreicht Maximalwerte von bis zu 200ml (De Marées, 2003, S. 301). Aus dem größeren maximalen Schlagvolumen bei ausdauertrainierten Personen ergibt sich auch ein entsprechend größeres maximales Herzminutenvolumen, das mit 30-40 l/min bei Männern fast doppelt so hoch sein kann, als das Herzminutenvolumen eines Untrainierten (siehe Tabelle 2). Ausdauertrainierte Frauen weisen ein Herzminutenvolumen von 20-30 l/min, untrainierte Frauen hingegen von 12-14 l/min auf (De Marées, 2003, S. 302). Eine weitere Wirkung des Ausdauertrainings in diesem Zusammenhang ist die Zunahme des Tonus des Nervus Vagus auf das Herz. Dadurch kommt es zu einer Trainingsbradykardie, also einer Abnahme der Herzfrequenz in Ruhe. Die maximale Herzfrequenz bleibt dabei im Wesentlichen unverändert, sodass die Herzfrequenz-Reserve, das ist die mögliche Steigerung über den Ruhewert hinaus, zunimmt (Haber, 2005, S. 89).

Tabelle 2: Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Herzminutenvolumen (HMV) in Ruhe und bei maximaler Belastung einer untrainierten und einer hoch ausdauertrainierten Person. Pokan, et al., 2004, S. 45.

	In Ruhe		Max. Belastung	
	Untrainierter	Ausdaersportler	Untrainierter	Ausdaersportler
HF (BPM)	70	40	180	180
SV (ml)	75	125	110	220
HMV (l/min)	5	5	20	40

Durch die Ausprägung einer physiologischen Herzhypertrophie mit Zunahme des Schlagvolumens kann das Herzminutenvolumen bei gleicher Herzfrequenz gesteigert und damit die Sauerstoffversorgung aller Organe verbessert werden, beziehungsweise kann bei gleichem Sauerstoffbedarf mit einer niedrigeren Herzfrequenz eine ausreichende Sauerstoffversorgung sichergestellt werden (Pokan, et al., 2004, S. 56). Die durch Ausdauertraining ausgelöste chronische Anpassung führt kaum zu einer Verbesserung der systolischen Linksventrikelfunktion in Ruhe. Eine physiologische Hypertrophie unterscheidet sich im Gegensatz zu pathologischen Formen wesentlich in der diastolischen Linksventrikelfunktion. Während beispielsweise bei einer Hypertrophie im Rahmen einer arteriellen Hypertonie die Füllung des linken Ventrikels gestört ist, weist eine höhere Flussgeschwindigkeit bei einer physiologischen Linksherzhypertrophie während der raschen Füllungsphase auf eine vermehrte Füllung in der frühen Diastole hin. Dadurch spielt die Füllung während der Vorhofsystole zumindest in Ruhe keine Rolle mehr und es ergeben sich unter Belastung mehr Kompensationsmöglichkeiten bezüglich der linksventrikulären Füllung (Pokan, et al., 2004, S. 56f.). Im Gegensatz zu krankhaften Herzgrößenveränderungen gehen im Rahmen eines Sportherzens die Vergrößerungen der Innenvolumina immer parallel zur Herzwanddickenzunahme, sodass die Wandspannung annähernd die gleiche bleibt (Pokan, et al., 2004, S. 63). Ein wesentlicher Parameter zur Beurteilung der Herzwanddicken ist die relative Herzwanddicke. Diese drückt das Verhältnis von enddiastolischer Septum- und Hinterwanddicke zum Innenradius des linken Ventrikels, gemessen auf Mitralklappenhöhe, aus. Als oberer Grenzwert wird eine Herzwanddicke von ungefähr 12mm angenommen. Das Nichtüberschreiten bestimmter Grenzwerte führt dazu, dass es zwar zu einem kompensatorischen Wachstum der Zellen mit entsprechender Hypertrophie und Vermehrung von Kapillaren kommt, eine Zellteilung, wie bei pathologischen Hypertrophieformen, jedoch nicht stattfindet (Pokan, et al., 2004, S. 64).

2.1.3 Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$)

Die maximale Sauerstoffaufnahme, als Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit, ist die Menge an Sauerstoff (O_2), die vom Organismus maximal aufgenommen und verwertet werden kann und gilt als summative Messgröße für die O_2 -aufnehmenden (pulmonalen), O_2 -transportierenden (kardialen und hämatologischen) und O_2 -verwertenden (Muskulatur) Funktionssysteme des Organismus. Die $VO_2\max$ wird aus dem Produkt des maximalen Herzminutenvolumens und der maximalen arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$) gebildet (Pokan, et al., 2004, S. 137). Das maximal mögliche Herzminutenvolumen, das vom maximalen Schlagvolumen und der maximalen Herzfrequenz abhängt, ist der wesentliche begrenzende Faktor für die maximale

Sauerstoffaufnahme (De Marées, 2003, S. 652). Durch ein vergrößertes Herzminutenvolumen kann auch eine entsprechend größere Menge Sauerstoff in der gesunden Lunge mit normaler Diffusionskapazität für Sauerstoff aufgenommen werden. Somit steigt, wie in Abbildung 1 ersichtlich, mit zunehmendem Herzvolumen auch die maximale Sauerstoffaufnahme an (De Marées, 2003, S. 302).

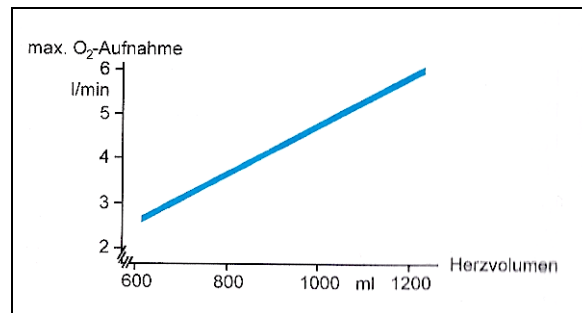


Abbildung 1: Beziehung zwischen Herzvolumen und maximaler O₂-Aufnahme. De Marées, 2003. S. 302.

Die Sauerstoffaufnahme ist ein direktes Maß für den aeroben Energieumsatz und kann mittels Spirometer gemessen werden. Als mittlere Maximalwerte werden für Männer zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr 3,3 l/min und für Frauen 2,2 l/min angegeben, wobei sich diese Werte auf Untersuchungen am Fahrradergometer beziehen. Aufgrund der auf dem Laufband größeren eingesetzten Muskelmasse, werden dort um ungefähr 10% höhere Werte erreicht. Durchschnittlich nimmt die maximale Sauerstoffaufnahme ab dem 30. Lebensjahr bei Männern um 1%, bei Frauen um 0,8% pro Jahr ab (De Marées, 2003, S. 455). Eine ausdauertrainierte Person erreicht hingegen maximale Werte von 5-6 l/min oder sogar darüber und kann die maximale Sauerstoffaufnahme bei gleichen Ruhewerten etwa um das 20-fache steigern. Bei untrainierten Personen lässt sich die VO₂max nur etwa um das 12-fache steigern (De Marées, 2003, S. 303). Die absolute maximale Sauerstoffaufnahme ist jedoch nur bedingt zum interindividuellen Vergleich der Ausdauerleistungsfähigkeit geeignet und es sollte daher auch hier ein Bezug zur Körpermasse hergestellt werden. Die relative maximale Sauerstoffaufnahme liegt im Mittel bei Männern bei ungefähr 45 ml/min/kg, bei Frauen bei etwa 38 ml/min/kg (De Marées, 2003, S. 456). Hochleistungssportler, wie zum Beispiel Radrennfahrer, Skilangläufer oder Langstreckenläufer, erreichen bezüglich der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme Spitzenwerte von 80-90 ml/min/kg (De Marées, 2003, S. 303). Die maximale Sauerstoffaufnahme kann nicht beliebig lange Zeit aufrechterhalten werden. Für ausdauertrainierte Personen ergeben sich dabei die in Tabelle 3 dargestellten Relationen:

Tabelle 3: Aufrechterhaltung der VO₂max bei ausdauertrainierten Personen. De Marées, 2003, S. 653.

VO ₂ max	Zeit
100%	10 min
90%	30 min
85%	60 min
80%	120 min

Wie auch in Abbildung 2 ersichtlich, liegen die Werte für untrainierte Personen entsprechend niedriger (De Marées, 2003, S. 653).

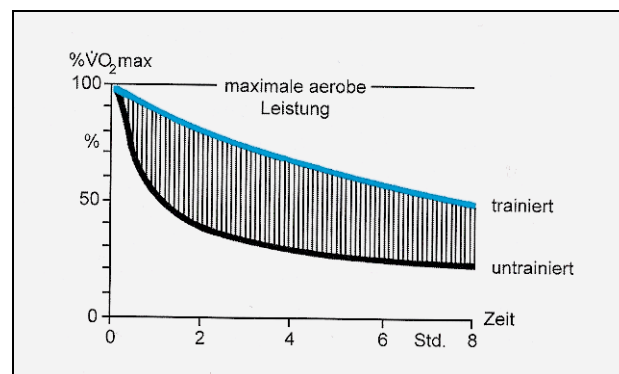


Abbildung 2: O₂-Aufnahme in Prozent der maximalen O₂-Aufnahme in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer. De Marées, 2003, S. 653.

2.2 Das Renin-Angiotensin-System

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist ein komplexes Kontrollsystem zur Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes, sowie der Aufrechterhaltung des Blutvolumens und des Blutdrucks (Montani & Van Vliet, 2004, S. 5). In den folgenden Kapiteln wird der Prozess von der Reninbildung bis hin zur Umwandlung in das Endprodukt Angiotensin II im Renin-Angiotensin-System beschrieben.

2.2.1 Die Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat

Als juxtaglomerulären Apparat bezeichnet man zusammenfassend verschiedene Zelldifferenzierungen am Gefäßpol des Nierenkörperchens, die sich aus folgenden drei Anteilen zusammensetzen:

Vaskuläre Komponente: Kurz vor Eintritt der Arteriola afferens in den Glomerulus befindet sich in der Wand des Gefäßes das sogenannte Polkissen. Die Media der Gefäßwand, die

eigentlich aus Muskelzellen aufgebaut ist, ist zu Epithelzellen modifiziert. Im Inneren dieser Zellen liegen Sekretgranula, die das Hormon Renin enthalten.

Tubuläre Komponente: In der Nähe des Polkissens liegt die Macula Densa, eine Platte von Epithelzellen in der Wand des distalen Tubulus. Die Zellen der Macula Densa transportieren Natrium in eine Gruppe von Zellen, die zwischen den Zellen der Wand der Macula Densa und dem Polkissen liegen.

Mesangiale Komponente: Die Zellen, die zwischen Macula densa und Arteriola afferens liegen, nennt man Lacis-Zellen, die die jeweilige Natriumkonzentration registrieren können. Bei Hypovolämie, einem Druckabfall im Bereich des Vas efferens des Glomerulums oder einem Abfall der Natriumkonzentration im Harn des distalen Tubulus wird die Protease Renin von den Zellen des Polkissens in die Zirkulation abgegeben. Wie im nächsten Kapitel noch genauer erläutert wird, spaltet das Renin dort das Glycoprotein Angiotensinogen an einer spezifischen Spaltstelle, so dass das Dekapeptid Angiotensin I entsteht. Das Angiotensin I wird anschließend durch eine in vielen Geweben nachweisbare und als Angiotensin Converting Enzyme (ACE) bezeichnete Protease in das biologisch aktive Angiotensin II umgewandelt. Dies erfolgt durch die Abspaltung von zwei weiteren Aminosäuren des Angiotensin I. (Löffler, 2003, S. 531; Spornitz, 2007, S. 359).

2.2.2 Die Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems

Das in der Niere produzierte Renin wird, ausgelöst durch bereits beschriebene Stimuli, freigesetzt und wirkt im Kreislauf auf das Angiotensinogen (AGT), einem zirkulierenden Protein, das in der Leber produziert wird. Wie auch in Abbildung 3 dargestellt, spaltet Renin das Angiotensinogen, was zur Bildung von Angiotensin I (AT I) führt. Angiotensin I besteht aus nur 10 Aminosäuren und hat für sich keine biologische Funktion, es wird aber durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu dem aktiven Oktapeptid Angiotensin II konvertiert, das das wichtigste Endprodukt des Renin-Angiotensin-Systems darstellt und zu den Gewebshormonen zählt (Montani & Van Vliet, 2004, S. 5ff.). Als Gewebshormone bezeichnet man Hormone, die nicht in endokrinen Drüsen gebildet werden, sondern für deren Produktion einzelne, häufig über die verschiedenen Gewebe verteilte Zellen verantwortlich sind. Ein Beispiel dafür sind die Peptidhormone. Eine Reihe dieser Peptidhormone, unter anderem auch das Angiotensin II, spielt als extrazellulärer Botenstoff eine wichtige Rolle. Weitere Peptidhormone sind die Kinine, die auch die Glucoseverwertung des arbeitenden Muskels steigern. Zu ihnen zählt man auch Bradykinin sowie Kallidin. (Löffler, 2003, S. 538f.). Das Angiotensin Converting Enzyme kommt an der Zelloberfläche vieler Zellen und im speziellen bei vaskulären Endothelzellen

vor. Es wirkt neben dem Angiotensin I auch auf andere Substrate, wie zum Beispiel Bradykinin, dessen Abbau es fördert. Obwohl der Großteil des zirkulierenden Renins aus der Niere und das meiste des zirkulierenden Angiotensinogens aus der Leber kommt, können die Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems (Renin, AGT, ACE) auch lokal im Gewebe vorkommen (Montani & Van Vliet, 2004, S. 5ff.). Die Ansicht, dass das Renin-Angiotensin-System als endokrines System sein aktives Endprodukt Angiotensin II über den Blutkreislauf ins Gewebe liefert wurde in den letzten Jahren dahingehend erweitert, dass auch im Gewebe direkt höhere Angiotensin II-Levels zu finden sind, wie man in mehreren Studien zeigen konnte. Das Renin-Angiotensin System wird als endokrines System angesehen, das das Peptid Angiotensin II freisetzt und über den Blutkreislauf zu den Zielorganen bringt (Danser, 2004, S. 129f.). Das zirkulierende Renin und Angiotensinogen bilden das systemische RAS und die lokalen Komponenten des RAS bilden das Gewebe-RAS. Das lokale RAS wurde in vielen Organen, wie Gehirn, Herz, Gefäßwände, Nieren, Fettgewebe, Darm, Pankreas, Geschlechtsorganen und Nebennieren gefunden und spielt dort möglicherweise eine wichtige Rolle (Montani & Van Vliet, 2004, S. 5ff.).

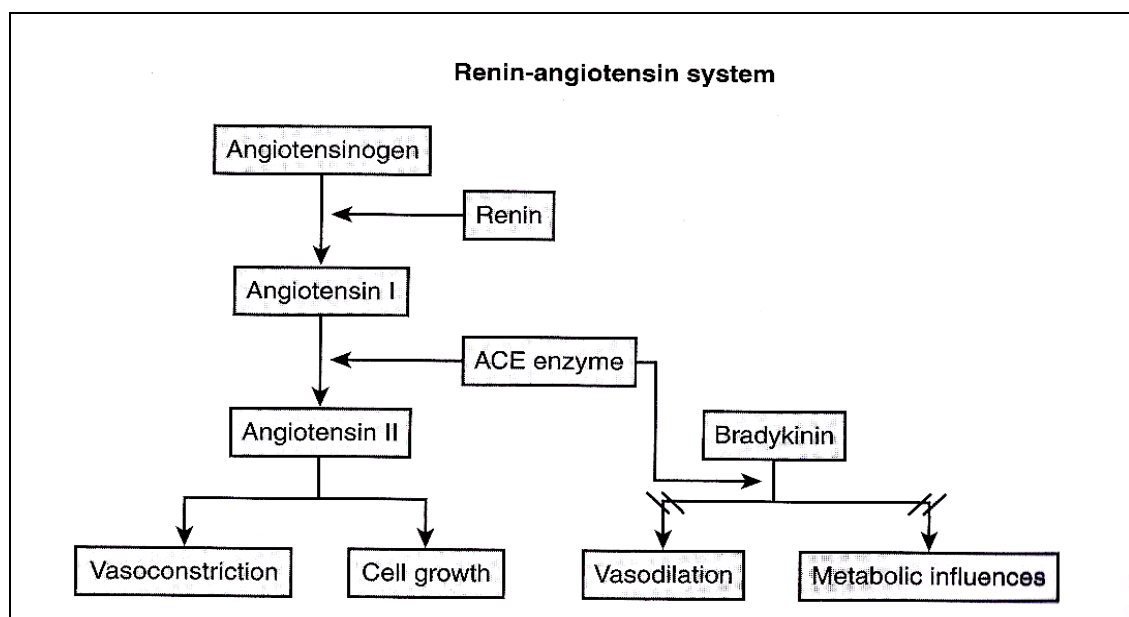


Abbildung 3: Das Renin-Angiotensin-System. Roth, 2007, S. 122.

2.2.3 Die Wirkungen des Angiotensin II

Zu den Haupteffektoren des Renin-Angiotensin-Systems zählen Angiotensin II (AT II) und Aldosteron, dessen Sekretion in der Nebennierenrinde durch Angiotensin II stimuliert wird. Beide Hormone erhöhen den Wiederanstieg des Blutdrucks, was in der Folge die Reninausschüttung normalisiert. Grundsätzlich kann man zwischen schnellen (direkten) und langsamen (indirekten) Wirkungen unterscheiden:

Schnelle Wirkungen: Angiotensin II ist eine sehr stark vasokonstriktorische und damit blutdrucksteigernde Substanz und wirkt (via Endothelin) an den Arteriolen. ATII hat auch einen Einfluss auf den Hypothalamus und bewirkt dadurch auch über den Kreislauf eine Vasokonstriktion. Im Nebennierenmark wird durch ATII Adrenalin freigesetzt (Silbernagl & Despopoulos, 2001, S. 184). Die Angiotensin II vermittelte Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen und die vermehrte Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark führen also zu einem erhöhten Blutdruck, während gleichzeitig das intravaskuläre Volumen durch die Synthese und Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde kontrolliert wird (Dolezal, 2006, S. 147).

Langsame Wirkungen: AT II löst im Hypothalamus eine vermehrte Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) und Durst aus und fördert den Natriumchlorid-Appetit. In der Niere trägt eine AT II-vermittelte Vasokonstriktion des Vas afferens und/oder Vas efferens wesentlich zur Veränderung der Nierendurchblutung bei. In der Nebennierenrinde stimuliert AT II die Synthese von Aldosteron (Silbernagl & Despopoulos, 2001, S. 184).

Zu den wichtigsten Rezeptoren an der Zelloberfläche für Angiotensin II zählen AT_1 und AT_2 . Dabei laufen alle klassischen Funktionen des Angiotensin II, wie zum Beispiel Vasokonstriktion, Proliferation oder Zellwachstum, über die AT_1 -Rezeptoren (Montani & Van Vliet, 2004, S. 8). Die Angiotensin II Typ 1 Rezeptoren befinden sich an verschiedensten Stellen, wie zum Beispiel der glatten Gefäßmuskulatur, der Nebennierenrinde, den Nieren und dem Gehirn (Dolezal, 2006, S. 147).

3 Genetische Grundlagen

In diesem Kapitel werden humangenetische Grundlagen, wie zum Beispiel der Aufbau des menschlichen Genoms, die Proteinsynthese oder die genetische Variation erläutert.

3.1 Der Aufbau der Nukleinsäuren

Die beiden wesentlichen Nukleinsäuren sind DNA (Desoxyribonukleinsäuren) und RNA (Ribonukleinsäuren). Sie bestehen aus einer Kette von Nukleotiden, die aus einem Gerüst aus Zucker- und Phosphatmolekülen, an der vier verschiedene Basen aufgereiht sind, bestehen. Die DNA besteht aus zwei Purin-Basen, Adenin (A) und Guanin (G), und zwei Pyrimidin-Basen, Cytosin (C) und Thymin (T). Die RNA besteht ebenfalls aus Adenin, Guanin und Cytosin, jedoch ist das Thymin durch Uretin (U) ersetzt. Ein einzelnes Molekül besteht jeweils aus einer dieser Basen und einer Zucker- und Phosphatgruppe (Murken & Cleve, 1996, S. 4). Im Fall der DNA-Nukleotide handelt es sich bei dem Zucker um eine Desoxyribose mit einer einzigen Phosphatgruppe. Die Nukleotide sind über die Zucker und Phosphate kovalent zu einer Kette verknüpft. Die Art und Weise, wie die Nukleotiduntereinheiten miteinander verbunden sind, verleiht dem DNA-Strang eine Polarität. (Alberts, et al., 2001, S. 200). Durch diese asymmetrische Verknüpfung entstehen gerichtete Moleküle mit einem sogenannten 5'- und einem 3'-Ende. Zwei Nukleotidketten, die sich in Form einer Doppelhelix anordnen, bilden ein DNA-Molekül. Die RNA hingegen besteht nur aus einer einzigen Kette. Die Nukleotidketten der DNA werden durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basen A und T beziehungsweise zwischen G und C zusammengehalten und sind immer in gegensätzlicher Richtung angeordnet (5'-3' gegen 3'-5'). Die Basenpaarung ist spezifisch, das heisst, dass die Sequenz 5'-ATCG-3' auf einem Strang der Sequenz 3'-TAGC-5' auf einem komplementären Strang entspricht (Murken & Cleve, 1996, S. 4).

3.2 Proteine

Proteine sind Moleküle, die aus einer bestimmten linearen Sequenz aus Aminosäuren bestehen. Für den Bau der Proteine stehen innerhalb der Zellen 20 Aminosäuren zur Verfügung, die von den DNA- und RNA-Sequenzen spezifisch kodiert werden (Roth, 2007, S. 14). Alle Proteine, ob Enzyme, Hormone, Rezeptoren oder Strukturbestandteile der Zelle setzen sich aus einer Kette dieser Aminosäuren zusammen. Die Reihenfolge und Länge der Aminosäuresequenz bestimmen dabei jeweils die Form und Funktion des betreffenden Proteins. Derjenige DNA-Abschnitt, der die Information für ein Protein enthält, wird als Gen definiert (Murken & Cleve, 1996, S. 1).

3.2.1 Die Proteinsynthese

Der Fluß genetischer Information in einer Zelle geht immer zuerst durch Transkription von DNA zu RNA und anschließend durch eine Translation zum Protein (siehe Abbildung 4). Wird ein bestimmtes Protein von der Zelle benötigt, wird die entsprechende Nukleotidsequenz des immens langen DNA-Moleküls in einem Chromosom zuerst durch Transkription in eine spezielle Art von RNA, nämlich Messenger-RNA (mRNA), kopiert (Alberts, et al., 2001, S. 225f.). Ist eine mRNA erst einmal synthetisiert, kann bei der anschließenden Translation die Information in ihrer Nukleotidsequenz zur Synthese eines Proteins verwendet werden (Alberts, et al., 2001, S. 240).

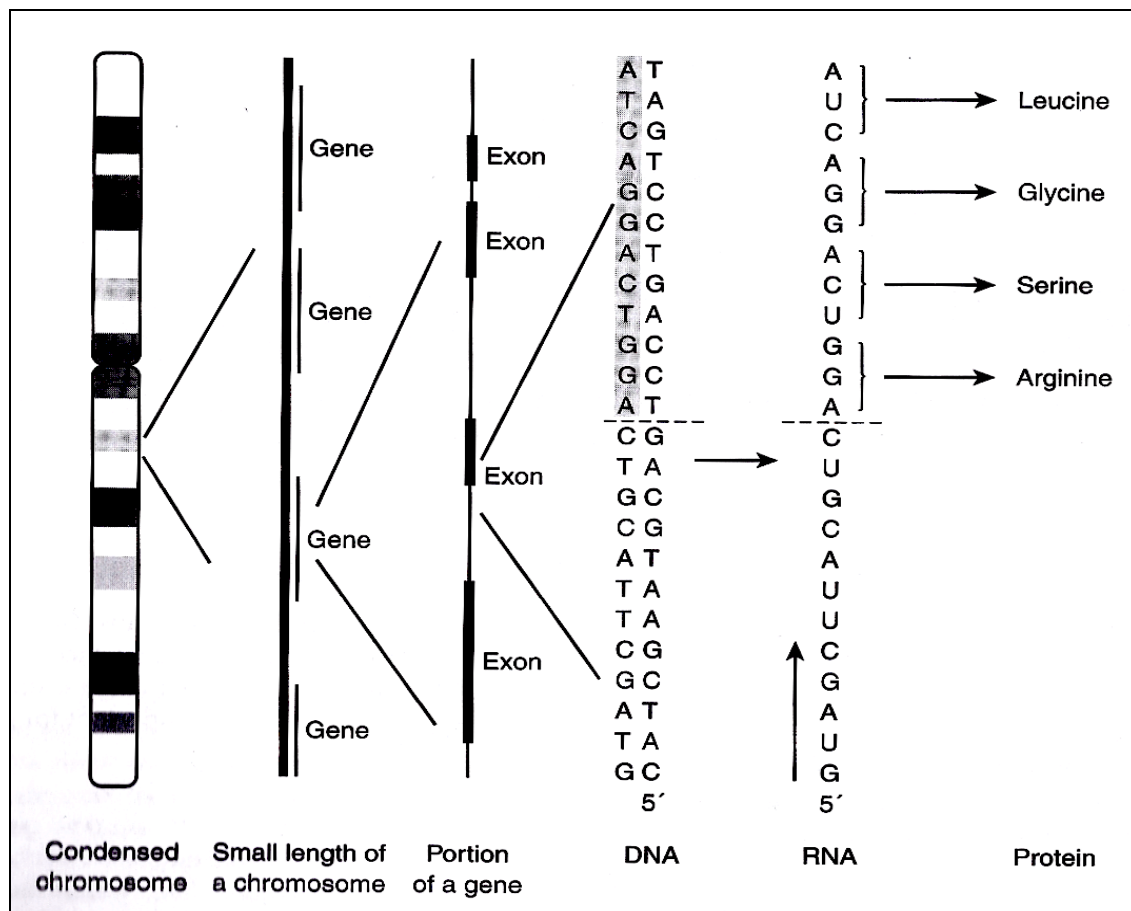


Abbildung 4: Die hierarchische Struktur von DNA, RNA und Protein. Roth, 2007, S. 17.

Dieser Prozess erfolgt zunächst durch die Ribosomen, einer komplexen Struktur im Inneren der Zelle, die das 5'-Ende des modifizierten mRNA-Moleküls erkennen und dort mit der Translation beginnen (Roth, 2007, S. 21). In der mRNA gibt es nur vier verschiedene Nukleotide, wo hingegen es in einem Protein aber zwanzig verschiedene Aminosäuren gibt. Deshalb kann die Translation zwischen einem Nukleotid in der RNA und einer Aminosäure im Protein nicht direkt erfolgen. Die Übersetzung der Nukleotidsequenz eines Gens über den Vermittler RNA in die Aminosäuresequenz eines

Proteins erfolgt nach bestimmten Regeln, die als genetischer Code bekannt sind. Eine Nukleotidsequenz in der mRNA wird immer in aufeinander folgenden Dreiergruppen gelesen. Das Ribosom liest also immer vom Beginn des mRNA-Moleküls über jede angrenzende 3-Nukleotid-Sequenz bis zum Ende des Moleküls, um so das entsprechende Protein zu bilden (Roth, 2007, S. 21). Jede Gruppe von drei aufeinander folgenden Nukleotiden bezeichnet man als Kodon, von denen jedes eine Aminosäure spezifiziert (Alberts, et al., 2001, S. 240). Da es insgesamt 64 3-Buchstaben-Kombinationen der Nukleotidbasen gibt, aber nur 20 Aminosäuren für die Proteinbildung verwendet werden, können verschiedene Kodons auch für die gleiche Aminosäure kodieren (Roth, 2007, S. 23). Abgesehen von den drei Stoppkodons, die keine Aminosäure kodieren, enthält eine bestimmte Serie von drei Nukleotidbasen, also ein Kodon, daher immer die gleiche Information, die für alle Zelltypen in allen Geweben gültig ist (Roth, 2007, S. 22). Dabei signalisiert ein Stoppkodon das Ende und ein Startkodon den Beginn der proteinkodierenden Sequenz (Alberts, et al., 2001, S. 240). Das Ribosom beginnt immer bei dem Startkodon, das von der Zelle immer als erstes Kodon zur Bildung eines Proteins erkannt wird. Das Startkodon in der mRNA-Sequenz ist immer AUG und entspricht gemäß dem genetischen Code der Aminosäure Methionin (MET). Davon ausgehend liest das Ribosom alle benachbarten Kodons und bildet die entsprechende Aminosäurekette bis zu einem bestimmten Stoppsignal. Erkennt das Ribosom ein Stoppkodon, löst es sich von der mRNA-Sequenz und gibt die fertige Aminosäuresequenz frei. Ein Stoppkodon setzt sich entweder aus den Nukleotidbasen UGA, UAA oder UAG zusammen. Die Region zwischen dem Start- und Stoppkodon bezeichnet man als „open reading frame“ (Roth, 2007, S. 21).

Um die Homöostase im Körper aufrecht zu erhalten, muss eine Zelle kontinuierlich auf bestimmte Vorgänge reagieren. Dazu ist es oft nötig, neue Proteine oder zusätzliche Kopien bereits vorhandener Proteine zu bilden, zum Beispiel wenn für einen hypertrophierenden Skelettmuskel mehr kontraktile Proteine benötigt werden (Roth, 2007, S. 14).

3.3 Der Aufbau des menschlichen Genoms

Als das menschliche Genom bezeichnet man die Gesamtheit aller DNA-Sequenzen in einem Organismus. Es enthält die gesamte genetische Information, hat eine Länge von drei Milliarden Basenpaaren und ist auf 23 Chromosomenpaaren verteilt. Darauf befinden sich 50 000 bis 100 000 Gene, die für Proteine kodieren. Die genetische Information liegt jeweils doppelt vor, wobei je ein vollständiger Chromosomensatz vom Vater und einer von der Mutter stammt (Murken & Cleve, 1996, S. 1f.). Die Struktur eines Gens, die vereinfacht in Abbildung 5 dargestellt ist, besteht generell aus drei Regionen. Den Teil am

Beginn eines Gens nennt man Promotor, welcher die Signale enthält, die den Anfang beziehungsweise das Ende des Transkriptionsprozesses von DNA zu RNA bestimmen. Die mittlere Region eines Gens, die die wichtige Information zum Kodieren eines Proteins enthält, bezeichnet man als den kodierenden Teil, welcher sich aus Exons und Introns zusammensetzt. Exons sind Abschnitte der DNA-Sequenzen, die die spezifische Information über die Aminosäuresequenz eines Proteins enthalten. Introns sind die Abschnitte zwischen den Exons, die keine Information über eine bestimmte Proteinsequenz enthalten. Die gesamte DNA-Sequenz, die für ein bestimmtes Protein kodiert, ist also durch Abschnitte nichtkodierender DNA-Sequenzen unterbrochen. Bei der Transkription wird der gesamte kodierende Teil der DNA (Exons und Introns) in mRNA kopiert. Vor der Bildung eines bestimmten Proteins werden die Introns dann von der mRNA-Sequenz entfernt. Die Exon- und Intronsequenzen können dabei eine Länge von weniger als hundert Basen bis zu mehreren tausend Basen haben. Der Transkriptionsprozess, also das Kodieren und Herstellen einer RNA-Sequenz, beginnt immer vor dem ersten Exon und endet nach dem letzten Exon. Das Ende eines Gens ist seinem Anfang sehr ähnlich und wird als Terminator-Region bezeichnet. Es enthält wichtige Informationen, um das Ende eines mRNA-Moleküls zu definieren und den Transkriptionsprozess zu stoppen (Roth, 2007, S. 15f.).

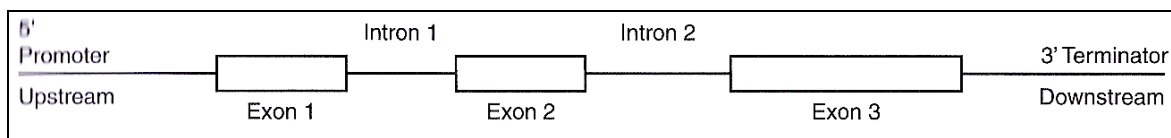


Abbildung 5: Die Struktur eines Gens. Roth, 2007, S. 15.

3.3.1 Die Funktion des menschlichen Genoms

In allen Organismen sind die Nukleinsäuren Träger der genetischen Information. Die Nukleinsäuren haben dabei zwei wesentliche Aufgaben: Sie dienen als Vorlage für die Proteinsynthese und sie gewährleisten die Weitergabe der in ihnen niedergelegten Information bei jeder Zellteilung. Das menschliche Genom wird bei jeder Zellteilung, bevor es an die Tochterzellen weitergegeben wird, verdoppelt. (Murken & Cleve, 1996, S. 1).

3.4 Genetische Variation

Die Zellen eines eukaryontischen Lebewesens sind diploid, das heißt, dass mit Ausnahme der Gene auf den Geschlechtschromosomen jeweils zwei Kopien eines Gens vorhanden sind. Da diese Kopien nicht identisch sein müssen, kann ein Mensch prinzipiell zwei alternative Formen eines jeden Gens tragen (Alberts, et al., 2001, S. 311). Diese alternativen Formen von Genen oder einer DNA-Sequenz an einem bestimmten Locus nennt man Allele. Als Locus bezeichnet man eine bestimmte Lage oder Position auf

einem Chromosom, wobei dieser sich meist auf ein spezifisches Gen bezieht (Gelehrter, et al., 1998, S. 23). Aus der Kombination dieser Allele ergibt sich der Genotyp eines Menschen. Eine Person kann also entweder zwei Kopien des gleichen Allels oder jeweils eine Kopie der zwei unterschiedlichen Allele besitzen. Setzt sich der Genotyp aus zwei gleichen Allelen zusammen, ist die Person für diese Merkmal homozygot. Im Gegensatz dazu bezeichnet man das Auftreten von zwei unterschiedlichen Allelen als heterozygot (Roth, 2007, S. 40). Als Genotyp bezeichnet man also das Erbgut beziehungsweise die genetische Zusammensetzung eines Individuums. Das Wort Genotyp kann sich auch auf die Allele an einem bestimmten Locus beziehen (Gelehrter, et al., 1998, S. 23). Die Begriffe homozygot und heterozygot beziehen sich dabei immer auf ein Allelenpaar. (Murken & Cleve, 1996, S. 29). Der Phänotyp ist das wahrnehmbare Ergebnis aus der Interaktion zwischen dem Genotyp und bestimmten Umweltfaktoren (Gelehrter, et al., 1998, S. 23). Obwohl alle Menschen das gleiche Kontingent an Genen besitzen, kann sich die Schreibweise dieser Gene leicht unterscheiden, was daher zu verschiedenen Phänotypen führt. Von den ungefähr 3,1 Milliarden DNA Buchstaben vermutet man ungefähr alle 100 bis 1000 Buchstaben eine Sequenzvariation, das heisst, dass alle Menschen sich nur in maximal 1 % der gesamten DNA-Sequenz unterscheiden. Obwohl also 99% der DNA-Sequenz ident sind, kommt es bei allen Menschen zu einer individuellen Variabilität aller Merkmale (Roth, 2007, S. 40).

3.4.1 Mutationen und Polymorphismen

Jede Variation im menschlichen Genom kann als Mutation bezeichnet werden. Für eine genauere Bezeichnung kommt es auf die Häufigkeit des Auftretens eines Allels an einer bestimmten DNA-Nukleotid Position an. Die Bezeichnung Mutation gilt daher für Allele, die nur sehr selten, bei weniger als 1% der Bevölkerung, auftreten. Häufigere Sequenzvariationen, bei denen ein seltenes Allel bei über 1 % der Bevölkerung vorkommt, werden als Polymorphismus bezeichnet. Da die meisten Gene paarweise vorkommen, hat jeder Mensch ein Allelpaar, also ein Allel von der Mutter und eines vom Vater, für einen Polymorphismus in seinem Genom (Roth, 2007, S. 40). Ein Genlocus wird immer dann als polymorph betrachtet, wenn zwei oder mehr seltene Allele mit einer Häufigkeit von mindestens 1% auftreten, was dazu führt, dass heterozygote Personen dieses Allel mit einer Häufigkeit von mehr als 2% besitzen. Mehr als ein Drittel der bereits untersuchten Genloci, die Proteine kodieren, sind polymorph (Gelehrter, et al., 1998, S. 49). Befindet sich die Mutation im Intron oder wird die Aminosäuresequenz durch die Mutation nicht beeinflusst, können diese DNA-Varianten zu einem funktionell unveränderten Genprodukt führen (Murken & Cleve, 1996, S. 4).

3.4.2 Arten genetischer Variation

Die häufigste Form einer DNA Sequenzvariation ist ein Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP). Im menschlichen Genom existieren ungefähr 10–15 Millionen SNPs. Ein SNP ist eine einzelne Nukleotid-Stelle innerhalb der DNA, die bei mehr als 1 % der Population eine Allelvariante trägt. Eine weitere Form der genetischen Variation ist ein sogenannter Insertions-/Deletionspolymorphismus (I/D). Darunter versteht man das Vorhandensein (Insertion) oder Fehlen (Deletion) eines Nukleotidabschnittes an einer bestimmten Stelle im Genom (Roth, 2007, S. 40f.). Als Deletion wird der Verlust eines oder mehrerer Basenpaare bezeichnet. In der Regel führt dieser Verlust, falls nicht vollständige Triplet-Kodons betroffen sind, zu einer Verschiebung des Ableserasters und bedingt vom Punkt der Deletion ausgehend Veränderungen der Aminosäuresequenz, die häufig in einem Stoppkodon endet. Im Gegensatz dazu bezeichnet man den Einbau von Sequenzen in die DNA als Insertion. Falls die Insertion nicht aus einem oder mehreren Triplet-Kodons besteht, bewirkt sie eine Verschiebung des Leserasters (Murken & Cleve, 1996, S. 20f.). Dabei kann ein Individuum entweder homozygot für das I- oder das D-Allel sein, oder, wenn es je eines der beiden Allele trägt, heterozygot. Die Länge eines Insertions/Deletions-Allels kann von einem einzelnen Nukleotid bis hin zu mehreren 100 Basen reichen (Roth, 2007, S. 40f.).

4 Das Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Zu den am meisten untersuchten Genen in der Erforschung der molekularen Pathophysiologie von Bluthochdruck und kardiovaskulären Erkrankungen zählen die Gene des Renin-Angiotensin-Systems (Jeunemaitre, 2004, S. 174). Dabei ist der Effekt verschiedener Polymorphismen des Renin-Angiotensin-Systems auf Bluthochdruck oder kardiovaskuläre Erkrankungen umstritten, da die untersuchten Phänotypen oft nicht mit ausreichender Präzision bestimmt wurden oder die Polymorphismen bei nicht standardisierten Umweltbedingungen getestet wurden (Jeunemaitre, 2004, S. 193).

Ein sehr häufig untersuchter Insertions-/Deletionspolymorphismus kommt im Intron 16 des Angiotensin Converting Enzyme-Gens (ACE Gen) vor. Die Insertion im ACE Gen hat eine Länge von 287 Nukleotiden (Roth, 2007, S. 40f.). Die Allele einer bestimmten Genvariation können die Funktion des Gens auf verschiedene Weise beeinflussen, so dass die Veränderungen der Menge oder Funktion des Proteins des jeweiligen Gens dann auch auf die Zellphysiologie, das Gewebe oder ein Organ wirkt und zu messbaren Unterschieden der verschiedenen Phänotypen führt. Ein Allel in einem Polymorphismus hat also eine andere Wirkung auf das Gen oder das Protein als das andere Allel am gleichen Ort (Roth, 2007, S. 44). Neben dem Insertions-/Deletionspolymorphismus wurden im ACE Gen auch einige weitere Polymorphismen untersucht. Dazu zählen beispielsweise die in Abbildung 6 dargestellten Polymorphismen.

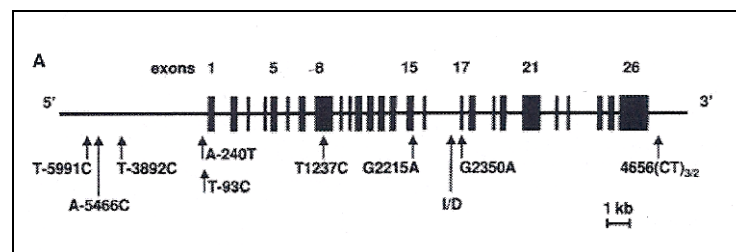


Abbildung 6: ACE Polymorphismen. Sayed-Tabatabaei et al., 2006, S. 1126.

Diese Polymorphismen sind jeweils an unterschiedlichen Regionen des ACE Gens lokalisiert. Am 5'-Ende findet man T-5991C, A-5466C, T-3892C, A-240T und T-93C. Die Polymorphismen T-1237C, G2215A und G2350A befinden sich im kodierenden Teil und 4656(CT)_{3/2} am 3'-Ende des Gens (Sayed-Tabatabaei, et al., 2006, S. 1126). Neben den hier beschriebenen Polymorphismen wurden im ACE Gen auch noch viele andere identifiziert. Da der Fokus dieser Arbeit jedoch auf dem Insertions-/Deletionspolymorphismus im Intron 16 des ACE Gens liegt, werden diese hier nicht näher beschrieben.

4.1 ACE und Blutdruck

Das lokale Renin-Angiotensin-System im Herz und in den Gefäßen ist bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen mitbeteiligt (Montani & Van Vliet, 2004, S. 7). Eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems, besonders in Kombination mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, könnte zu Bluthochdruck oder kardiovaskulärer Hypertrophie und in weiterer Folge zu Arteriosklerose führen. Männer im Alter von unter 50 haben eine höhere Prävalenz für Bluthochdruck und eine höhere kardiovaskuläre Morbidität als prämenopausale Frauen. Auch in einer normotensiven Population weisen Männer höhere Blutdruckwerte als Frauen auf. Zugleich haben Männer eine erhöhte Plasma Renin-Aktivität als Frauen, daher wird vermutet, dass erhöhte Reninspiegel das kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflussen. Patienten mit Bluthochdruck haben demnach ein höheres Risiko für einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt wenn sie auch eine erhöhte Plasma Renin-Aktivität haben. In 90 % aller Fälle kann keine präzise Ursache für das Auftreten einer Hypertonie gefunden werden. Da bekannt ist, dass das Angiotensin II unter anderem blutdrucksteigernd wirkt, wird auch eine erhöhte Aktivität des RAS in die Pathogenese bestimmter Formen der Hypertonie miteinbezogen (Montani & Van Vliet, 2004, S. 21f.). Dabei wird das D-Allel des ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus oft mit einem erhöhtem Risiko für die Entstehung pathologischer Prozesse, wie zum Beispiel koronare Herzkrankheiten, assoziiert (Alvarez, et al., 2000). Das Angiotensin Converting Enzyme, als wesentlicher Bestandteil des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems, wirkt bei der Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Homöostase mit, wobei es entscheidend an der hormonellen Regulation des Blutdrucks mitbeteiligt ist (Dekany, et al., 2006).

4.2 Der ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus und die sportliche Leistung

Ein Kandidatengen bei der Untersuchung genetischer Einflussfaktoren auf die sportliche Leistung kodiert für das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), das im Renin-Angiotensin-System eine entscheidende Rolle spielt. Da das Angiotensin II eine stark vasokonstriktische Wirkung aufweist, zählt das ACE als Kandidatengen bei der Untersuchung kardiovaskulärer Phänotypen und in weiterer Folge für die Ausdauerleistungsfähigkeit und die Skelettmuskulatur. Die genetische Variation in diesem System könnte demnach entscheidend für Unterschiede in der Muskelmasse sein, was die Sprint- oder Kraftleistungsfähigkeit beeinflussen könnte. Bei der Untersuchung des ACE als Kandidatengen spielt der oben beschriebene Insertions-

Deletionspolymorphismus eine entscheidende Rolle. Die Insertion beziehungsweise Deletion wird mit unterschiedlichen Konzentrationen des ACE im Blut und im Gewebe in Verbindung gebracht (Roth, 2007, S. 121f.). Die ACE-Konzentration im Blutplasma variiert interindividuell oft stark, jedoch bleibt sie bei mehrmaliger Messung an einem Individuum konstant (Jeunemaitre, 2004, S. 182). Das ACE-Level ist bei Personen, die homozygot für das I-Allel sind am niedrigsten und bei Personen mit dem DD-Genotyp am höchsten (II<ID<DD) (Roth, 2007, S. 121f.). In einer anderen Studie war das ACE-Level bei Personen mit dem II-Genotyp drei bis vier mal geringer als bei Personen mit dem DD-Genotyp (Alvarez, et al., 2000, S. 119). Da das ACE bei der Produktion von Angiotensin II eine wichtige Rolle spielt, wird das D-Allel oft als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel Bluthochdruck, angesehen. Zusätzlich baut das ACE auch den Vasodilatator Bradykinin ab, wodurch angenommen wird, dass höhere ACE-Levels die kardiovaskulären Phänotypen negativ beeinflussen könnten. Dies lässt sich über zwei Mechanismen erklären: Erstens durch die Erhöhung des Levels eines Vasokonstriktors bei gleichzeitigem Abbau eines Vasodilatators. Angiotensin II fördert zusätzlich das Zellwachstum in vielen Geweben. Daher werden die höheren ACE-Levels beim Auftreten des D-Allels oft auch mit einem Vorteil bei der Muskelhypertrophie in Verbindung gebracht (Roth, 2007, S. 121f.). Auch das lokale RAS im Skelettmuskel scheint die sportliche Leistungsfähigkeit zu beeinflussen. Dabei wird das I-Allel mit einer gesteigerten Ausdauerleistungsfähigkeit und einem erhöhten Ermüdungswiderstand assoziiert, wo hingegen das D-Allel eher mit Komponenten des Kraftsports in Zusammenhang zu stehen scheint (Kasikcioglu, et al., 2004, S. 288). Wie bereits erwähnt, beeinflusst der ACE I/D Polymorphismus auch den Bradykinin-Abbau, wobei dieser Abbau bei Personen mit dem II-Genotyp im Vergleich zu Personen mit dem DD-Genotyp am wenigsten stattfindet. Der reduzierte Bradykinin-Abbau bei dem II-Genotyp könnte positive Veränderungen für den Substratmetabolismus und dadurch eine Optimierung der Leistung und kontraktile Funktion des Skelettmuskels bedeuten (Jones & Woods, 2003, S. 859). Daher wird der Insertions-/Deletionspolymorphismus des ACE in die Untersuchungen sportbezogener Phänotypen miteinbezogen und zählt zu den am häufigsten untersuchten Genen im Bereich körperlicher Aktivität und Sport (Roth, 2007, S. 121f.).

4.3 Der ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus und die Ausdauerleistungsfähigkeit

Das D-Allel des ACE I/D Polymorphismus wird mit erhöhten ACE-Levels im Serum und im Gewebe, einer vermehrten AT II Produktion und einer reduzierten Halbwertszeit des

Vasodilatators Bradykinin assoziiert. Einige Studien deuten darauf hin, dass das I-Allel in Zusammenhang mit der Ausdauerleistung steht, da es bei Läufern, Ruderern und Bergsteigern vermehrt vorkommt. (D. R. Woods, et al., 2000, S. 416).

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) wird als Marker für das Level der aeroben Fitness verwendet. Die $VO_2\text{max}$ ist ein multifaktorieller Phänotyp, der sowohl von genetischen als auch umweltbedingten Faktoren beeinflusst wird. Den bedeutendsten aller Umweltfaktoren stellt in diesem Zusammenhang eine regelmäßige körperliche Aktivität dar. Bezüglich der Trainierbarkeit der $VO_2\text{max}$ ist bekannt, dass es auch bei identischen Trainingsprogrammen deutliche interindividuelle Unterschiede gibt (D. R. Woods, et al., 2000, S. 417).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und einer gesteigerten sportlichen Leistung wurden zwei grundlegende Theorien aufgestellt. Zum einen wird angenommen, dass dieser ACE Polymorphismus die körperliche Leistung über eine metabolische Reaktion verändert, die, in Verbindung mit dem I-Allel, in einer verbesserten metabolischen Leistung resultiert. Die zweite Hypothese besagt, dass der gesteigerten Ausdauerleistungsfähigkeit, die bei Trägern des I-Allels beobachtet wurde, ein kardiorespiratorischer Mechanismus zugrunde liegt. Bei Aktivitäten, die ein hohes Level der Ausdauerleistungsfähigkeit erfordern, dienen als Energiequellen großteils die Fettsäuren. Beim Beginn körperlicher Aktivität werden diese Fettsäuren ins Gewebe transportiert, wobei dieser Vorgang bei trainierten Personen schneller erfolgt als bei untrainierten Personen (Thompson & Binder-Macleod, 2006, S. 589).

4.4 Der ACE Insertions-/Deletionspolymorphismus und linksventrikuläre Hypertrophie

Langfristiges körperliches Training führt zu einer morphologischen und funktionellen kardialen Adaptation. Vorwiegend zeigt sich dies durch eine Vergrößerung der linksventrikulären Masse und einer Abnahme der Herzfrequenz in Ruhe und bei submaximalen Belastungen (Rizzo, et al., 2003, S. 1986). Diese Anpassungsreaktion ist erforderlich, um dem gesteigerten Herzminutenvolumen während der sportlichen Betätigung standzuhalten (Kasikcioglu, et al., 2004, S. 287). Es gibt eine Vielzahl an Faktoren, die die linksventrikuläre Masse eines Athleten mitbestimmen. Dazu zählen einerseits intrinsische Faktoren, wie Geschlecht, Alter, Blutdruck, Körpergewicht, Körperkomposition und hormonelle Einflüsse und andererseits extrinsische Faktoren wie die Art des Trainings, die Trainingsintensität und die Trainingsdauer. Da aber bei Athleten auch nach ähnlichen Trainingsprogrammen Unterschiede in der linksventrikulären Masse

zu beobachten sind, ist der Einfluss genetischer Faktoren auf die Veränderung der Herzgröße zusätzlich von Bedeutung (Rizzo, et al., 2003, S. 1986). Durch körperliche Aktivität wird das Renin-Angiotensin-System aktiviert, welches das Wachstum des Myokards vorrangig über das Angiotensin Converting Enzyme mitzuregulieren scheint (Hernandez, et al., 2003, S. 527). Bezüglich des ACE I/D Polymorphismus wird angenommen, dass der DD-Genotyp bei Ausdauerathleten mit einer linksventrikulären Hypertrophie assoziiert ist und dies auf eine gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems im Herz, bei für das D-Allel homozygoten Personen, zurückzuführen ist. Im Speziellen, bezieht sich diese gesteigerte Aktivität vorwiegend auf das Angiotensin II, dem Haupteffektor des Renin-Angiotensin-Systems, das ausgelöst durch mechanische Reize eine trainingsinduzierte linksventrikuläre Hypertrophie begünstigt (Rizzo, et al., 2003, S. 1986).

5 Methodik

In diesem Kapitel wird die methodische Vorgangsweise bei der Selektion der Studien beschrieben. Zu Beginn werden Einschlusskriterien für die Auswahl geeigneter Studien definiert, um darauf aufbauend die Suchstrategie genau zu erläutern. Alle aus der Suchstrategie hervorgegangenen Studien sind im Anschluss detailliert aufgelistet. Im nächsten Kapitel werden alle eingeschlossenen Studien tabellarisch dargestellt und beschrieben. Eine Auflistung aller ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang. Die Gründe zum Ausschluss sind dabei speziell angeführt.

5.1 Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien

Für die Aufnahme einzelner Studien in diesen systematischen Review müssen alle der folgenden Kriterien erfüllt sein:

5.1.1 Studiendesign

- Originalarbeiten
- Kohorten- oder Interventionsstudien
- Artikel in Deutsch oder Englisch

Grundsätzlich werden sowohl alle Kohortenstudien als auch Interventionsstudien in die Untersuchung aufgenommen, die bei der Datenbanksuche bis zum 11. 11. 2009 aufscheinen. Da nur Originalarbeiten untersucht werden sollen, werden Reviews oder Diskussionen über bereits durchgeführte Studien für den analytischen Teil außer Acht gelassen.

5.1.2 Testpersonen

- Frauen und Männer jeden Alters
- gesund oder krank
- trainiert oder untrainiert

Die Anzahl der ProbandInnen in den einzelnen Studien ist hier nicht relevant, daher wird diesbezüglich kein Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterium definiert. Bis auf bereits erwähnte Limitierungen werden für die Versuchsgruppen alle Personen, egal ob trainiert, untrainiert, gesund oder mit einem schon bestehenden Krankheitsbild, akzeptiert und werden, wenn genügend ähnliche Studien vorhanden sind, im Anschluss getrennt ausgewertet. Alle Studien, bei denen die jeweiligen Parameter mit Hilfe von Tierversuchen getestet wurden, werden in diese Arbeit nicht miteinbezogen.

5.1.3 Studiendurchführung

- sportbezogene Untersuchung
- Trainingsinterventionsdauer von mindestens sechs Wochen oder Kohortenstudie mit zumindest einer AthletInnengruppe

Alle Studien müssen sportbezogen sein, das heisst, dass bei Kohortenstudien AthletInnen untersucht werden, oder, dass bei Interventionsstudien eine Trainingsperiode die gesetzte Intervention darstellt. Bei Studien mit einer gesetzten Trainingsintervention werden also jene mit sowohl einer trainierten als auch einer untrainierten Studienpopulation inkludiert. Bei Kohortenstudien hingegen werden nur jene Studien eingeschlossen, die zumindest eine trainierte Kohorte (AthletInnen) beinhalten. Als AthletInnen werden in dieser Arbeit jene Personen bezeichnet, die eine bestimmte Sportdisziplin regelmäßig und auf Wettkampfniveau ausüben. Personen, die zwar sportlich aktiv sind, jedoch keiner bestimmten Disziplin zuzuordnen sind, zählen in dieser Arbeit nicht zu den AthletInnen.

5.1.4 Untersuchungsparameter

- ACE I/D Polymorphismus
- Outcomes: linksventrikuläre Hypertrophie, maximale Sauerstoffaufnahme oder Blutdruck

Als primärer Untersuchungsparameter gilt der Insertions-/Deletionspolymorphismus des Angiotensin Converting Enzyme. Studien, in denen nur andere Polymorphismen des ACE Gens untersucht wurden, werden exkludiert. Zu den sekundären Untersuchungsparametern zählen die linksventrikuläre Herzhypertrophie, die maximale Sauerstoffaufnahme und der Blutdruck. In den eingeschlossenen Studien werden die sekundären Parameter in Abhängigkeit des ACE I/D Polymorphismus untersucht oder die Untersuchung bezieht sich nur auf den Polymorphismus und dessen Allelfrequenz beziehungsweise Genotypverteilung in bestimmten Populationsgruppen.

Aufgrund der genannten Kriterien werden in den eingeschlossenen Studien entweder AthletInnen vor und nach einer Trainingsintervention, NichtathletInnen vor und nach einer Trainingsintervention oder AthletInnen ohne eine gesetzte Trainingsintervention verglichen.

5.2 Suchstrategie

Um alle für diese Arbeit relevanten Studien zu finden, wurde die Datenbank PubMed mit der folgenden Suchstrategie und mit Hilfe der folgenden Schlagwörter durchsucht. Alle Suchvorgänge wurden auf humane Studien limitiert, um Untersuchungen mit

Tierversuchen weitgehendst auszuschließen. Die einzelnen Suchvorgänge und Trefferlisten, die sich aus diesem Suchverlauf ergaben, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Anzahl der Treffer bei den einzelnen Suchvorgängen

Suchvorgang	Schlagwörter	Treffer
#1	„gene polymorphism“ OR „polymorphism“ OR „genetics“ OR „allele“ OR „DNA polymorphism“ OR „genetic variant“ OR „genetic variation“	1089217
#2	„angiotensin converting enzyme“ OR „ACE“ OR „renin angiotensin system“	40273
#3	„blood pressure“ OR „hypertension“	357236
#4	„left ventricular“ OR „hypertrophy“ OR „cardiac muscle“	103668
#5	„maximal oxygen uptake“ OR „maximum oxygen uptake“ OR „VO2max“ OR „VO2peak“ OR „cardiac output“	44758
#6	„exercise“ OR „training“ OR „athlete“ OR „performance“ OR „endurance“ OR „sports“ OR „physical activity“	542574
#7	#1 AND #2	4875
#8	#7 AND #6	262
#9	#8 AND #3	71
#10	#8 AND #4	53
#11	#8 AND #5	24

Der Suchvorgang #8 enthält die Kombination aller relevanten Schlagwörter und ergibt auch eine angemessene Anzahl an Treffern. Da die Suchvorgänge #9, #10 und #11 keine Studien beinhalten, die nicht schon in #8 vorkommen, wurden für diese Arbeit alle 262 Studien aus der Liste #8 anhand der vordefinierten Kriterien untersucht. Wie die folgende Grafik (Abbildung 7) zeigt, wurden insgesamt 219 Studien ausgeschlossen, da nicht alle Einschlusskriterien erfüllt wurden. Die Zahlen in der Grafik ergeben sich daraus, dass bei einigen dieser Studien mehrere Ausschlussgründe vorliegen. In Abbildung 7 sind die Gründe für den Ausschluss in sechs Kategorien unterteilt. Die Details für die einzelnen Studien dazu, befinden sich, wie bereits erwähnt, im Anhang. Insgesamt erfüllen 43 Studien alle Einschlusskriterien, wovon 26 als Kohortenstudien und 17 als Interventionsstudien durchgeführt wurden. In einigen dieser 43 Studien wurde nicht nur

ein Parameter getestet, daher liegen insgesamt mehrere Ergebnisse vor. Wie aus der Grafik ersichtlich, gibt es in den eingeschlossenen Studien neunzehn Untersuchungen des ACE I/D Genotyps, jeweils dreizehn von linksventrikulärer Hypertrophie und maximaler Sauerstoffaufnahme und sieben über den Blutdruck. In den Tabellen des folgenden Kapitels sind alle eingeschlossenen Kohorten- und Interventionsstudien angeführt.

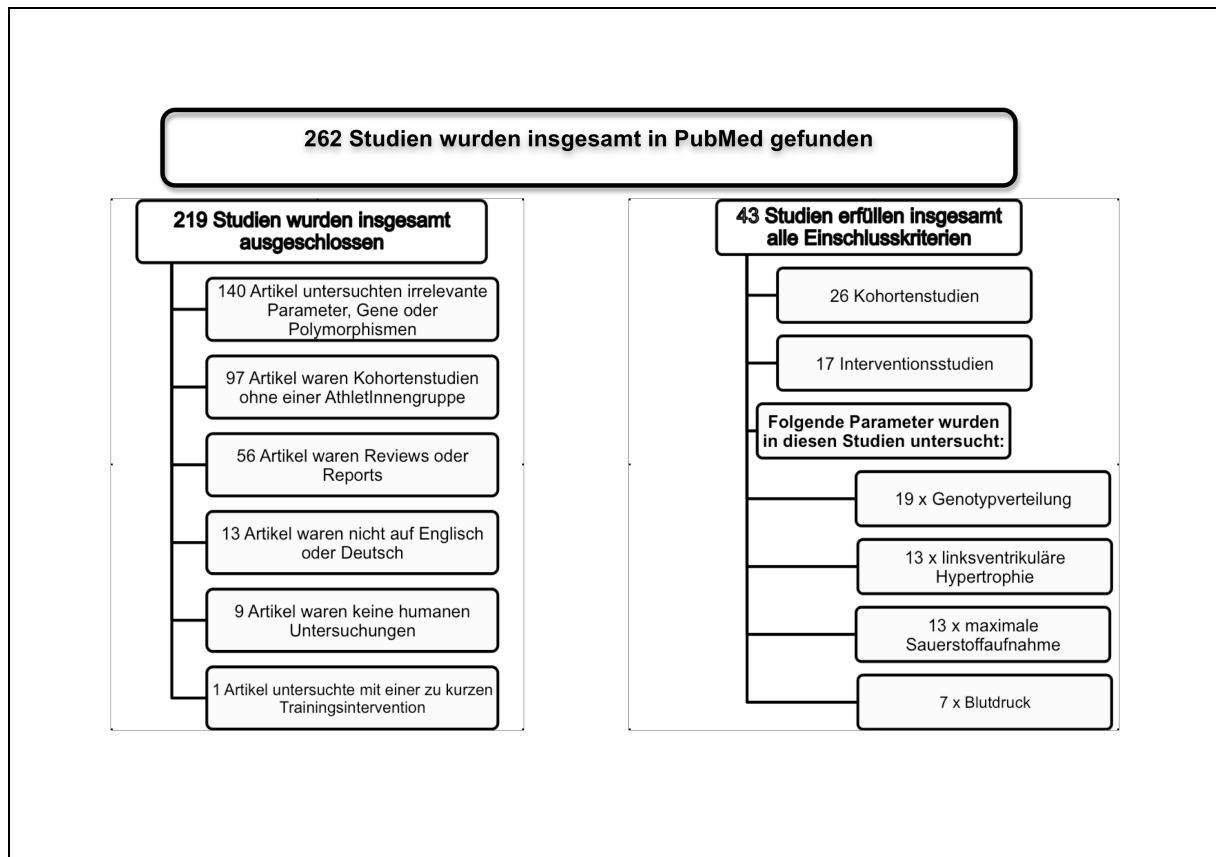


Abbildung 7: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Studien.

6 Eingeschlossene Studien

In diesem Kapitel sind alle eingeschlossenen Studien, getrennt nach Kohorten- und Interventionsstudien angeführt. Die Untersuchungen sind zunächst in Tabellen dargestellt, die die jeweiligen AutorInnen, das Publikationsjahr, die ProbandInnen, die untersuchten Parameter, gegebenenfalls die durchgeführte Trainingsintervention und die Ergebnisse veranschaulichen sollen. Im Anschluss daran werden die Studien noch genauer beschrieben und die Ergebnisse zu den einzelnen Untersuchungsparametern zusammengefasst.

6.1 Kohortenstudien

Tabelle 5 stellt alle Kohortenstudien, die in diese Untersuchung miteinbezogen wurden, dar. Aufgrund der genannten Einschlusskriterien, wurden Kohortenstudien nur dann inkludiert, wenn Athletinnen oder Athleten als Testpersonen herangezogen wurden.

Tabelle 5: Zusammenhangsprüfung zwischen der Genotypverteilung des ACE I/D Polymorphismus und verschiedenen physiologischen Parametern bei Kohortenstudien mit AthletInnen.

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Ergebnisse
(Taylor, et al., 1999)	120 AusdauerathletInnen + 685 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	Keine Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen beiden Gruppen
(Rankinen, Wolfarth, et al., 2000)	192 Ausdauerathleten + 189 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung VO ₂ max	Kein Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen beiden Gruppen; Keine vermehrte Häufigkeit des I-Allels bei Athleten mit den höchsten VO ₂ max-Werten
(S. Myerson, et al., 1999)	91 LäuferInnen (olympisch; davon 79 kaukasisch) + 1906 Kontrollpersonen	Genotypverteilung, verschiedene Distanzen: ≤200m (anaerob), 400m-3000m (aerob-anaerob), ≥5000m (aerob)	Die Häufigkeit des I-Allels steigt mit der Laufdistanz; anaerob < Kontrollgruppe < aerob-anaerob < aerob; auch bei kaukasischen AthletInnen alleine
(Alvarez, et al., 2000)	60 Athleten + 400 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	Bei Athleten vermehrte Häufigkeit des I-Allels
(Hernandez, et al., 2003)	61 Ausdauerathleten; kaukasisch	LVH (DD vs. ID)	LVH: bei 70,4% von DD und nur 42% von ID; Kein Athlet mit dem II-Genotyp zeigt Anzeichen einer kardialen Hypertrophie; DD steht in Zusammenhang mit der Entwicklung einer trainingsinduzierten Hypertrophie
(Gayagay, et al., 1998)	64 RuderInnen + 118 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	Signifikant häufigeres Vorkommen des I-Allels und II-Genotyps bei RuderInnen als bei Kontrollgruppe
(Nazarov, et al., 2001)	217 AthletInnen Gruppen: SDA + MDA + LDA; durchschnittlich+überdurchschnittlich; 449 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	Genotypverteilung der AthletInnen ähnlich wie in Kontrollgruppe; nur bei Überdurchschnittlichen: Genotyp steht in Zusammenhang mit Distanz – D-Allel ↑ bei SDA; I-Allel ↑ bei MDA

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Ergebnisse
(Amir, et al., 2007)	121 Marathon- + SprintathletInnen + 247 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	Keine signifikanten Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen AthletInnen und Kontrollgruppe; nur MarathonläuferInnen zeigen ein signifikant häufigeres Vorkommen des D-Allels und des DD-Genotyps als SprinterInnen + Kontrollgruppe
(Tsianos, et al., 2004)	35 LangstreckenschwimmerInnen SLD = 1 – 10 km LLD = 25 km; unterschiedlicher Herkunft	Genotypverteilung	LLD: I-Allel häufiger; DD<II<ID SLD: signifikanter Anstieg des D-Allels; DD/ID>II; auch für kaukasische AthletInnen alleine bleiben die Unterschiede signifikant
(D. Woods, et al., 2001)	56 Top-SchwimmerInnen 47 SchwimmerInnen verschiedene Distanzen; verschiedene Kontrollgruppen; kaukasisch	Genotypverteilung	Top-SchwimmerInnen: D-Allel ↑ bei kürzeren Distanzen (< 400m), aber nicht bei längeren; Verglichen mit den 2 kleinsten Kontrollgruppen (n=114 + n=189), kein signifikanter Anstieg des D-Allels
(Collins, et al., 2004)	447 Triathleten (davon 272 aus S-Afrika) + 199 Kontrollpersonen; aufgeteilt in verschiedene Gruppen	Genotypverteilung	Kein signifikanter Unterschied des ACE Genotyps und der Allelverteilung zwischen allen Triathleten und der Kontrollgruppe, sowie auch zwischen den 100 schnellsten und der Kontrollgruppe; Bei in S-Afrika geborenen: Keine signifikanten Unterschiede zwischen Athleten und Kontrollgruppe; Linearer Trend d. Allelverteilung bei den 100 schnellsten (I-Allel↑+D-Allel↓), 100 langsamsten und der Kontrollgruppe (I-Allel↓+D-Allel↑)
(Diet, et al., 2001)	83 Ausdauerathleten; kaukasisch	LVM	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen ACE I/D und LVM;
(Hagberg, et al., 1998)	19 nicht-aktiv 19 aktiv 20 Ausdauerathletinnen postmenopausal; Herkunft unbekannt	Genotypverteilung VO ₂ max	Genotype unterscheiden sich nicht innerhalb der Aktivitätsgruppen. VO ₂ max: II ↑ ID ↑ DD – unabhängig vom Aktivitätslevel

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Ergebnisse
(Kasikcioglu, et al., 2004)	29 Ringer + 51 Kontrollpersonen; kaukasisch	LVM (Kraftsport – konzentrische Hypertrophie); VO ₂ max	LVM↑ bei Athleten; DD>ID>II (für beide Gruppen); VO ₂ max ↑ bei Athleten; II>ID>DD (für beide Gruppen)
(Nagashima, et al., 2000)	43 Ultramarathonläufer; Herkunft unbekannt	LVM	LVM: DD+I/D>II
(Lucia, et al., 2005)	50 Radfahrer 27 Läufer + 119 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	DD signifikant höher b. Radfahrern; ID signifikant höher b. Kontrollgruppe; II signifikant höher b. Läufers als bei den jeweils anderen beiden Gruppen
(Scanavini, et al., 2002)	126 AthletInnen (aerob+anaerob) + 152 Kontrollpersonen; kaukasisch	Genotypverteilung	Keine Unterschiede in der Genotyp-+Allelverteilung zwischen AthletInnen+Kontrollgruppe; bei den 52 besten AthletInnen: II häufiger bei aeroben Sportarten als bei anaeroben: bei der aeroben Gruppe unterscheidet sich auch die Genotypverteilung signifikant von der Kontrollgruppe
(Hruskovicova, et al., 2006)	215 MarathonläuferInnen 222 HalbmarathonläuferInnen (z.T. aufgeteilt nach Platzierung) 18 InlineskaterInnen (Halbmarathon); 252 Kontrollpersonen; Herkunft unbekannt	Genotypverteilung	Keine signifikanten Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen allen AthletInnen und der Kontrollgruppe; Marathon: II > Kontrollgruppe (steigt m. Platzierung); Halbmarathon: keine signifikanten Unterschiede Inline-Halbmarathon: II > Kontrollgruppe
(Oh, 2007)	139 Athleten (verschiedene Disziplinen) + 163 Kontrollpersonen; Korea	Genotypverteilung BP VO ₂ max	Keine signifikanten Unterschiede in der Genotypverteilung zw. Athleten und Kontrollgruppe; II am häufigsten bei Langstreckenläufern im Vergleich zu allen anderen Disziplinen; Kein signifikanter Zusammenhang zw. ACE I/D und BP oder VO ₂ max
(Juffer, et al., 2009)	54 Fußballer 52 Läufer + 123 Kontrollpersonen; 92,5% kaukasisch	Genotypverteilung	ID↑ + II↓ bei Fußballern als bei Läufern; ID↓ + II↑ bei Läufern als bei Kontrollgruppe;

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Ergebnisse
(Turgut, et al., 2004)	80 AthletInnen + 80 Kontrollpersonen; Türkei	Genotypverteilung	Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen; Kontrollgruppe: 20,7% I-Allel + 79,3% D-Allel
(Costa, et al., 2009)	39 Top-SchwimmerInnen (Elite) 32 SchwimmerInnen (Average) (aufgeteilt in SDS + MDS); 100 Kontrollpersonen; Portugal	Genotypverteilung	Keine Unterschiede i.d. Genotypverteilung oder Allelfrequenz zwischen allen AthletInnen bzw. zwischen Average und der Kontrollgruppe; Elite-SDS: DD↑ als Kontrollgruppe; DD↑+II↓ als Elite-MDS; Signifikante Unterschiede i. d. Allelverteilung zwischen Elite-SDS (D-Allel↑) + Average-SDS, sowie zwischen Elite-MDS + Average-MDS (D-Allel↑)
(Karjalainen, et al., 1999)	80 AusdauerathletInnen; Finnland	LVM	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen ACE I/D und LVM
(Rizzo, et al., 2003)	75 Fußballer + 52 Kontrollpersonen; Italien	LVM LVH	LVM↑ bei Fußballern; LVH bei 17 Athleten, aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen ACE I/D und trainingsinduzierter Herzhypertrophie; Zusammenhang nur für das Ausmaß der LVH, aber nicht für das Auftreten
(Tanriverdi, et al., 2005)	56 AusdauerathletInnen + 46 Kontrollpersonen; Herkunft unbekannt	LVM	LVM ↑ bei AthletInnen als Kontrollgruppe; LVM bei AthletInnen: DD>ID>II
(Dekany, et al., 2006)	24 Athleten + 24 Kontrollpersonen; Herkunft unbekannt; gemeinsam aufgeteilt in 2 Gruppen, je nach ventilatorischer Leistung; A: unter d. erwarteten Wert (n=20); B: über d. erwarteten Wert (n=28)	Genotypverteilung	A: D-Allel↑; 10% II, 45% ID, 45% DD B: I-Allel ↑; 25% II, 57% ID, 18% DD

Abkürzungen: ACE: angiotensin converting enzyme; I/D: Insertions-/Deletionspolymorphismus; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; SDA: short distance athletes; MDA: middle distance athletes; LDA: long distance athletes; LVM: linksventrikuläre Masse; SDS: short distance swimmer (50m-200m); MDS: middle distance swimmer (400m-1500m)

In Tabelle 5 sind 26 Studien dargestellt, die untersuchen, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und einem oder mehreren physiologischen Parametern besteht. Als Testpersonen wurden in allen Studien AthletInnen verschiedener Sportdisziplinen herangezogen, die meist mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden, jedoch variiert die Stichprobengröße von 24 bis zu 455 ProbandInnen. Die AthletInnen wurden hinsichtlich bestimmter physiologischer Parameter in Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus getestet. Der Schwerpunkt dieser Studien lag bei der Genotypverteilung und deren möglicher Einfluss auf bestimmte Variablen. Demnach wurde dabei keine Trainingsintervention gesetzt.

Folgendes wurde untersucht: Bei sechs Studien (Diet, et al., 2001; Hagberg, et al., 1998; Hernandez, et al., 2003; Karjalainen, et al., 1999; Nagashima, et al., 2000; Tsianos, et al., 2004) wurde ohne eine Kontrollgruppe getestet. Davon untersuchten vier Studien die Genotypverteilung der AthletInnen hinsichtlich einer möglichen linksventrikulären Hypertrophie (Diet, et al., 2001; Hernandez, et al., 2003; Karjalainen, et al., 1999; Nagashima, et al., 2000), zwei Studien untersuchten mögliche Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen mehreren Gruppen (Hagberg, et al., 1998; Tsianos, et al., 2004) und in einer dieser Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem ACE-Genotyp und der maximalen Sauerstoffaufnahme geprüft (Hagberg, et al., 1998). Alle anderen Studien wurden mit einer oder mehreren Kontrollgruppen durchgeführt. Davon beschäftigten sich siebzehn Studien mit dem Unterschied der Genotypverteilung zwischen den beiden Gruppen (Alvarez, et al., 2000; Amir, et al., 2007; Collins, et al., 2004; Costa, et al., 2009; Dekany, et al., 2006; Gayagay, et al., 1998; Hruskovicova, et al., 2006; Juffer, et al., 2009; Lucia, et al., 2005; S. Myerson, et al., 1999; Nazarov, et al., 2001; Oh, 2007; Rankinen, Wolfarth, et al., 2000; Scanavini, et al., 2002; Taylor, et al., 1999; Turgut, et al., 2004; D. Woods, et al., 2001). In jeweils drei Studien wurde der Einfluss des Genotyps auf die maximale Sauerstoffaufnahme (Kasikcioglu, et al., 2004; Oh, 2007; Rankinen, Wolfarth, et al., 2000) beziehungsweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie (Kasikcioglu, et al., 2004; Rizzo, et al., 2003; Tanriverdi, et al., 2005) untersucht. In nur einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem ACE Insertions-/ Deletionspolymorphismus und dem Blutdruck getestet (Oh, 2007).

In einigen Studien wurden die ProbandInnen je nach Sportdisziplin, Distanz oder Leistungsniveau zusätzlich in verschiedene Gruppen eingeteilt, wodurch es in manchen Fällen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt.

Die Studien von Myerson, et al., 1999; Alvarez, et al., 2000; Hernández, et al., 2003; Gayagay, et al., 1998; Tsianos, et al., 2004; Kasikcioglu, et al., 2004; Nagashima, et al., 2000; Lucia, et al., 2005; Juffer, et al., 2009; Turgut, et al., 2004; Tanriverdi, et al., 2005

und Dekany, et al., 2006 zeigen positive Ergebnisse, die Studien von Taylor, et al., 1999; Rankinen, et al., 2000; Diet, et al., 2001; Karjalainen, et al., 1999 und Rizzo, et al., 2003 zeigen negative Ergebnisse und die Studien von Nazarov, et al., 2001; Amir, et al., 2007; Woods, et al., 2001; Collins, et al., 2004; Hagberg, et al., 1998; Scanavini, et al., 2002; Hruskovicová, et al., 2006; Oh, 2007 und Costa, et al., 2009 zeigen sowohl positive als auch negative Ergebnisse.

Positive beziehungsweise negative Ergebnisse bedeuten hier, dass ein signifikanter Zusammenhang oder Unterschied zwischen dem ACE Genotyp und dem Wert des jeweiligen Parameters oder zwischen den AthletInnen und der Kontrollgruppe besteht beziehungsweise, dass durch den jeweiligen ACE Genotyp eine Aussage über den Parameter getätigt werden kann oder nicht.

Für die einzelnen untersuchten Variablen kam man zu folgenden Ergebnissen:

6.1.1 Genotypverteilung

In der Studie von Tsianos, et al., 2004 wurden 35 LangstreckenschwimmerInnen untersucht, die in 2 Gruppen, je nach Trainingsdistanz beziehungsweise Anforderung an die Ausdauerleistungsfähigkeit, unterteilt wurden. In der SLD-Gruppe waren SchwimmerInnen mit einer Wettkampfdistanz von 1-10 km, in der LLD-Gruppe SchwimmerInnen mit einer Wettkampfdistanz von 25 km. Dabei zeigte sich ein signifikant höherer Anstieg des I-Allels in der LLD-Gruppe. In der SLD-Gruppe hingegen fand man einen signifikanten Anstieg des D-Allels. Hagberg, et al., 1998 untersuchten die Genotypverteilung von 58 postmenopausalen Frauen, die in drei Gruppen, je nach ihrem Aktivitätslevel, aufgeteilt wurden. Neunzehn dieser Frauen waren sportlich nicht aktiv, weitere neunzehn waren sportlich aktiv und die restlichen zwanzig waren Ausdauerathletinnen, die regelmäßig an Laufwettbewerben teilnahmen. Innerhalb dieser Aktivitätsgruppen konnte man keine signifikanten Unterschiede in der Genotypverteilung feststellen. Taylor, et al., 1999, sowie Rankinen, et al., 2000 testeten mögliche Genotyp-Unterschiede zwischen AthletInnen und einer Kontrollgruppe. In der Studie von Taylor, et al., 1999 wurden dafür 120 AusdauerathletInnen aus den Disziplinen Hockey, Radfahren, Schwimmen, Schifahren, Leichtathletik, Rudern und Turnen herangezogen und in der Studie von Rankinen, et al., 2000 untersuchte man 192 Ausdauerathleten aus den Disziplinen Langlaufen, Biathlon, nordische Kombination, Radfahren, Langstreckenlauf und Mittelstreckenlauf. Auch in diesen zwei Studien konnte man keinen signifikanten Unterschied in der Genotypverteilung zwischen beiden Gruppen finden. Bei Myerson, et al., 1999 wurde die Genotypverteilung von 91 LäuferInnen verschiedener Distanzen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die AthletInnen setzten sich aus Sprint- bis

UltramarathonläuferInnen zusammen und trainierten daher für unterschiedliche Distanzen von 100 m bis zu 100 km. Dabei wurden signifikante Unterschiede, auch für die Allelfrequenz, gefunden. Demnach steigt die Häufigkeit des I-Allels mit der Laufristanz und ist im aeroben Bereich, bei einer Distanz von über 5000m, am häufigsten vertreten. In dieser Studie wird das I-Allel mit einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit assoziiert. Das D-Allel hingegen wird in dieser Studie eher mit Sprint- und Kraftsportarten in Verbindung gebracht. Auch Alvarez, et al., 2000 konnten in ihrer Studie ein vermehrtes Auftreten des I-Allels bei 60 Athleten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigen. Die Athleten in dieser Studie waren Radfahrer, Langstreckenläufer und Handballspieler. Gayagay, et al., 1998 verglichen 64 RuderInnen mit einer Kontrollgruppe. Auch bei dieser Untersuchung fand man ein signifikant häufigeres Vorkommen des I-Allels und des II-Genotyps bei den RuderInnen als bei der Kontrollgruppe. Nazarov, et al., 2001 untersuchten 217 AthletInnen aus den Sportdisziplinen Schwimmen, Leichtathletik, Langlaufen und Triathlon, die je nach Trainingsdistanz in Gruppen unterteilt wurden. Zusätzlich wurden die AthletInnen auch noch nach ihrer Leistung in „durchschnittlich“ beziehungsweise „überdurchschnittlich“ eingeteilt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Genotypverteilung der AthletInnen war ähnlich wie in der Kontrollgruppe. Nur bei den als überdurchschnittlich eingestuften Athleten konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der jeweiligen Distanz nachgewiesen werden. Bei kürzeren Distanzen war ein vermehrtes Vorkommen des D-Allels und bei längeren Distanzen ein vermehrtes Vorkommen des I-Alles zu beobachten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Woods, et al., 2001, die 56 Top-SchwimmerInnen und 47 SchwimmerInnen verschiedener Distanzen mit verschiedenen Kontrollgruppen verglichen. Nur bei den Top-SchwimmerInnen konnten signifikante Unterschiede gefunden werden. Auch hier zeigte sich ein häufigeres Vorkommen des D-Allels bei kürzeren Distanzen (<400m). Beim Vergleich aller SchwimmerInnen mit den zwei kleinsten Kontrollgruppen zeigte sich kein signifikanter Anstieg des D-Allels. In der Studie von Amir, et al., 2007 wurde die Genotypverteilung von 121 Marathon- und SprintathletInnen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Zwischen der Genotypverteilung aller AthletInnen und der Kontrollgruppe konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Bei den MarathonläuferInnen alleine zeigte sich jedoch ein signifikant häufigeres Vorkommen des D-Allels und des DD-Genotyps als bei SprinterInnen oder der Kontrollgruppe, was einen Widerspruch zu vielen anderen Studien darstellt. Collins, et al., 2004 verglichen die Genotypverteilung von 447 Triathleten mit einer Kontrollgruppe. 272 der Athleten waren aus Südafrika, daher wurden die Athleten zusätzlich auch nach ihrer Herkunft getrennt untersucht. Außerdem gruppierte man die Athleten auch nach ihren Wettkampfergebnissen. Zwischen der Kontrollgruppe und allen Triathleten, sowie

zwischen den 100 schnellsten und auch allen südafrikanischen Athleten konnte kein signifikanter Unterschied des ACE Genotyps oder der Allelverteilung gefunden werden. Für die südafrikanischen Athleten zeigte sich ein linearer Trend der Allelverteilung bei den 100 schnellsten, den 100 langsamsten und der Kontrollgruppe. Bei den 100 schnellsten in Südafrika geborenen Athleten war im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein häufigeres Vorkommen des I-Allels zu beobachten. In der Studie von Scanavini, et al., 2002 untersuchte man die Genotypverteilung von 126 AthletInnen, die je nach ausgeübter Sportdisziplin zusätzlich in eine aerobe oder eine anaerobe Gruppe unterteilt wurden. Zu der aeroben Gruppe zählten AthletInnen aus den Disziplinen Radfahren, Leichtathletik und Langlaufen und in der anaeroben Gruppe waren Flachwasser-KajakfahrerInnen. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe gab es bei allen AthletInnen keine signifikanten Unterschiede. Ähnlich wie in einigen anderen Studien zeigten sich erst bei der Untersuchung der besten AthletInnen signifikante Unterschiede. In dieser Studie war der II-Genotyp unter den besten 52 AthletInnen häufiger bei aeroben als bei anaeroben Sportarten vertreten. Die Genotypverteilung der aeroben Gruppe alleine zeigte auch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Lucia, et al., 2005 untersuchten die Genotypverteilung von 50 Radfahrern, 27 Läufern und einer Kontrollgruppe. Dabei war bei den Radfahrern der DD-Genotyp, bei der Kontrollgruppe der ID-Genotyp und bei den Läufern der II-Genotyp signifikant höher als bei den jeweils anderen beiden Gruppen. In der Studie von Hruskovicová, et al., 2006 wurde die Genotypverteilung von 215 MarathonläuferInnen, 222 HalbmarathonläuferInnen und 18 Halbmarathon-InlineskaterInnen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Sowohl zwischen allen AthletInnen und der Kontrollgruppe als auch zwischen den HalbmarathonläuferInnen und der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den InlineskaterInnen fand man ein signifikant häufigeres Vorkommen des II-Genotyps im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die 215 MarathonläuferInnen wurden zusätzlich auch nach ihren Platzierungen aufgeteilt und zeigten im Vergleich zu der Kontrollgruppe auch ein vermehrtes Vorkommen des II-Genotyps, wobei die Häufigkeit mit der jeweiligen Platzierung steigt. Oh, 2007 untersuchte die Genotypverteilung von 139 Athleten verschiedener Sportdisziplinen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen den Athleten und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Der II-Genotyp war bei den Langstreckenläufern im Vergleich zu allen anderen Disziplinen am häufigsten vertreten. Zu den anderen Disziplinen zählten in dieser Studie Basketball, Fußball, Baseball, Volleyball, Eishockey, Judo und Turnen. Juffer, et al., 2009 testeten 54 Fußballer, 52 Läufer und eine Kontrollgruppe. Bei den Fußballern stellte man ein häufigeres Vorkommen des ID-Genotyps und ein selteneres Vorkommen des II-Genotyps als bei den Läufern fest. Bei den Läufern fand man ein selteneres Vorkommen des ID-

Genotyps und ein häufigeres Vorkommen des II-Genotyps im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Turgut, et al., 2004 untersuchten die Genotypverteilung von 80 AthletInnen und einer Kontrollgruppe und stellten dabei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fest. Die AthletInnen in dieser Studie übten die Disziplinen Mittelstreckenlauf, Basketball, Handball und Fußball aus. In der Kontrollgruppe kam das I-Allel mit einer Häufigkeit von 20,7% und das D-Allel mit einer Häufigkeit von 79,3% vor. In der Studie von Costa, et al., 2009 untersuchte man 39 TopschwimmerInnen (Elite) und 32 SchwimmerInnen (Average), die man zusätzlich auch noch nach der Wettkampfdistanz aufteilte. SchwimmerInnen kurzer Distanzen von 50 m bis 200 m zählten zu der SDS-Gruppe und SchwimmerInnen längerer Distanzen von 400 m bis 1500 m zählten zu der MDS-Gruppe. Signifikante Unterschiede in der Genotypverteilung und der Allelfrequenz konnte man in dieser Studie weder zwischen allen AthletInnen und der Kontrollgruppe noch zwischen den 32 Average-SchwimmerInnen und der Kontrollgruppe feststellen. Bei den Elite-SchwimmerInnen hingegen fand man ein vermehrtes Vorkommen des DD-Genotyps bei der SDS-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe, sowie ein vermehrtes Vorkommen des DD-Genotyps und ein selteneres Vorkommen des II-Genotyps im Vergleich zur MDS-Gruppe. Außerdem fand man signifikante Unterschiede in der Allelverteilung bei den SDS- und MDS-Gruppen. In der SDS-Gruppe war bei den Elite-SchwimmerInnen ein häufigeres Vorkommen des D-Allels zu beobachten, als bei den Average-SchwimmerInnen. In der MDS-Gruppe fand man bei den Average-SchwimmerInnen ein häufigeres Vorkommen des D-Allels, als bei den Elite-SchwimmerInnen. Dekany, et al., 2006 untersuchten die Genotypverteilung von 24 Athleten und einer Kontrollgruppe, die gemeinsam, je nach der gemessenen ventilatorischen Leistung, in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Athleten in dieser Studie übten die Disziplinen Wasserball, Fechten, Mountainbike, Triathlon und Rudern aus. Probanden, dessen ventilatorische Leistung unter dem erwarteten Wert lag, wurden der Gruppe A zugeteilt. In die Gruppe B wurden jene Probanden eingeteilt, dessen ventilatorische Leistung über dem erwarteten Wert lag, der auf der Basis von Alter, Geschlecht und Körpergröße bestimmt wurde. In der Gruppe A fand man ein signifikant häufigeres Vorkommen des D-Allels, mit einer Genotypverteilung von 10% II, 45% ID und 45% DD. In der Gruppe B fand man ein signifikant häufigeres Vorkommen des I-Allels, mit einer Genotypverteilung von 25% II, 57% ID und 18% DD.

6.1.2 Linksventrikuläre Hypertrophie

Hernández, et al., 2003 testeten in ihrer Studie 61 Ausdauerathleten mit dem DD-Genotyp oder dem ID-Genotyp. Dabei prüften sie mittels Echokardiographie eine mögliche linksventrikuläre Hypertrophie der Athleten, die für die Disziplinen Langstreckenlauf,

Mittelstreckenlauf, Schwimmen, Radfahren und Triathlon trainierten. Bei 70,4% der Probanden mit DD-Genotyp und bei nur 42% der Personen mit ID-Genotyp wurde eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt. Kein Athlet mit dem II-Genotyp zeigte dabei Anzeichen einer kardialen Hypertrophie. In der Studie von Nagashima, et al., 2000 wurde die linksventrikuläre Masse von 43 Ultramarathonläufern untersucht. Auch hier konnte ein Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus festgestellt werden. Bei Läufern mit dem DD- oder dem ID-Genotyp war die linksventrikuläre Masse größer, als bei Läufern mit dem II-Genotyp. Diet, et al., 2001 hingegen konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der linksventrikulären Masse bei 83 Ausdauerathleten finden. Die Gruppe der Athleten setzte sich in dieser Studie aus Schwimmern, Radfahrern, Triathleten, Lang- und Mittelstreckenläufern sowie Fußball-, Tennis- und Eishockeyspielern zusammen. Nach dieser Studie lässt sich ein signifikanter Zusammenhang nur dann nachweisen, wenn der ACE I/D Polymorphismus auch in Kombination mit anderen Polymorphismen untersucht wird. Auch Karjalainen, et al., 1999 konnten bei der Untersuchung von 80 AusdauerathletInnen aus den Disziplinen Langstreckenlauf, Orientierungslauf, Langlaufen und Triathlon keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen. Rizzo, et al., 2003 untersuchten die linksventrikuläre Masse von 75 Fußballern und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich insgesamt eine vergrößerte linksventrikuläre Masse bei den Fußballern, jedoch konnte nur bei siebzehn Athleten eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden. Nach dieser Studie besteht ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und einer trainingsinduzierten Herzhypertrophie. Nach Rizzo, et al., 2003 besteht der Zusammenhang nur für das Ausmaß der Hypertrophie, aber nicht für dessen Auftreten. In der Studie von Tanriverdi, et al., 2005 hingegen konnte ein Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der linksventrikulären Masse von 56 AusdauerathletInnen aus den Disziplinen Mittelstreckenlauf und Fußball, die auch mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden, festgestellt werden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe war die linksventrikuläre Masse der AthletInnen vergrößert. Innerhalb der AthletInnen war sie bei Personen mit dem DD-Genotyp am größten und bei Personen mit dem II-Genotyp am kleinsten. Kasikcioglu, et al., 2004 testeten 29 Ringer und eine Kontrollgruppe. Da ausschließlich Kraftsportathleten herangezogen wurden, untersuchte man hinsichtlich einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie. Dabei hatten die Athleten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine vergrößerte linksventrikuläre Masse, die innerhalb der Athleten bei Probanden mit dem DD-Genotyp signifikant höher war. Dadurch wurde in dieser Studie auch angenommen, dass erhöhte ACE-Levels bei Personen mit dem DD-Genotyp eine Herzhypertrophie durch Training stimulieren.

6.1.3 Maximale Sauerstoffaufnahme

Hagberg, et al., 1998 untersuchten in ihrer Studie auch die maximale Sauerstoffaufnahme der 58 Frauen unterschiedlicher Aktivitätslevels. Dabei zeigte sich, unabhängig vom jeweiligen Aktivitätslevel, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE-Genotyp und der maximalen Sauerstoffaufnahme. In dieser Studie war die VO_{2max} bei Probandinnen mit dem II-Genotyp am höchsten und bei Probandinnen mit dem DD-Genotyp am niedrigsten. Nach der Studie von Rankinen, et al., 2000, in der 192 Ausdauerathleten und eine Kontrollgruppe untersucht wurden, hat der ACE Genotyp keinen Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme. Man konnte in dieser Studie keine vermehrte Häufigkeit des I-Allels bei Athleten mit den höchsten VO_{2max} -Werten erkennen. Wie bereits erwähnt, trainierten die Athleten in dieser Studie für die Disziplinen Langlaufen, Biathlon, nordische Kombination, Lang- und Mittelstreckenlauf und Radfahren. Auch in der Studie von Oh, 2007 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der maximalen Sauerstoffaufnahme nachgewiesen werden. Die 29 Ringer in der Studie von Kasikcioglu, et al., 2004 wurden auch hinsichtlich ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme untersucht. Es zeigte sich, dass die VO_{2max} der Athleten signifikant höher war als die der Kontrollgruppe. Außerdem war die VO_{2max} in beiden Gruppen bei Personen mit dem DD-Genotyp signifikant niedriger als bei Personen mit dem II-Genotyp.

6.1.4 Blutdruck

In der Studie von Oh, 2007 untersuchte man auch den Blutdruck der 139 Athleten aus den Sportdisziplinen Langstreckenlauf, Basketball, Fußball, Baseball, Turnen, Volleyball, Judo und Eishockey, jedoch konnte man keinen signifikanten Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus feststellen.

6.2 Interventionsstudien

Tabelle 6 stellt alle Interventionsstudien, die in diese Untersuchung miteinbezogen wurden, dar. Aufgrund der genannten Einschlusskriterien, wurden bei den Interventionsstudien auch jene Untersuchungen inkludiert, bei denen keine Athletinnen oder Athleten als Testpersonen herangezogen wurden.

Tabelle 6: Zusammenhangsprüfung zwischen der Genotypverteilung des ACE I/D Polymorphismus und verschiedenen physiologischen Parametern und die Unterschiede vor und nach einer gesetzten Trainingsintervention.

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Intervention	Ergebnisse
(Sonna, et al., 2001)	117 Army-RekrutInnen unterschiedlicher Herkunft	VO ₂ max	8 Wochen aerobes Training und Krafttraining; 4-6x/Woche für 1-1,5 Std.	Signifikante Verbesserung der VO ₂ max nach dem Trainingsprogramm, aber kein Zusammenhang mit dem ACE Genotyp
(Iwanaga, et al., 2005)	162 PatientInnen nach AMI; Herkunft unbekannt	VO ₂ max	3 Monate kardiale Rehabilitation: 4-5x/Woche für 60 min; Aerobic, Radfahren, flottes Gehen	Signifikante Verbesserung der VO ₂ max nach dem Trainingsprogramm, aber kein Zusammenhang mit dem ACE Genotyp
(Zhang, et al., 2002)	64 ProbandInnen mit milder bis mittlerer essentieller HT; Japan	BP	10 Wochen Training am Fahrradergometer; 3x/Woche für 60 min	BP ↓ bei II + ID, aber nicht bei DD
(Montgomery, et al., 1997)	140 Army-Rekruten; kaukasisch	BP LVM	10 Wochen intensives Kraft- und Ausdauertraining	Keine BP-Unterschiede zwischen den Genotypgruppen vor und nach dem Training; LVM-Veränderungen stehen in Zusammenhang mit dem ACE Genotyp; LVM+LVH ↑ durch Training: II < ID < DD
(D. R. Woods, et al., 2002)	58 Army-Rekruten; homozygot; kaukasisch	VO ₂ max	11 Wochen aerobes Training	Keine VO ₂ max-Unterschiede zwischen den Genotypgruppen vor und nach dem Training
(Brull, et al., 2001)	109 Army-Rekruten; homozygot; kaukasisch	LVM	10 Wochen Trainingsprogramm	Veränderungen der LVM bei II signifikant ↓ als bei DD
(Rankinen, Perusse, et al., 2000)	724 ProbandInnen aus der HERITAGE Family Study; davon 476 kaukasisch	VO ₂ max	20 Wochen Ausdauertraining am Fahrradergometer; 3x/Woche	VO ₂ max ↑ in allen Gruppen; Trainingswirkung ist für alle Gruppen ähnlich; DD zeigt die größten Steigerungen, aber nicht signifikant

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Intervention	Ergebnisse
(S. G. Myerson, et al., 2001)	141 Army-Rekruten; homozygot; kaukasisch	BP LVM	10 Wochen Trainingsprogramm; ACE-Hemmer oder Placebo	Keine BP-Unterschiede vor und nach dem Training; ACE Genotyp steht in Zusammenhang mit trainingsinduzierter LVH; LVM ↑ mehr bei DD; ACE-Hemmer hat keinen Effekt auf LVM ↑
(Frederiksen, et al., 2003)	50 ProbandInnen + 63 Kontrollpersonen aus 3 Trainingsstudien; Dänemark	VO ₂ max	8 Monate; 1-2x/Woche für 60 min; Rhythmik, Aerobic, Kraft-, Kraftausdauer-, Reaktions-, Beweglichkeits- + Gleichgewichtstraining	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen für VO ₂ max vor und nach dem Training
(Fatini, et al., 2000)	28 Fußballer + 155 Kontrollpersonen; Italien	LVM	7 Monate Training	Vor Training: LVM ↑ bei Athleten als bei Kontrollgruppe; signifikanter Unterschied der LVM vor und nach dem Training; ACE Genotyp beeinflusst die trainingsinduzierte Vergrößerung des Herzens; Veränderungen stehen in signifikantem Zusammenhang mit dem D-Allel; DD+ID mehr LVM ↑ als II
(Rankinen, Gagnon, et al., 2000)	476 ProbandInnen aus der HERITAGE Family Study; kaukasisch	BP	20 Wochen Ausdauertraining am Fahrradergometer; 3x/Woche	Das Trainingsprogramm hat keinen Effekt auf den Blutdruck in Ruhe; Die Blutdruckwerte vor und nach dem Training sind nicht mit dem ACE Genotyp assoziiert
(Hagberg, et al., 1999)	18 Männer mit Hypertonie + Adipositas; Herkunft unbekannt	BP Vo ₂ max	9 Monate aerobes Training; 3x/Woche	Zu Beginn ähnliche VO ₂ max und BP-Werte bei den Genotypgruppen (II/ID+DD); Signifikante VO ₂ max ↑ in beiden Gruppen durch Training; Signifikante Senkung des SBP und DBP bei II+ID durch Training; bei DD nur SBP; BP-Senkung: II+ID>DD

AutorIn/Jahr	ProbandInnen	Parameter	Intervention	Ergebnisse
(Alves, et al., 2009)	83 Polizei-Rekruten; Brasilien	LVM VO ₂ max	4 Monate Lauftraining; 3x/Woche für 60 min	Zu Beginn keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen (DD/ID+II); Nach dem Training LVM ↑ + VO ₂ max↑, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen
(Ostergard, et al., 2005)	29 ProbandInnen + 17 Kontrollpersonen; kaukasisch	VO ₂ max	10 Wochen aerobes Training am Fahrradergometer; 3x/Woche für 45 min	Signifikante Verbesserung der VO ₂ max durch das Training in beiden Gruppen; Veränderungen sind unabhängig vom ACE Genotyp (II vs. ID/DD)
(Defoor, et al., 2006)	688 CAD-PatientInnen; kaukasisch	VO ₂ max	3 Monate kardiale Rehabilitation: 3x/Woche	Zu Beginn kein Zusammenhang zwischen ACE I/D und VO ₂ max; Veränderungen durch Training waren bei II signifikant am höchsten
(Huang, et al., 2007)	281 Army-Rekruten; kaukasisch	LVM	12 Wochen Trainingsprogramm	Signifikanter Zusammenhang zwischen LVM-Veränderungen durch Training und ACE I/D; DD>ID>II
(Kim, 2009)	68 Frauen; Korea	BP	12 Wochen Walking und Krafttraining; 2-3x/Woche	Reduktion des DBP durch Training: II > DD SBP: keine Genotypunterschiede; Aber allgemein keine signifikant unterschiedlichen BP-Veränderungen zwischen den Genotypgruppen nach dem Training

Abkürzungen: ACE: angiotensin-converting enzyme; I/D: Insertions-/Deletionspolymorphismus; AMI: akuter Myokardinfarkt; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; LVM: linksventrikuläre Masse; BP: Blutdruck (blood pressure); HT: Hypertonie; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; VO₂max: maximale Sauerstoffaufnahme; CAD: koronare Herzerkrankung (coronary artery disease)

In Tabelle 6 sind siebzehn Studien dargestellt, in denen die Auswirkungen einer bestimmten Trainingsintervention auf verschiedene physiologische Parameter und der mögliche Einfluss des ACE I/D Polymorphismus darauf geprüft wurde. Mit Ausnahme einer Studie (Fatini, et al., 2000) wurden als ProbandInnen Personen herangezogen, die keinen Leistungssport betreiben beziehungsweise überhaupt sportlich inaktiv sind. Deren Anzahl variiert sehr stark und reicht von achtzehn bis zu 724 Personen. Die gesetzten Trainingsinterventionen haben eine unterschiedliche Dauer von acht Wochen bis zu neun Monaten. In drei Studien (Fatini, et al., 2000; Frederiksen, et al., 2003; Ostergard, et al., 2005) wurden die Ergebnisse zusätzlich mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse beziehen sich auf einen möglichen Unterschied der getesteten Parameter innerhalb der Genotyp-Gruppen vor und nach der gesetzten Trainingsintervention.

Folgende Parameter wurden untersucht: Die linksventrikuläre Hypertrophie wurde in sechs Studien (Alves, et al., 2009; Brull, et al., 2001; Fatini, et al., 2000; Huang, et al., 2007; Montgomery, et al., 1997; S. G. Myerson, et al., 2001) untersucht. Die maximale Sauerstoffaufnahme der ProbandInnen wurde in neun Studien (Alves, et al., 2009; Defoor, et al., 2006; Frederiksen, et al., 2003; Hagberg, et al., 1999; Iwanaga, et al., 2005; Ostergard, et al., 2005; Rankinen, Perusse, et al., 2000; Sonna, et al., 2001; D. R. Woods, et al., 2002) getestet. In sechs Studien untersuchte man den Blutdruck der Testpersonen (Hagberg, et al., 1999; Kim, 2009; Montgomery, et al., 1997; S. G. Myerson, et al., 2001; Rankinen, Gagnon, et al., 2000; Zhang, et al., 2002).

In den Studien von Zhang, et al., 2002; Brull, et al., 2001; Fatini, et al., 2000; Defoor, et al., 2006 und Huang, et al., 2007 fand man ausschließlich positive Ergebnisse, das heißt, dass in diesen Studien durch die gesetzte Trainingsintervention ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypgruppen und den getesteten Parametern nachgewiesen werden konnte. In den Studien von Sonna, et al., 2001; Iwanaga, et al., 2005; Woods, et al., 2002; Rankinen, et al., 2000; Frederiksen, et al., 2003; Rankinen, et al., 2000; Alves, et al., 2009; Ostergard, et al., 2005 und Kim, 2009 zeigten sich nur negative Ergebnisse und in den Studien von Montgomery, et al., 1997; Myerson, et al., 2001 und Hagberg, et al., 1999 sowohl positive als auch negative Ergebnisse. In Studien, die positive und negative Ergebnisse aufweisen untersuchte man entweder mehrere Parameter oder teilte die Stichprobe in mehrere Gruppen.

Für die einzelnen untersuchten Variablen kam man zu folgenden Ergebnissen:

6.2.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

In der Studie von Montgomery, et al., 1997 wurden 140 Army-Rekruten hinsichtlich einer trainingsinduzierten linksventrikulären Hypertrophie untersucht. Die Probanden nahmen

zehn Wochen lang an einem intensiven Kraft- und Ausdauertrainingsprogramm teil. Nach der Trainingsintervention zeigte sich, dass die Veränderungen der linksventrikulären Masse in Zusammenhang mit dem ACE I/D Genotyp stehen. Die Möglichkeit einer Vergrößerung der linksventrikulären Masse durch das Training stieg mit dem Auftreten des D-Allels und war daher bei Personen mit dem DD-Genotyp am höchsten und bei Personen mit dem II-Genotyp am geringsten. Auch Brull, et al., 2001 beobachteten in ihrer Studie die Veränderungen des linken Ventrikels vor und nach einem zehnwöchigen Trainingsprogramm bei 109 Army-Rekruten. Alle Probanden waren homozygote Merkmalsträger für den ACE I/D Polymorphismus, das heißt, dass in diese Studie nur Personen mit dem II-Genotyp oder dem DD-Genotyp miteinbezogen wurden. Nach dem Trainingsprogramm war die Vergrößerung des linken Ventrikels bei Personen mit dem II-Genotyp signifikant geringer als bei Personen mit dem DD-Genotyp. Das Auftreten des D-Allels ist demnach mit einer linksventrikulären Hypertrophie assoziiert. Bei der Studie von Myerson, et al., 2001 kam man zu ähnlichen Ergebnissen. Man untersuchte 141 homozygote Army-Rekruten hinsichtlich der Veränderungen ihrer linksventrikulären Masse vor und nach einem zehnwöchigen Trainingsprogramm. Zusätzlich zu der gesetzten Trainingsintervention wurden die Probanden in zwei Gruppen geteilt, wovon eine ACE-Hemmer und die andere nur ein Placebo erhielt. Es wurde beobachtet, dass der ACE I/D Genotyp mit einer trainingsinduzierten Hypertrophie des linken Ventrikels in Zusammenhang steht. Personen mit dem DD-Genotyp zeigten die höchsten Vergrößerungswerte. Der Einsatz von ACE-Hemmern hatte dabei keinen Effekt auf die Vergrößerung der linksventrikulären Masse der Probanden. Fatini, et al., 2000 untersuchten 28 Fußballer bezüglich ihrer linksventrikulären Masse vor und nach einer Trainingsdauer von sieben Monaten und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe. Vor dem Training war die linksventrikuläre Masse der Athleten signifikant größer als bei der Kontrollgruppe. Nach dem Training zeigten sich signifikante Unterschiede bei der linksventrikulären Masse im Vergleich zu den Werten vor dem Training. Dabei wurde festgestellt, dass der ACE-Genotyp eine trainingsinduzierte Vergrößerung des Herzens beeinflusst. Bei Personen mit dem DD- oder ID-Genotyp war im Vergleich zu Personen mit dem II-Genotyp eine stärkere prozentuale Vergrößerung zu beobachten. Die Veränderungen der linksventrikulären Masse stehen demnach in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten des D-Allels. In der Studie von Alves, et al., 2009 wurden 83 Polizei-Rekruten untersucht, die über einen Zeitraum von vier Monaten dreimal wöchentlich je 60 Minuten an einem Lauftraining teilnahmen. Vor der Trainingsintervention zeigten sich bezüglich der linksventrikulären Masse keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen. Durch das Training kam es zu einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären Masse, jedoch konnten keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Genotypgruppen festgestellt werden. Huang, et al., 2007 untersuchten die Veränderungen der linksventrikulären Masse von 281 Army-Rekruten vor und nach einem zwölfwöchigen Trainingsprogramm. In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen durch das Training und dem ACE I/D Polymorphismus nachgewiesen werden, wobei bei Personen mit dem DD-Genotyp die stärkste und bei Personen mit dem II-Genotyp die geringste Vergrößerung der linksventrikulären Masse festgestellt wurde.

6.2.2 Maximale Sauerstoffaufnahme

Sonna, et al., 2001 untersuchten in ihrer Studie 117 ProbandInnen. Die gesetzte Trainingsintervention dauerte acht Wochen und beinhaltete Krafttraining und aerobes Training. Die ProbandInnen trainierten pro Woche vier- bis sechsmal für jeweils eine bis eineinhalb Stunden. Nach dem Trainingsprogramm zeigte sich eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme, jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem ACE I/D Genotyp nachgewiesen werden. Iwanaga, et al., 2005 untersuchten 162 PatientInnen, die für drei Monate an einem kardialen Rehabilitationsprogramm teilnahmen, und kamen zu den gleichen Ergebnissen. Das Trainingsprogramm bestand aus Aerobic, Radfahren und flottem Gehen an vier bis fünf Tagen in der Woche zu jeweils 60 Minuten. Auch in dieser Studie konnten die ProbandInnen ihre maximale Sauerstoffaufnahme verbessern, allerdings unabhängig von ihrem ACE I/D Genotyp. In der Studie von Woods, et al., 2002 wurden 58 Army-Rekruten mit dem II- oder dem DD-Genotyp getestet. Zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme wurde ein Fahrradergometertest vor und nach einem elfwöchigen aeroben Training durchgeführt. Der direkte Einfluss des ACE I/D Polymorphismus auf eine verbesserte maximale Sauerstoffaufnahme konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Rankinen, et al., 2000 untersuchten 724 Personen aus der HERITAGE Family Study hinsichtlich der Genotypverteilung und den Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme nach einem zwanzigwöchigen Ausdauertraining. Die ProbandInnen trainierten dabei dreimal wöchentlich an einem Fahrradergometer. Die Trainingswirkung war bei allen Gruppen ähnlich und die maximale Sauerstoffaufnahme stieg in allen Genotypgruppen. Personen mit dem DD-Genotyp zeigten die größten Steigerungen, diese waren jedoch nicht signifikant. Frederiksen, et al., 2003 verglichen die VO₂max-Werte von 50 Test- und 63 Kontrollpersonen aus drei verschiedenen Trainingsstudien. Die ProbandInnen waren alle in einem Alter zwischen 65 und 85 und trainierten im Rahmen der Trainingsintervention ein- bis zweimal wöchentlich für insgesamt acht Monate. Zu den Inhalten dieses Trainings zählten Rhythmik, Aerobic, Kraft-, Kraftausdauer-, Reaktions-, Beweglichkeits- und Gleichgewichtstraining. Auch in

dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem ACE I/D Genotyp gefunden werden. In der Studie von Hagberg, et al., 1999 wurden als Probanden achtzehn Männer mit Hypertonie und Adipositas herangezogen, die neun Monate lang dreimal wöchentlich an einem aeroben Trainingsprogramm teilnahmen. Zu Beginn fand man ähnliche $VO_2\text{max}$ -Werte in den Genotypgruppen, wobei Personen mit dem II- und ID-Genotyp zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Durch das Training konnten die Probanden eine signifikante Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme erzielen, jedoch stand diese Verbesserung in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem ACE I/D Genotyp. Die Polizei-Rekruten in der Studie von Alves, et al., 2009 wurden auch hinsichtlich ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme getestet. Die Probanden konnten durch die gesetzte Trainingsintervention ihre maximale Sauerstoffaufnahme verbessern, aber auch bei dieser Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen festgestellt werden. Ostergard, et al., 2005 verglichen die $VO_2\text{max}$ -Werte von 29 ProbandInnen vor und nach einem zehnwöchigen Fahrradergometertraining. Die Testpersonen und auch eine Kontrollgruppe trainierten dreimal wöchentlich jeweils 45 Minuten. Beide Gruppen konnten ihre maximale Sauerstoffaufnahme durch das Training signifikant verbessern, jedoch besteht auch nach dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und dem jeweiligen ACE I/D Genotyp. Personen mit dem ID- oder DD-Genotyp wurden bei dieser Untersuchung zu einer Genotypgruppe zusammengefasst. Nach Defoor, et al., 2006 besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Genotyp und den Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme durch eine gesetzte Trainingsintervention. Dabei nahmen 688 PatientInnen dreimal wöchentlich und über einen Zeitraum von drei Monaten an einem kardialen Rehabilitationprogramm teil. In dieser Studie zeigten sich vor der Trainingsintervention keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen, aber die Veränderungen durch das Training waren für ProbandInnen mit dem II-Genotyp signifikant am höchsten.

6.2.3 Blutdruck

In der Studie von Zhang, et al., 2002 wurden 64 ProbandInnen mit einer schon aufgetretenen milden bis mittleren essentiellen Hypertonie getestet. Dabei untersuchte man mögliche Blutdruckveränderungen nach einem zehnwöchigen Fahrradergometertraining, das dreimal wöchentlich je 60 Minuten durchgeführt wurde. Nach der Trainingsintervention zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen. Personen mit dem II- oder ID-Genotyp konnten ihre Blutdruckwerte durch das Training signifikant senken, Personen mit dem DD-Genotyp hingegen nicht.

Montgomery, et al., 1997 testeten den Blutdruck von 140 Army-Rekruten vor und nach einem zehnwöchigen intensiven Kraft- und Ausdauertraining. Es zeigten sich sowohl vor als auch nach dem Trainingsprogramm keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen. Myerson, et al., 2001 untersuchten 141 homozygote Army-Rekruten hinsichtlich der Veränderungen der Blutdruckwerte vor und nach einem zehnwöchigen Trainingsprogramm. In dieser Studie konnte man ebenso keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die Blutdruckwerte waren sowohl vor als auch nach dem Trainingsprogramm in allen Genotypgruppen ähnlich. Rankinen, et al., 2000 untersuchten in ihrer Studie auch den Blutdruck der ProbandInnen aus der HERITAGE Family Study. Für diese Untersuchung wurden die Werte von 476 ProbandInnen, die an dem zwanzigwöchigen Ausdauertraining teilnahmen, verglichen. Man kam zu dem Ergebnis, dass das Trainingsprogramm keinen Effekt auf den Blutdruck in Ruhe hat und mögliche Veränderungen nicht mit dem ACE I/D Genotyp assoziiert sind. Die in der Studie von Hagberg, et al., 1999 untersuchten achtzehn Probanden hatten zu Beginn der Trainingsintervention keine unterschiedlichen Blutdruckwerte zwischen den Genotypgruppen. Durch das Training konnten Personen mit dem II- oder ID-Genotyp, die in dieser Studie zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, den systolischen und den diastolischen Blutdruck signifikant senken. Personen mit dem DD-Genotyp konnten nur den systolischen Blutdruck senken. Allgemein wurde festgestellt, dass die Senkung des Blutdrucks bei Probanden mit dem II- oder ID-Genotyp signifikant stärker war, als bei Personen mit dem DD-Genotyp. Die Veränderungen des Blutdrucks durch ein Trainingsprogramm wurden auch in der Studie von Kim, 2009 untersucht. Dabei nahmen 68 Frauen an einem zwölfwöchigen Training, das zwei- bis dreimal wöchentliches Krafttraining und Walking beinhaltete, teil. Probandinnen mit dem II-Genotyp konnten zwar den diastolischen Blutdruck durch das Training signifikant stärker reduzieren als Probandinnen mit dem DD-Genotyp, für den systolischen Blutdruck zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen. Im Allgemeinen konnte man in dieser Studie keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen des Blutdrucks durch das Trainingsprogramm zwischen den Genotypgruppen feststellen.

7 Diskussion

Aus der Literaturrecherche für diesen systematischen Review gehen 43 Studien hervor, die alle Einschlusskriterien erfüllen. Diese Studien unterscheiden sich jedoch zum Teil in der Art ihrer Durchführung und liefern auch verschiedene Ergebnisse, was eine allgemeine Aussage über die Resultate für die einzelnen untersuchten Parameter in diesem systematischen Review nicht möglich macht. Aus diesem Grund sollen die Ergebnisse der analysierten Studien nun so zusammengefasst werden, dass sie, soweit es die Qualität und die Art der Studien zulassen, möglichst vergleichbar sind und sich dadurch eventuell präzisere Schlussfolgerungen anstellen lassen.

Die eingeschlossenen Studien setzen sich aus 26 Kohortenstudien und 17 Interventionsstudien zusammen. Abgesehen von der getrennten Auswertung in Kapitel 6 liegen insgesamt, für alle eingeschlossenen Studien, unterschiedlich viele Ergebnisse für die einzelnen Untersuchungsparameter vor.

Mögliche Unterschiede in der ACE I/D Genotypverteilung wurden in neunzehn Studien getestet, wobei aus acht davon signifikante Unterschiede hervorgehen und man in drei Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede finden konnte. In den restlichen acht Studien zeigten sich sowohl positive als auch negative Ergebnisse bezüglich der Prüfung des Unterschieds in der Genotypverteilung, was auf eine genauere Unterteilung der Versuchsgruppen zurückzuführen ist.

Die linksventrikuläre Hypertrophie wurde insgesamt in dreizehn Studien untersucht. Für diesen Untersuchungsparameter wurde in neun Studien ein Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus gefunden und in vier Studien konnte man diesbezüglich keinen Zusammenhang feststellen.

Über den Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der maximalen Sauerstoffaufnahme wurden ebenfalls dreizehn Studien inkludiert. Davon zeigen drei Studien, dass ein signifikanter Zusammenhang besteht. In den restlichen zehn Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Weitere sieben Studien prüften den Zusammenhang mit dem Blutdruck, wobei dieser in nur zwei Studien bestätigt werden konnte. Bei fünf Untersuchungen kam man zu dem Ergebnis, dass zwischen dem Blutdruck und dem ACE I/D Polymorphismus kein signifikanter Zusammenhang besteht.

Aufgrund dieser zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse soll nun eine genauere Betrachtung der einzelnen Studien erfolgen, um mögliche Gründe dafür benennen zu können. Dafür werden zunächst die Unterschiede in der Studiendurchführung für alle

eingeschlossenen Studien allgemein beschrieben, bevor auf die detaillierten Ergebnisse für die einzelnen Untersuchungsparameter in diesem Review eingegangen werden kann. Im Anschluss daran werden Gemeinsamkeiten bei der Durchführung der Studien gesucht, um dadurch die Ergebnisse, getrennt nach den einzelnen Untersuchungsparametern, besser zu veranschaulichen.

In Studien, in denen AthletInnen die Versuchsgruppe darstellen, findet man zum Teil eine unterschiedliche Zusammensetzung der jeweils ausgeübten Sportdisziplinen. In einigen Studien sind alle untersuchten AthletInnen aus der gleichen Sportdisziplin, wie zum Beispiel Rudern, Schwimmen, Triathlon, Laufen oder Fußball. Diese sind teilweise noch zusätzlich in unterschiedliche Wettkampfdistanzen unterteilt. In anderen Studien wiederum wurden verschiedene Disziplinen zu einer Gruppe zusammengefasst. Die AthletInnen wurden in diesen Studien meistens allgemein als AusdauerathletInnen bezeichnet, obwohl sie zum Teil sehr unterschiedliche Sportarten ausüben. Beispielsweise werden in der Studie von Taylor, et al., 1999 AthletInnen aus den Sportarten Hockey, Radfahren, Schifahren, Leichtathletik, Schwimmen, Rudern und Turnen allgemein zu AusdauerathletInnen zusammengefasst. In der Studie von Alvarez, et al., 2000 werden Handballspieler gemeinsam mit Radfahrern und Langstreckenläufern untersucht und Diet, et al., 2001 fassten Athleten aus den Disziplinen Schwimmen, Radfahren, Triathlon, Lang- und Mittelstreckenlauf, Fußball, Tennis und Eishockey zu einer Gruppe zusammen. Dies sind nur Beispiele, die darauf hinweisen sollen, dass auf diese Unterschiede bei der Interpretation der Ergebnisse geachtet werden sollte. Die ProbandInnen in den Kontrollgruppen für diese Studien werden einheitlich als sportlich inaktiv und gesund beschrieben.

In Studien, die ohne eine AthletInnengruppe durchgeführt wurden, unterscheiden sich die ProbandInnen dadurch, dass sie entweder Army-RekrutInnen, PatientInnen mit einem bestimmten Krankheitsbild oder gesunde inaktive Personen sind. Jedoch werden die unterschiedlichen Versuchspersonen innerhalb dieser Studien nicht zu Gruppen zusammengefasst, sondern unterscheiden sich nur zwischen den einzelnen Studien.

Die Anzahl der ProbandInnen in allen eingeschlossenen Studien variiert insgesamt von nur 18 bis hin zu 724 Personen. Der Großteil dieser Studien lässt sich jedoch bezüglich der einzelnen Parameter und den dafür getesteten ProbandInnen vergleichen. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse sollte die Anzahl der ProbandInnen dennoch nicht außer Acht gelassen werden.

Auch bezüglich der Herkunft aller Versuchspersonen liegen teilweise Unterschiede vor. Wie aus den Tabellen in Kapitel 6 hervorgeht, wurden in zwanzig Studien ausschließlich

Personen kaukasischer Herkunft und in vier Studien Personen unterschiedlicher Herkunft getestet. In sieben Studien ist die Herkunft der Testpersonen nicht angegeben und in weiteren zehn Studien ist nur das jeweilige Land, in dem die Studie durchgeführt wurde beziehungsweise aus dem die ProbandInnen stammen, angeführt. In den meisten Untersuchungen wird die jeweilige Herkunft der Testpersonen bei der Darstellung der Ergebnisse nicht thematisiert. Von den Studien, bei denen ProbandInnen unterschiedlicher Herkunft getestet wurden, liefern nur drei Studien auch getrennte Ergebnisse dafür (Collins, et al., 2004; Myerson, et al., 1999; Tsianos, et al., 2004). Um die Herkunft der ProbandInnen in die Analyse der Ergebnisse miteinzubeziehen, ist die alleinige Angabe eines bestimmten Landes nicht ausreichend, da dadurch keine Aussage über die tatsächliche Abstammung einer Person, unabhängig von dem Land, in dem die Person lebt, getätigt werden kann. Im Allgemeinen ist anzunehmen, dass die eingeschlossenen Studien nicht genügend Informationen über die Herkunft der ProbandInnen beziehungsweise über genauere Ergebnisse dazu liefern, um den Einfluss der jeweiligen Herkunft auf die Ergebnisse der Studien zu beurteilen.

Wie bereits erwähnt, variiert die Dauer der gesetzten Interventionen in den eingeschlossenen Interventionsstudien von acht Wochen bis zu neun Monaten. Zusätzlich gibt es auch Unterschiede bezüglich der Inhalte der einzelnen Trainingsinterventionen. Im Rahmen mancher Studien wurde ein reines Ausdauertraining durchgeführt, in anderen Studien wiederum, beinhaltete das jeweilige Trainingsprogramm sowohl Kraft- als auch Ausdauerkomponenten (siehe Tabelle 6). Außerdem sind die Inhalte der Interventionen zum Teil nicht genau beschrieben. Alleinige Angaben über die Dauer einer gesetzten Trainingsintervention, ohne einer Beschreibung deren genauer Inhalte, erschweren den Vergleich der Ergebnisse dieser Studien. Um zusätzliche Informationen über die Trainingsinterventionen zu erhalten, wurden, wenn nötig, auch die angegebenen Referenzen in diesen Studien, wenn sie mit dem gleichen Studiendesign durchgeführt wurden, durchsucht. In den Studien wurde zum Teil auch auf bereits zuvor durchgeführte Untersuchungen verwiesen, jedoch konnten auch dadurch keine detaillierten Beschreibungen der gesetzten Interventionen ausfindig gemacht werden.

Aufgrund der genannten Unterschiede, soll der Vergleich der Studien und der Ergebnisse für die einzelnen Untersuchungsparameter unter Berücksichtigung der verschiedenen Studiendesigns erfolgen.

Alle Studien, in denen Unterschiede in der Genotypverteilung getestet wurden, sind Kohortenstudien. Daher wurde in diesen Studien auch immer zumindest eine Gruppe von AthletInnen untersucht. Auffallend dabei ist, dass in den Studien, die sowohl statistisch positive als auch negative Ergebnisse für die Unterschiedsprüfung zeigen, die AthletInnen

in mehrere Gruppen unterteilt wurden und dafür auch vergleichsweise viele ProbandInnen untersucht wurden. Unabhängig von den Kontrollgruppen, fand diese Unterteilung basierend auf verschiedenen Distanzen, Sportdisziplinen und Leistungsniveaus statt. In diesen Studien konnte man nur aufgrund dieser Unterteilung signifikante Unterschiede nachweisen. Beispielsweise wurden die Versuchspersonen in den Studien von Collins, et al., 2004; Costa, et al., 2009; Nazarov, et al., 2001; Scanavini, et al., 2002 und Woods, et al., 2001 je nach ihrem Leistungsniveau unterteilt. Für die jeweils leistungsstärksten ProbandInnen konnten dadurch signifikante Unterschiede in der Genotypverteilung festgestellt werden, auch wenn zwischen allen AthletInnen und der Kontrollgruppe keine Unterschiede vorlagen. In den Studien von Costa, et al., 2009; Nazarov, et al., 2001 und Woods, et al., 2001 wurde dadurch ein vermehrtes Vorkommen des D-Allels bei AthletInnen kürzerer Distanzen festgestellt. Scanavini, et al., 2002 kamen zu ähnlichen Ergebnissen, jedoch wurden die Unterschiede nicht auf verschiedene Distanzen, sondern auf die zusätzliche Unterteilung in aerobe und anaerobe Sportarten bezogen. Hier zeigte sich nur beim Vergleich der besten 52 AthletInnen, dass der II-Genotyp bei ProbandInnen aerober Sportarten häufiger vertreten ist als bei anaeroben Sportarten. Collins, et al., 2004 unterteilten die getesteten Triathleten einerseits nach der benötigten Zeit für bestrittene Wettkämpfe, andererseits nach der Nationalität der AthletInnen. Dadurch zeigte sich ein linearer Trend der Allelverteilung bei jenen Triathleten, die in Südafrika geboren wurden. Demnach ist das I-Allel bei den hundert schnellsten Athleten im Vergleich zu den hundert langsamsten und der Kontrollgruppe am häufigsten vertreten. Hier ist jedoch anzumerken, dass eine Unterteilung nach dem Land, in dem die Probanden geboren wurden, für die Untersuchung des genetischen Einflusses nicht relevant ist, da dadurch keine Unterscheidung bezüglich der Abstammung der Athleten gemacht werden kann.

In den Studien von Amir, et al., 2007; Hruskovicova, et al., 2006 und Oh, 2007 konnten aufgrund der zusätzlichen Unterteilung nach Wettkampfdistanzen oder –disziplinen signifikante Unterschiede festgestellt werden. Amir, et al., 2007 stellten ein signifikant häufigeres Vorkommen des D-Allels und des DD-Genotyps bei MarathonläuferInnen als bei SprinterInnen und der Kontrollgruppe fest. Werden die MarathonläuferInnen und die SprinterInnen zu einer Gruppe zusammengefasst, ergeben sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede. Das häufigere Auftreten des D-Allels in der Gruppe der MarathonläuferInnen stellt jedoch einen Widerspruch zu anderen Studien dar, in denen das D-Allel, wie bereits erwähnt, eher mit kürzeren Distanzen beziehungsweise anaeroben Sportarten assoziiert wurde (siehe Tabelle 5). Im Gegensatz dazu, zeigt auch die Studie von Hruskovicova, et al., 2006 ein vermehrtes Vorkommen des II-Genotyps bei

MarathonläuferInnen. Nach der Unterteilung in verschiedene Sportdisziplinen zeigt die Studie von Oh, 2007 ebenso, dass der II-Genotyp bei Langstreckenläufern am häufigsten vorkommt.

Vergleicht man die Studien, die bezüglich der Unterschiede in der Genotypverteilung nur positive oder nur negative Ergebnisse liefern, fällt auf, dass bei Studien, die keine signifikanten Unterschiede nachweisen, auch keine weitere Unterteilung der ProbandInnen stattgefunden hat (Hagberg, et al., 1998; Rankinen, Wolfarth, et al., 2000; Taylor, et al., 1999). Diese zählen zu jenen Studien, bei denen die AthletInnen vieler verschiedener Sportdisziplinen beziehungsweise ProbandInnen mit unterschiedlichen Aktivitätslevels untersucht wurden. Studien, aus denen signifikante Unterschiede in der Genotypverteilung hervorgehen, scheinen in den meisten Fällen so durchgeführt worden zu sein, dass eine weitere Unterteilung nicht notwendig war. Die AthletInnen in diesen Studien kommen entweder aus der gleichen Sportdisziplin oder nur aus wenigen verschiedenen Disziplinen. In den Studien von Myerson, et al., 1999 und Tsianos, et al., 2004 wurden die AthletInnen für die Auswertung der Ergebnisse nochmal unterteilt, da sie für unterschiedliche Distanzen trainierten. Diese beiden Untersuchungen bestätigen ebenso das häufigere Vorkommen des D-Allels bei AthletInnen kürzerer Distanzen beziehungsweise des I-Allels bei AthletInnen längerer Distanzen. Die Unterschiede sind in diesen beiden Studien auch für kaukasische AthletInnen alleine signifikant. Eine vermehrte Häufigkeit des I-Allels bei Athleten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigt auch die Studie von Alvarez, et al., 2000. Bei dieser Untersuchung wurden die getesteten Athleten für die Interpretation der Ergebnisse jedoch nicht aufgeteilt, obwohl in dieser Versuchsgruppe Langstreckenläufer, Radfahrer und Handballspieler zusammengefasst waren. Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie von Turgut, et al. 2004, in der Mittelstreckenläufer, Basketball-, Handball- und Fußballspieler gemeinsam untersucht wurden. Die von Dekany, et al. 2006 durchgeführte Studie zeigt auch signifikante Unterschiede für die Genotypverteilung. Diese Untersuchung lässt sich jedoch nur schwer mit anderen vergleichen, da Athleten aus mehreren verschiedenen Sportdisziplinen getestet wurden und diese noch zusätzlich, gemeinsam mit der Kontrollgruppe, in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Diese Unterteilung fand basierend auf der zuvor gemessenen ventilatorischen Leistung der Probanden statt. Außerdem wurden in dieser Studie vergleichsweise wenige Probanden untersucht, die noch dazu zum Teil Sportdisziplinen ausübten, die in anderen Studien nicht vorkommen, wie zum Beispiel Fechten oder Wasserball.

In sieben Kohortenstudien und sechs Interventionsstudien untersuchte man in verschiedenen Versuchsgruppen die Unterschiede oder Veränderungen der

linksventrikulären Masse beziehungsweise das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Den Einschlusskriterien zufolge wurden dafür in den Kohortenstudien AthletInnen getestet, die in drei Studien zusätzlich mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden (Kasikcioglu, et al., 2004; Rizzo, et al., 2003; Tanriverdi, et al., 2005). In manchen dieser Studien wurden AthletInnen aus verschiedenen Sportdisziplinen wieder zu einer Gruppe zusammengefasst (Diet, et al., 2001; Hernandez, et al., 2003; Karjalainen, et al., 1999; Tanriverdi, et al., 2005). Nagashima, et al., 2000 testeten ausschließlich Ultramarathonläufer, Rizzo, et al., 2003 Fußballer und in der Studie von Kasikcioglu, et al., 2004 wurden Ringer, also Kraftsportathleten, untersucht.

Bei den Interventionsstudien über die linksventrikuläre Hypertrophie wurden in einer Studie auch ausschließlich Fußballer untersucht (Fatini, et al., 2000) und in allen anderen Army- oder Polizeirekruten (Alves, et al., 2009; Brull, et al., 2001; Huang, et al., 2007; Montgomery, et al., 1997; S. G. Myerson, et al., 2001). Studien, in denen Rekruten getestet wurden, scheinen gut vergleichbar zu sein, da anzunehmen ist, dass bei diesen Probanden die umweltbedingten Einflussfaktoren möglichst ähnlich und konstant sind. Diese Untersuchungen wurden auch mit einer annähernd gleichen Anzahl an Probanden durchgeführt.

Beim Vergleich der Interventionsstudien, an denen ausschließlich Rekruten teilgenommen haben, fällt auf, dass die Studie von Alves, et al., 2009 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen bezüglich der linksventrikulären Masse vor und nach der Trainingsintervention zeigt. In den anderen Studien liegen jedoch einheitlich signifikante Ergebnisse vor, die zeigen, dass der ACE I/D Genotyp in signifikantem Zusammenhang mit den Veränderungen der linksventrikulären Masse und der Entstehung einer trainingsinduzierten linksventrikulären Hypertrophie steht (Brull, et al., 2001; Huang, et al., 2007; Montgomery, et al., 1997; S. G. Myerson, et al., 2001). Personen mit dem DD-Genotyp konnten in diesen Studien die größten Veränderungen der linksventrikulären Masse durch das Training erzielen. Das Auftreten des D-Allels wird demnach mit diesen Veränderungen assoziiert und begünstigt die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie. Die gesetzten Trainingsinterventionen in diesen Studien fanden alle über einen Zeitraum von zehn bis zwölf Wochen statt, jedoch gibt es keine Angaben über deren genaue Inhalte. Man könnte annehmen, dass diese Trainingsprogramme im Rahmen der Rekrutenausbildung stattgefunden haben und sich daher bezüglich ihrer Inhalte ähnlich sind.

Vergleicht man beispielsweise jene beiden Studien, in denen Fußballer als Probanden herangezogen wurden, so findet man gegensätzliche Ergebnisse. Nach Fatini, et al. 2000 konnten bei den getesteten Athleten Veränderungen der linksventrikuläre Masse durch

das Training erzielt werden und eine trainingsinduzierte Vergrößerung des Herzens wird durch den ACE I/D Genotyp beeinflusst. Diese Veränderungen stehen auch in dieser Studie in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten des D-Allels. Athleten mit dem DD-Genotyp zeigten demnach die stärksten Veränderungen der linksventrikulären Masse durch das Training. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass die Studie von Fatini, et al., 2000 die einzige unter den eingeschlossenen Interventionsstudien ist, die mit einer Gruppe von Athleten durchgeführt wurde. Da auch in dieser Studie keine detaillierte Beschreibung der Trainingsintervention vorliegt, ist anzunehmen, dass dafür kein eigenes Trainingsprogramm erstellt wurde, sondern, dass es sich in diesem Fall um das reguläre Fußballtraining der Athleten handelt und nur ein Untersuchungszeitraum von sieben Monaten festgelegt wurde.

Rizzo, et al., 2003 hingegen konnten den Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und einer trainingsinduzierten Herzhypertrophie nicht bestätigen. In dieser Studie wurde aber darauf hingewiesen, dass ein signifikanter Zusammenhang nur für das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie, jedoch nicht für das Auftreten, besteht. Dieser Aspekt wird bei anderen Untersuchungen nicht erwähnt, aber es stellt sich dadurch die Frage, wodurch das tatsächliche Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie in den verschiedenen Studien definiert wird. Dies ist in den analysierten Studien nicht spezifiziert und es bleibt unklar, ob dafür beispielsweise Grenzwerte bestimmt wurden, ab deren Überschreitung man von dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie ausgeht. Die Orientierung an den Veränderungen der linksventrikulären Masse, also dem Vergleich der Werte vor und nach einer Trainingsintervention beziehungsweise zwischen Athleten und einer Kontrollgruppe scheint diesbezüglich ohnehin sinnvoller zu sein. Dadurch lassen sich auch die einzelnen Studien, unabhängig von der Art ihrer Durchführung, besser miteinander vergleichen.

Bei den Kohortenstudien, die mit AthletInnen verschiedener Disziplinen durchgeführt wurden, fällt auf, dass diese unterschiedliche Ergebnisse aufweisen. Zwei dieser Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DD-Genotyp beziehungsweise dem Auftreten des D-Allels und der Entwicklung einer trainingsinduzierten Herzhypertrophie (Hernandez, et al., 2003; Tanriverdi, et al., 2005). In zwei weiteren Studien hingegen, wird dieser Zusammenhang nicht bestätigt (Diet, et al., 2001; Karjalainen, et al., 1999).

Diese Unterschiede lassen sich jedoch nicht darauf zurückführen, dass die untersuchten AthletInnen verschiedene Sportdisziplinen ausüben und dennoch zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Hernandez, et al., 2003 untersuchten Athleten aus den Disziplinen Lang- und Mittelstreckenlauf, Schwimmen, Radfahren und Triathlon. Die

Athleten in der Studie von Diet, et al. 2001 übten die gleichen Sportdisziplinen aus, aber zusätzlich dazu waren in dieser Versuchsgruppe auch Fußball-, Tennis- und Eishockeyspieler. Die Erweiterung um diese Disziplinen scheint jedoch nicht für die gegensätzlichen Ergebnisse in diesen beiden Studien verantwortlich zu sein. Diese Annahme ergibt sich zum Beispiel aus den Ergebnissen der Studie von Tanriverdi, et al. 2005, in der sich die untersuchten AusdauerathletInnen aus MittelstreckenläuferInnen und FußballspielerInnen zusammensetzten. Karjalainen, et al. 1999 testeten AthletInnen aus den Disziplinen Langstreckenlauf, Orientierungslauf, Langlaufen und Triathlon. Diese Sportdisziplinen sind denen in der Studie von Hernandez, et al. 2003 sehr ähnlich, aber dennoch liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Die Anzahl der ProbandInnen, die in diesen Studien annähernd gleich ist, scheint auch kein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse zu sein.

Studien, in denen ausschließlich AthletInnen einer Sportdisziplin getestet wurden, zeigen großteils einen signifikanten Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Masse und dem ACE I/D Genotyp. Dabei wurden zum einen Ultramarathonläufer (Nagashima, et al., 2000) und zum anderen Ringer (Kasikcioglu, et al., 2004) untersucht. In beiden Studien hatten Athleten mit dem DD-Genotyp eine größere linksventrikuläre Masse als Athleten mit dem II-Genotyp. Hier ist allerdings anzumerken, dass die Untersuchung von Kasikcioglu, et al., 2004 die einzige ist, die mit reinen Kraftsportathleten durchgeführt wurde und sich daher auf eine konzentrische Herzhypertrophie bezieht. Von den zwei Studien, in denen ausschließlich Fußballspieler untersucht wurden, geht, wie bereits erwähnt, ein statistisch positives und ein statistisch negatives Ergebnis für den Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Genotyp und der linksventrikulären Masse hervor (Fatini, et al., 2000; Rizzo, et al., 2003).

Der Einfluss des ACE I/D Polymorphismus auf die maximale Sauerstoffaufnahme wurde insgesamt in vier Kohortenstudien und neun Interventionsstudien untersucht. In einer Kohortenstudie wurden Athleten aus den Disziplinen Langlaufen, Biathlon, nordische Kombination, Radfahren, Lang- und Mittelstreckenlauf gemeinsam untersucht (Rankinen, Wolfarth, et al., 2000) und in einer anderen aus den Disziplinen Langstreckenlauf, Basketball, Fußball, Baseball, Turnen, Volleyball, Judo und Eishockey (Oh, 2007). Im Rahmen einer weiteren Studie wurden Läuferinnen mit sportlich aktiven und auch nicht aktiven Frauen verglichen (Hagberg, et al., 1998). Außerdem wurden die bereits zuvor beschriebenen Ringer, also Kraftsportathleten, ebenfalls hinsichtlich ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme untersucht (Kasikcioglu, et al., 2004).

Für die Interventionsstudien wurden auch unterschiedliche ProbandInnen getestet. In drei Studien untersuchte man wieder ausschließlich RekrutInnen (Alves, et al., 2009; Sonna,

et al., 2001; D. R. Woods, et al., 2002), in drei anderen wurden gesunde inaktive Personen getestet (Frederiksen, et al., 2003; Ostergard, et al., 2005; Rankinen, Perusse, et al., 2000) und in drei weiteren Studien untersuchte man ProbandInnen mit einer bereits manifestierten Krankheit. Dabei handelt es sich entweder um PatientInnen nach einem akuten Myokardinfarkt (Iwanaga, et al., 2005), mit koronarer Herzkrankheit (Defoor, et al., 2006) oder mit Hypertonie und Adipositas (Hagberg, et al., 1999).

Die Kohortenstudien, in denen die maximale Sauerstoffaufnahme ein primärer Untersuchungsparameter war, zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus bei Athleten verschiedener Sportdisziplinen (Oh, 2007; Rankinen, Wolfarth, et al., 2000). Bei Ringern und Läuferinnen hingegen wurden höhere $VO_2\text{max}$ -Werte mit dem Auftreten des I-Allels assoziiert. Dieser Zusammenhang besteht auch für die jeweiligen Kontrollgruppen, wobei diese vergleichsweise eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme hatten (Hagberg, et al., 1998; Kasikcioglu, et al., 2004). Hier ist anzumerken, dass jene Untersuchungen, aus denen keine signifikanten Zusammenhänge hervorgehen, mit einer größeren Anzahl an ProbandInnen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der Studien mit RekrutInnen oder gesunden sportlich inaktiven Personen als ProbandInnen sind für die maximale Sauerstoffaufnahme einheitlich. Durch die gesetzten Trainingsinterventionen konnte die maximale Sauerstoffaufnahme in nahezu allen Versuchsgruppen gesteigert werden, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen festgestellt werden. Diese Veränderungen sind demnach unabhängig von dem ACE I/D Genotyp (Alves, et al., 2009; Frederiksen, et al., 2003; Ostergard, et al., 2005; Rankinen, Perusse, et al., 2000; Sonna, et al., 2001; D. R. Woods, et al., 2002). Sowohl die Anzahl der Testpersonen als auch die Dauer der Trainingsinterventionen und deren Inhalte sind in diesen Studien jedoch unterschiedlich (siehe Tabelle 6). Außerdem ist hier auch noch anzumerken, dass in einer dieser Studien Personen mit dem DD-Genotyp die größten Steigerungen der $VO_2\text{max}$ -Werte zeigten. Dieser Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant, aber dennoch ist dies, unter der Annahme, dass das I-Allel mit einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit assoziiert ist, ein kontroverses Ergebnis (Rankinen, Perusse, et al., 2000).

Signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen und den jeweiligen Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme konnten auch in zwei Studien, die mit PatientInnen durchgeführt wurden, nicht festgestellt werden (Hagberg, et al., 1999; Iwanaga, et al., 2005). In einer weiteren Studie hingegen, an der PatientInnen mit koronarer Herzerkrankung teilnahmen, waren die Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme durch das Training bei Personen mit dem II-Genotyp signifikant am höchsten (Defoor, et al., 2006). In dieser Studie wurden 688 PatientInnen getestet,

wohingegen die anderen beiden Untersuchungen einerseits mit 18 Probanden mit Hypertonie und Adipositas und andererseits mit 162 PatientInnen nach einem akuten Myokardinfarkt durchgeführt wurden.

Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme liegen also insgesamt nur drei Studien vor, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus nachweisen (Defoor, et al., 2006; Hagberg, et al., 1998; Kasikcioglu, et al., 2004). Als ProbandInnen wurden in diesen Studien entweder PatientInnen mit koronarer Herzerkrankung, Läuferinnen oder Ringer untersucht, wodurch Gründe für die ähnlichen Ergebnisse unklar bleiben.

Die Blutdruckwerte verschiedener Versuchsgruppen wurden in einer Kohortenstudie und sechs Interventionsstudien gemessen. Die getesteten Athleten übten verschiedene Sportdisziplinen aus und wurden auch schon bezüglich ihrer Genotypverteilung und VO₂max-Werte untersucht und daher bereits zuvor beschrieben (Oh, 2007). Da dies die einzige Kohortenstudie ist, in der Ergebnisse über den Blutdruck vorliegen, ist der Vergleich mit anderen AthletInnen beziehungsweise Sportdisziplinen nicht möglich. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Genotyp und den Blutdruckwerten der Athleten konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Für die Interventionsstudien wurden auch hier unterschiedliche ProbandInnen herangezogen. In zwei dieser Studien testete man ausschließlich RekrutInnen (Montgomery, et al., 1997; S. G. Myerson, et al., 2001), in zwei anderen wurden gesunde und sportlich inaktive Personen untersucht (Kim, 2009; Rankinen, Gagnon, et al., 2000) und in zwei weiteren PatientInnen mit einer bereits manifestierten Krankheit (Hagberg, et al., 1999; Zhang, et al., 2002). Die Studien, bei denen RekrutInnen oder gesunde ProbandInnen untersucht wurden, zeigen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und den unterschiedlichen Blutdruckwerten vor und nach der Trainingsintervention. Nur aus jenen Studien, die mit einer Gruppe von PatientInnen durchgeführt wurden, gehen signifikante Ergebnisse hervor.

Insgesamt bestätigen also nur zwei Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und dem Blutdruck (Hagberg, et al., 1999; Zhang, et al., 2002). In beiden Studien konnten Personen mit dem II- oder ID-Genotyp den Blutdruck durch die Trainingsintervention signifikant deutlicher senken als Personen mit dem DD-Genotyp. Durch die unterschiedliche Studiendurchführung lassen sich jedoch keine Gemeinsamkeiten finden, die die Ergebnisse in diesen Studien erklären.

Allgemein lassen sich für alle eingeschlossenen Studien keine eindeutigen Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse definieren. Die Inhalte der gesetzten Interventionen

oder die Selektion der ProbandInnen sind zwar oft verschieden, jedoch liefern jene Studien mit gleichem Studiendesign nicht zwangsläufig auch gleiche Ergebnisse. Daher ist nicht klar, ob beispielsweise eine unterschiedliche Anzahl an ProbandInnen für gegensätzliche Ergebnisse verantwortlich ist.

Aus den Studien, in denen ausschließlich RekrutInnen getestet wurden, gehen weitgehend einheitliche Ergebnisse hervor. Nur eine Studie zeigt ein gegensätzliches Ergebnis zu den anderen bezüglich der linksventrikulären Masse (Alves, et al., 2009). Daher erscheint es naheliegend, dass die Selektion einer möglichst einheitlichen Versuchsgruppe für die Interpretation der Ergebnisse von Vorteil ist. Um den genetischen Einfluss auf einen bestimmten Parameter zu beurteilen, sollte demnach auf ähnliche und konstante Umweltfaktoren geachtet werden.

Weitgehendst einig ist man sich in den analysierten Studien auch darüber, dass das D-Allel eher mit kürzeren Distanzen beziehungsweise anaeroben Sportarten und das I-Allel eher mit längeren Distanzen beziehungsweise aeroben Sportarten assoziiert ist (Costa, et al., 2009; S. Myerson, et al., 1999; Nazarov, et al., 2001; Scanavini, et al., 2002; Tsianos, et al., 2004; D. Woods, et al., 2001). Nur eine Studie zeigt ein kontroverses Ergebnis dazu (Amir, et al., 2007). Dadurch kann angenommen werden, dass das D-Allel eher mit Sprint- und Kraftsportarten und das I-Allel eher mit einer verbesserten Ausdauerleistungsfähigkeit assoziiert ist, wie auch zuvor in anderen Reviews schon beschrieben wurde (Jones & Woods, 2003; Thompson & Binder-Macleod, 2006).

Deshalb sind Studien, in denen AthletInnen aus unterschiedlichen Sportdisziplinen untersucht wurden oder keine genaue Beschreibung der Trainingsintervention vorliegt, zu kritisieren. Betrachtet man die einzelnen Disziplinen der untersuchten AthletInnen, die in unterschiedlichen Belastungsbereichen trainieren, stellt sich die Frage, ob dadurch eine präzise Aussage über die Assoziation eines bestimmten Allels oder Genotyps mit der Ausdauerleistungsfähigkeit getätigt werden kann. Dies gilt vor allem dann, wenn sich teilweise die ohnehin schon verschiedenen Disziplinen auch zwischen den einzelnen Studien nicht überschneiden. So wurden beispielsweise TurnerInnen und SchifahrerInnen gemeinsam mit RadfahrerInnen allgemein zu AusdauerathletInnen zusammengefasst (Taylor, et al., 1999). In anderen Studien waren zum Beispiel Triathleten und Langstreckenläufer in einer Gruppe mit Tennis- und Eishockeyspielern (Diet, et al., 2001) oder Radfahrer und Langstreckenläufer gemeinsam mit Handballspielern (Alvarez, et al., 2000) oder man untersuchte Athleten aus den Disziplinen Langstreckenlauf und Judo gemeinsam (Oh, 2007). Obwohl dies, wie zuvor erwähnt, nicht zwingend ein eindeutiger Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist, scheint eine klare Abgrenzung der einzelnen Sportdisziplinen dennoch sinnvoll zu sein, um von möglichst ähnlichen

Umweltfaktoren ausgehen zu können. Die Sinnhaftigkeit einer genaueren Aufteilung zeigte sich auch in jenen Studien, die erst dann signifikante Unterschiede belegen, wenn die jeweils leistungstärkeren AthletInnen oder AthletInnen längerer Distanzen getrennt untersucht wurden (Amir, et al., 2007; Collins, et al., 2004; Costa, et al., 2009; Hruskovicova, et al., 2006; S. Myerson, et al., 1999; Nazarov, et al., 2001; Scanavini, et al., 2002; D. Woods, et al., 2001).

In einigen Studien wurden die Ergebnisse für die untersuchten AthletInnen nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen und es ist unklar, ob diese Tatsache zu Unterschieden in der Ergebnisinterpretation führt (Diet, et al., 2001; Hernandez, et al., 2003; Karjalainen, et al., 1999; Nagashima, et al., 2000; Tsianos, et al., 2004). Um jedoch einen besseren Vergleich der einzelnen Studien zu ermöglichen und um die Validität der jeweiligen Aussagen in diesen Studien zu gewährleisten, wäre die Einbeziehung einer Kontrollgruppe vermutlich vorteilhaft.

Darüber hinaus muss festgehalten werden, dass die Einordnung der Testpersonen als AthletInnen eventuell auch subjektiven Einflüssen unterliegt. Durch die Einschlusskriterien für diesen systematischen Review, durch welche nur AthletInnen miteinbezogen werden sollten, die eine bestimmte Sportdisziplin regelmäßig und auf Wettkampfniveau ausüben, wurde versucht dies möglichst gut zu verhindern. Dennoch ist anzunehmen, dass nicht alle in den eingeschlossenen Studien untersuchten AthletInnen auf dem gleichen Leistungsniveau trainieren.

Bei den ProbandInnen der Interventionsstudien ist zu berücksichtigen, dass obwohl die meisten Personen grundsätzlich als untrainiert eingestuft wurden, dennoch unterschiedliche Ausgangsniveaus der einzelnen Versuchspersonen anzunehmen sind. Geht man diesbezüglich von bestimmten Prinzipien des sportlichen Trainings aus, so besagt beispielsweise das Prinzip des trainingswirksamen Reizes, dass ein Leistungszuwachs nur dann erzielt werden kann, wenn der jeweilige Belastungsreiz auch eine bestimmte Schwelle überschreitet. Die notwendige Höhe des Reizes ist dabei vom jeweiligen Trainingszustand einer Person abhängig. Zusätzlich dazu beinhaltet das Prinzip der individualisierten Belastung die Forderung nach Trainingsreizen, die der psychophysischen Belastbarkeit und der individuellen Akzeptanz der zu trainierenden Person entsprechen. Ein objektiv gleicher Trainingsreiz kann demnach für einzelne Personen sowohl eine Unterforderung als auch eine Überforderung darstellen (Weineck, 2002, S. 28f.). Die Einstufung gesunder ProbandInnen oder PatientInnen mit einer manifestierten Krankheit als untrainierte Personen erfolgte in den Studien meist unabhängig von eventuell verschiedenen Alters- und Alltagsbedingungen. Dies könnte

individuell unterschiedliche Auswirkungen der gesetzten Trainingsreize zur Folge haben und dadurch unterschiedliche Anpassungseffekte auslösen.

Bezüglich der Trainingsinterventionen ist nochmals zu erwähnen, dass die Auswirkungen der verschiedenen Trainingsprogramme nur schwer zu beurteilen sind, wenn deren Inhalte nicht detailliert dargestellt werden. Insgesamt geht aus den Studien nicht immer genau hervor, ob die ProbandInnen im Rahmen der Interventionen ein reines Ausdauer- oder Krafttraining beziehungsweise eine Kombination daraus auszuführen hatten, was für eine ausführlichere Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse jedoch erforderlich wäre.

Zusammenfassend können keine eindeutigen Kriterien für die unterschiedlichen Ergebnisse definiert werden, aber dennoch lassen sich Tendenzen für die einzelnen Untersuchungsparameter und deren Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus erkennen.

In diesem systematischen Review liegen tendenziell mehr Studien vor, die signifikante Unterschiede in der ACE I/D Genotypverteilung zwischen AthletInnen verschiedener Sportdisziplinen oder Leistungsniveaus und gegebenenfalls einer Kontrollgruppe nachweisen. Diese Aussage basiert auf der Vermutung, dass in Studien, die zunächst keine signifikanten Unterschiede zeigten, weitgehend heterogene Gruppen untersucht wurden und erst durch eine anschließend genauere Unterteilung der ProbandInnen dennoch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden konnten. Durch diese nochmalige Unterteilung wurde ein Zusammenhang zwischen dem I-Allel und den leistungsstärksten AthletInnen und AthletInnen längerer Distanzen beziehungsweise aeroben Sportarten festgestellt. Das D-Allel hingegen wird in diesen Studien eher mit AthletInnen kürzerer Distanzen beziehungsweise anaeroben Sportarten in Verbindung gebracht. Wenn sich die Unterschiede also nur bei den leistungsstärksten AthletInnen oder nur für bestimmte Belastungsbereiche als signifikant erweisen, scheint die genetische Ausprägung für den ACE I/D Polymorphismus letztendlich daran mitbeteiligt zu sein höchste Leistungsklassen einer Sportdisziplin zu erreichen. Insofern ergibt sich die Notwendigkeit einer eingehenden Untersuchung, da der jeweilige ACE I/D Genotyp anscheinend eine unterschiedliche Trainierbarkeit, unabhängig von gleichen Trainingsprogrammen, mit sich bringt.

Auch für den Einfluss des ACE I/D Polymorphismus auf die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie gibt es in diesem Review tendenziell mehr Ergebnisse, die auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen hinweisen. Diesbezüglich lässt sich, wie auch bereits in anderen Reviews, zusammenfassen, dass das Auftreten des D-Allels mit der Entstehung einer trainingsinduzierten Hypertrophie in

Zusammenhang steht (Sayed-Tabatabaei, et al., 2006; Thompson & Binder-Macleod, 2006).

Den Ergebnissen der inkludierten Studien zufolge besteht zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der maximalen Sauerstoffaufnahme tendenziell kein signifikanter Zusammenhang. Dies wird auch in einem anderen Review beschrieben und die vermutete Assoziation mit dem I-Allel und einer verbesserten $VO_2\text{max}$ kann daher nicht bestätigt werden (Thompson & Binder-Macleod, 2006).

Für die Zusammenhangsprüfung des ACE I/D Polymorphismus mit dem Blutdruck zeigt sich auch eine Tendenz zu statistisch negativen Ergebnissen, was ebenso in Metaanalysen über ACE Polymorphismen zusammengefasst wurde (Agerholm-Larsen, et al., 2000; Mondry, et al., 2005).

Wie schon in Kapitel 4.2 erwähnt, ist man sich auch in der in diesem systematischen Review vorliegenden Literatur darüber einig, dass das ACE-Level bei Personen mit dem DD-Genotyp signifikant am höchsten und bei Personen mit dem II-Genotyp signifikant am niedrigsten ist, was übereinstimmend auch in anderen Reviews zusammengefasst wird (Crisan & Carr, 2000; Jones & Woods, 2003; Rigat, et al., 1990). Durch die vermehrte Produktion von Angiotensin II bei erhöhten ACE-Levels ist die Annahme nachvollziehbar, dass dessen vasokonstriktorische Wirkung den Blutdruck mitbeeinflusst. Außerdem ist auch die Vermutung naheliegend, dass die durch das Angiotensin II geförderte Proliferation die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie begünstigt. Durch die niedrigeren ACE-Levels beim Auftreten des I-Allels und einem dadurch verminderten Abbau des Vasodilatators Bradykinin scheint die Auffassung berechtigt, dass damit auch eine gesteigerte Ausdauerleistungsfähigkeit einhergehen könnte. Aus den Studien gehen jedoch keine Gründe hervor, die die höheren beziehungsweise niedrigeren ACE-Levels erklären. Daher wäre es, aufgrund der in diesem Review teilweise unterschiedlichen Ergebnisse, von wesentlicher Bedeutsamkeit die Hintergründe genauer zu erforschen und diese Gegebenheit verständlich zu machen. Informationen darüber, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und den untersuchten Parametern besteht oder nicht sind zweifellos relevant. Dennoch wird durch eine mögliche Korrelation keineswegs Auskunft über die tatsächliche Ursache dafür geliefert (Thompson & Binder-Macleod, 2006). Um eine aufschlussreiche Interpretation der Ergebnisse zu gewährleisten, sollte diese Fragestellung wenn möglich den Schwerpunkt weiterer Untersuchungen darstellen.

Der Fokus dieser Arbeit lag ausschließlich auf dem Insertions-/Deletionspolymorphismus des Angiotensin Converting Enzyme. Andere Polymorphismen wurden bei der Analyse

der eingeschlossenen Studien außer Acht gelassen. Abschließend sollte aber darauf hingewiesen werden, dass dadurch hier nicht hervorgeht, ob eine direkte Aussage über den Zusammenhang zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der linksventrikulären Hypertrophie, der maximalen Sauerstoffaufnahme oder dem Blutdruck getätigt werden kann, obwohl zusätzlich auch andere Genloci, Polymorphismen beziehungsweise andere Gene, die mit dem ACE-Gen verlinkt sind, involviert sein könnten.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen Herzvolumen und maximaler O ₂ -Aufnahme. De Marées, 2003. S. 302.....	20
Abbildung 2: O ₂ -Aufnahme in Prozent der maximalen O ₂ -Aufnahme in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer. De Marées, 2003, S. 653.....	21
Abbildung 3: Das Renin-Angiotensin-System. Roth, 2007, S. 122.	23
Abbildung 4: Die hierarchische Struktur von DNA, RNA und Protein. Roth, 2007, S. 17.	26
Abbildung 5: Die Struktur eines Gens. Roth, 2007, S. 15.	28
Abbildung 6: ACE Polymorphismen. Sayed-Tabatabaei et al., 2006, S. 1126.	31
Abbildung 7: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Studien.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Herzvolumina. Pokan, et al.,2004, S. 64.	18
Tabelle 2: Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Herzminutenvolumen (HMV) in Ruhe und bei maximaler Belastung einer untrainierten und einer hoch ausdauertrainierten Person. Pokan, et al., 2004, S. 45.	18
Tabelle 3: Aufrechterhaltung der VO_2max bei ausdauertrainierten Personen. De Marées, 2003, S. 653.	21
Tabelle 4: Anzahl der Treffer bei den einzelnen Suchvorgängen	38
Tabelle 5: Zusammenhangsprüfung zwischen der Genotypverteilung des ACE I/D Polymorphismus und verschiedenen physiologischen Parametern bei Kohortenstudien mit AthletInnen.	41
Tabelle 6: Zusammenhangsprüfung zwischen der Genotypverteilung des ACE I/D Polymorphismus und verschiedenen physiologischen Parametern und die Unterschiede vor und nach einer gesetzten Trainingsintervention.	52

Literaturverzeichnis

- Agerholm-Larsen, B., Nordestgaard, B. G., & Tybjaerg-Hansen, A. (2000). ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(2), 484-492.
- Alberts, B., Bray, D., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2001). *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie* (2. korrigierte Auflage). Weinheim: WILEY-VCH.
- Alvarez, R., Terrados, N., Ortolano, R., Iglesias-Cubero, G., Reguero, J. R., Batalla, A., Cortina, A., Fernandez-Garcia, B., Rodriguez, C., Braga, S., Alvarez, V., & Coto, E. (2000). Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol*, 82(1-2), 117-120.
- Alves, G. B., Oliveira, E. M., Alves, C. R., Rached, H. R., Mota, G. F., Pereira, A. C., Rondon, M. U., Hashimoto, N. Y., Azevedo, L. F., Krieger, J. E., & Negrao, C. E. (2009). Influence of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on cardiac hypertrophy and improvement on maximal aerobic capacity caused by exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16(4), 487-492.
- Amir, O., Amir, R., Yamin, C., Attias, E., Eynon, N., Sagiv, M., & Meckel, Y. (2007). The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol*, 92(5), 881-886.
- Brull, D., Dhamrait, S., Myerson, S., Erdmann, J., Woods, D., World, M., Pennell, D., Humphries, S., Regitz-Zagrosek, V., & Montgomery, H. (2001). Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet*, 358(9288), 1155-1156.
- Collins, M., Xenophontos, S. L., Cariolou, M. A., Mokone, G. G., Hudson, D. E., Anastasiades, L., & Noakes, T. D. (2004). The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med Sci Sports Exerc*, 36(8), 1314-1320.
- Costa, A. M., Silva, A. J., Garrido, N. D., Louro, H., de Oliveira, R. J., & Breitenfeld, L. (2009). Association between ACE D allele and elite short distance swimming. *Eur J Appl Physiol*, 106(6), 785-790.
- Crisan, D., & Carr, J. (2000). Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn*, 2(3), 105-115.
- Danser, A. H. J. (2004). Renin-Angiotensin System: Plasma versus Tissues. In T. Unger & B. Schölkens (Hrsg.), *Angiotensin Vol. 1* (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 163/I, S. 129-147). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- De Marées, H. (2003). *Sportphysiologie* (9. Auflage). Köln: Sportverlag Strauß.
- Defoor, J., Vanhees, L., Martens, K., Matthijs, G., Van Vlerken, A., Zielinska, D., Schepers, D., Vlietinck, R., & Fagard, R. (2006). The CAREGENE study: ACE gene I/D polymorphism and effect of physical training on aerobic power in coronary artery disease. *Heart*, 92(4), 527-528.
- Dekany, M., Harbula, I., Berkes, I., Gyore, I., Falus, A., & Pucsok, J. (2006). The role of insertion allele of angiotensin converting enzyme gene in higher endurance efficiency and some aspects of pathophysiological and drug effects. *Curr Med Chem*, 13(18), 2119-2126.
- Dickhuth, H. H., Rucker, K., Mayer, F., König, D., & Korsten-Reck, U. (2004). [Endurance training and cardiac adaptation (athlete's heart)]. *Herz*, 29(4), 373-380.
- Diet, F., Graf, C., Mahnke, N., Wassmer, G., Predel, H. G., Palma-Hohmann, I., Rost, R., & Böhm, M. (2001). ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest*, 31(10), 836-842.
- Dolezal, T. (2006). Imidapril in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 7(3), 146-154.
- Fatini, C., Guazzelli, R., Manetti, P., Battaglini, B., Gensini, F., Vono, R., Toncelli, L., Zilli, P., Capalbo, A., Abbate, R., Gensini, G. F., & Galanti, G. (2000). RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc*, 32(11), 1868-1872.
- Frederiksen, H., Bathum, L., Worm, C., Christensen, K., & Puggaard, L. (2003). ACE genotype and physical training effects: a randomized study among elderly Danes. *Aging Clin Exp Res*, 15(4), 284-291.
- Gayagay, G., Yu, B., Hambly, B., Boston, T., Hahn, A., Celermajer, D. S., & Trent, R. J. (1998). Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. *Hum Genet*, 103(1), 48-50.
- Gelehrter, T. D., Collins, F. S., & Ginsburg, D. (1998). *Principles of Medical Genetics* (2nd). Baltimore: Williams & Wilkins.

- Haber, P. (2005). *Leitfaden zur medizinischen Trainingsberatung. Rehabilitation bis Leistungssport* (2. Auflage). Wien, New York: Springer.
- Hagberg, J. M., Ferrell, R. E., Dengel, D. R., & Wilund, K. R. (1999). Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension*, 34(1), 18-23.
- Hagberg, J. M., Ferrell, R. E., McCole, S. D., Wilund, K. R., & Moore, G. E. (1998). VO₂ max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 85(5), 1842-1846.
- Hernandez, D., de la Rosa, A., Barragan, A., Barrios, Y., Salido, E., Torres, A., Martin, B., Laynez, I., Duque, A., De Vera, A., Lorenzo, V., & Gonzalez, A. (2003). The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*, 42(3), 527-532.
- Hruskovicova, H., Dzurenkova, D., Selingerova, M., Bohus, B., Timkanicova, B., & Kovacs, L. (2006). The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners. *J Sports Med Phys Fitness*, 46(3), 509-513.
- Huang, S., Chen, X. H., Payne, J. R., Pennell, D. J., Gohlke, P., Smith, M. J., Day, I. N., Montgomery, H. E., & Gaunt, T. R. (2007). Haplotype of growth hormone and angiotensin I-converting enzyme genes, serum angiotensin I-converting enzyme and ventricular growth: pathway inference in pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics*, 17(4), 291-294.
- Iwanaga, Y., Nishi, I., Ono, K., Takagi, S., Tsutsumi, Y., Ozaki, M., Noguchi, T., Takaki, H., Iwai, N., Nonogi, H., & Goto, Y. (2005). Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. *Circ J*, 69(11), 1315-1319.
- Jeunemaitre, X. (2004). Genetics of the Human Renin-Angiotensin System. In T. Unger & B. Schölkens (Hrsg.), *Angiotensin Vol. 1* (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 163/I, S. 173-206). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Jones, A., & Woods, D. R. (2003). Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem Cell Biol*, 35(6), 855-866.
- Juffer, P., Furrer, R., Gonzalez-Freire, M., Santiago, C., Verde, Z., Serratos, L., Morate, F. J., Rubio, J. C., Martin, M. A., Ruiz, J. R., Arenas, J., Gomez-Gallego, F., & Lucia, A. (2009). Genotype distributions in top-level soccer players: a role for ACE? *Int J Sports Med*, 30(5), 387-392.
- Karjalainen, J., Kujala, U. M., Stolt, A., Mantysaari, M., Viitasalo, M., Kainulainen, K., & Kontula, K. (1999). Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*, 34(2), 494-499.
- Kasikcioglu, E., Kayserilioglu, A., Ciloglu, F., Akhan, H., Oflaz, H., Yildiz, S., & Peker, I. (2004). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, left ventricular remodeling, and exercise capacity in strength-trained athletes. *Heart Vessels*, 19(6), 287-293.
- Kim, K. (2009). Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with obesity, cardiovascular risk factors and exercise-mediated changes in Korean women. *Eur J Appl Physiol*, 105(6), 879-887.
- Löffler, G. (2003). *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie* (5. Auflage). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Lucia, A., Gomez-Gallego, F., Chicharro, J. L., Hoyos, J., Celaya, K., Cordova, A., Villa, G., Alonso, J. M., Barriopedro, M., Perez, M., & Earnest, C. P. (2005). Is there an association between ACE and CKMM polymorphisms and cycling performance status during 3-week races? *Int J Sports Med*, 26(6), 442-447.
- Macarthur, D. G., & North, K. N. (2005). Genes and human elite athletic performance. *Hum Genet*, 116(5), 331-339.
- Mondry, A., Loh, M., Liu, P., Zhu, A. L., & Nagel, M. (2005). Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol*, 6(1), 1.
- Montani, J.-P., & Van Vliet, B. N. (2004). General Physiology and Pathophysiology of the Renin-Angiotensin System. In T. Unger & B. Schölkens (Hrsg.), *Angiotensin Vol. 1* (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 163/I, S. 3-29). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Montgomery, H. E., Clarkson, P., Dollery, C. M., Prasad, K., Losi, M. A., Hemingway, H., Statters, D., Jubbs, M., Girvain, M., Varnava, A., World, M., Deanfield, J., Talmud, P., McEwan, J. R., McKenna, W. J., & Humphries, S. (1997). Association of angiotensin-converting enzyme

- gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*, 96(3), 741-747.
- Murken, J., & Cleve, H. (Hrsg.). (1996). *Humangenetik* (6. Auflage). Stuttgart: Enke.
- Myerson, S., Hemingway, H., Budget, R., Martin, J., Humphries, S., & Montgomery, H. (1999). Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol*, 87(4), 1313-1316.
- Myerson, S. G., Montgomery, H. E., Whittingham, M., Jubbs, M., World, M. J., Humphries, S. E., & Pennell, D. J. (2001). Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation*, 103(2), 226-230.
- Nagashima, J., Musha, H., Takada, H., Awaya, T., Oba, H., Mori, N., Ohmiya, K., Nobuoka, S., & Murayama, M. (2000). Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete's heart. *Clin Cardiol*, 23(8), 621-624.
- Nazarov, I. B., Woods, D. R., Montgomery, H. E., Shneider, O. V., Kazakov, V. I., Tomilin, N. V., & Rogozkin, V. A. (2001). The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*, 9(10), 797-801.
- Oh, S. D. (2007). The distribution of I/D polymorphism in the ACE gene among Korean male elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 47(2), 250-254.
- Ostergard, T., Ek, J., Hamid, Y., Saltin, B., Pedersen, O. B., Hansen, T., & Schmitz, O. (2005). Influence of the PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D polymorphisms on insulin sensitivity and training effects in healthy offspring of type 2 diabetic subjects. *Horm Metab Res*, 37(2), 99-105.
- Pokan, R., Förster, H., Hofmann, P., Hörtnagl, H., Ledl-Kurkowski, E., & Wonisch, M. (Hrsg.). (2004). *Kompandium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*. Wien, New York: Springer.
- Rankinen, T., Gagnon, J., Perusse, L., Chagnon, Y. C., Rice, T., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2000). AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279(1), H368-374.
- Rankinen, T., Perusse, L., Gagnon, J., Chagnon, Y. C., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2000). Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol*, 88(3), 1029-1035.
- Rankinen, T., Wolfarth, B., Simoneau, J. A., Maier-Lenz, D., Rauramaa, R., Rivera, M. A., Boulay, M. R., Chagnon, Y. C., Perusse, L., Keul, J., & Bouchard, C. (2000). No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol*, 88(5), 1571-1575.
- Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 86(4), 1343-1346.
- Rizzo, M., Gensini, F., Fatini, C., Manetti, P., Pucci, N., Capalbo, A., Vono, M. C., & Galanti, G. (2003). ACE I/D polymorphism and cardiac adaptations in adolescent athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 35(12), 1986-1990.
- Roth, S. M. (2007). *Genetics Primer for Exercise Science and Health*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. (2006). ACE polymorphisms. *Circ Res*, 98(9), 1123-1133.
- Scanavini, D., Bernardi, F., Castoldi, E., Conconi, F., & Mazzoni, G. (2002). Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *Eur J Hum Genet*, 10(10), 576-577.
- Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2001). *Taschenatlas der Physiologie* (5. Auflage). Stuttgart, New York: Thieme.
- Sonna, L. A., Sharp, M. A., Knapik, J. J., Cullivan, M., Angel, K. C., Patton, J. F., & Lilly, C. M. (2001). Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US Army basic training. *J Appl Physiol*, 91(3), 1355-1363.
- Spornitz, U. M. (2007). *Anatomie und Physiologie. Lehrbuch und Atlas für Pflege- und Gesundheitsfachberufe* (5. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Tanriverdi, H., Kaftan, H. A., Evrengul, H., Dursunoglu, D., Turgut, G., & Kilic, M. (2005). QT dispersion and left ventricular hypertrophy in athletes: relationship with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism. *Acta Cardiol*, 60(4), 387-393.

- Taylor, R. R., Mamotte, C. D., Fallon, K., & van Bockxmeer, F. M. (1999). Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol*, 87(3), 1035-1037.
- Thompson, W. R., & Binder-Macleod, S. A. (2006). Association of genetic factors with selected measures of physical performance. *Phys Ther*, 86(4), 585-591.
- Tsianos, G., Sanders, J., Dhamrait, S., Humphries, S., Grant, S., & Montgomery, H. (2004). The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol*, 92(3), 360-362.
- Turgut, G., Turgut, S., Genc, O., Atalay, A., & Atalay, E. O. (2004). The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Turkish athletes and sedentary controls. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 47(2), 133-136.
- Weineck, J. (2002). *Optimales Training. Leistungsphysiologische Trainingslehre unter besonderer Berücksichtigung des Kinder- und Jugendtrainings* (12. Auflage). Balingen: Spitta Verlag.
- Woods, D., Hickman, M., Jamshidi, Y., Brull, D., Vassiliou, V., Jones, A., Humphries, S., & Montgomery, H. (2001). Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet*, 108(3), 230-232.
- Woods, D. R., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2000). The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab*, 11(10), 416-420.
- Woods, D. R., World, M., Rayson, M. P., Williams, A. G., Jubb, M., Jamshidi, Y., Hayward, M., Mary, D. A., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2002). Endurance enhancement related to the human angiotensin I-converting enzyme I-D polymorphism is not due to differences in the cardiorespiratory response to training. *Eur J Appl Physiol*, 86(3), 240-244.
- Zhang, B., Sakai, T., Miura, S., Kiyonaga, A., Tanaka, H., Shindo, M., & Saku, K. (2002). Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet*, 62(4), 328-333.
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007). [Systematic reviews and meta-analyses]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e48-52.

Anhang

Ausgeschlossene Studien

Tabelle 1: Auflistung der ausgeschlossenen Studien und die Gründe für den Ausschluss.

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
("Top ten health advances of 2000," 2000)	no data					
(A. A. Lopes, et al., 2003)			x			
(A. G. Williams, et al., 2000)	x					
(A. G. Williams, et al., 2002)			x			
(A. G. Williams, et al., 2004)	x					
(A. G. Williams, et al., 2005)	x					
(A. Jones & Woods, 2003)			x			
(A. Jones, et al., 2002)			x			
(Abdollahi, et al., 2005)	x	x				
(Abraham, et al., 2002)		x				
(Akbulut, et al., 2003)	x	x				
(Akhmetov, et al., 2006)				x		
(Altenberger, et al., 2009)	x	x				
(Ariza, et al., 2006)	x	x				
(Ashley, et al., 2006)	x					
(Avakian, et al., 1986)	x			x		
(B. Zhang, et al., 2003)	x	x				
(Badenhorst, et al., 2007)	x	x				
(Bae, et al., 2007)	x					
(Barrett, et al., 1996)	x	x				
(Bartres-Faz, Clemente, et al., 2002)	x	x				
(Bartres-Faz, et al., 1999)	x	x				
(Bartres-Faz, et al., 2000)	x	x				
(Bartres-Faz, et al., 2001)	x	x				
(Bartres-Faz, Junque, et al., 2002)	x	x				

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(Baudin, 2000)			x			
(Bauersachs & Schafer, 2004)			x			
(Bautista, et al., 2008)		x				
(Becker, et al., 2000)	x	x				
(Bigham, et al., 2008)	x	x				
(Blanchard, et al., 2006)	x	x				
(Blauwet, et al., 2009)	x	x				
(Bohlender, et al., 2001)	x				x	
(Bonnet, et al., 2008)	x	x				
(Bosse, et al., 2002)	x	x				
(Brown, et al., 2001)	x					
(Brun, et al., 2008)	x					
(C. M. Li, et al., 2007)				x		
(Cacabelos, 2002)			x			
(Candy, et al., 1999)		x				
(Carre, 2003)			x	x		
(Cerit, et al., 2006)	x					
(Charbonneau, et al., 2008)	x					
(Chen, et al., 2005)	x				x	
(Clarkson, et al., 1997)		x				
(Colakoglu, et al., 2005)	x					
(Coppo, et al., 2008)	x	x				
(D. R. Woods & Montgomery, 2001)			x			
(D. R. Woods, Brull, et al., 2000)			x			
(D. R. Woods, et al., 2002)	x					
(D. R. Woods, Humphries, et al., 2000)			x			
(D. Woods, et al., 2001)	x	x				
(D. Woods, et al., 2004)	x	x				
(Davids, et al., 2003)			x			
(Day, et al., 2004)	x	x				
(Day, et al., 2007)		x				

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(de Groote, et al., 2004)	x	x				
(de Groote, et al., 2005)	x	x				
(Degens, 2008)					x	
(Dehnert, et al., 2002)	x					
(del Mar Matarin, et al., 2005)	x	x				
(Dengel, et al., 2002)	x					
(Di Pasquale, et al., 2004)	x	x				
(Dickson & Sigmund, 2006)			x			
(Dodic, et al., 2003)	x				x	
(Dolezal, 2006)			x			
(Drexler, 1994)			x			
(Dusting, 1996)			x			
(Duzli, et al., 2007)	x					
(F. S. Cam, et al., 2005)	x	x				
(Fenstermacher & Saudino, 2007)	x	x				
(Fielitz, et al., 2001)	x	x				
(Flavell, et al., 2006)	x					
(Folland, et al., 2000)	x					
(Fortunato, et al., 2007)	x					
(Frederiksen, et al., 2003)	x	x				
(Friedl, et al., 1996)		x				
(Friedl, et al., 1998)	x	x				
(Fuentes, et al., 2002)		x				
(Giaccaglia, et al., 2008)	x					
(Gomez-Gallego, et al., 2008)		x				
(Gomez-Gallego, et al., 2009)	x					
(Gonzalez-Freire, et al., 2009)	x	x				
(Gonzalez, et al., 2006)	x					
(Gosker, et al., 2004)			x			
(Gratze, et al., 2009)	x				x	
(Grocott, et al., 2007)			x			

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(Gruchala, et al., 2003)		x				
(H. F. Lopes, et al., 2008)	x	x				
(Hagberg, et al., 2001)			x			
(Hagberg, et al., 2002)	duplikat					
(Hagemann, et al., 2001)	x				x	
(Hamdi & Castellon, 2004)	x					
(Headley, et al., 1998)	x	x				
(Heiser, et al., 2006)	x	x				
(Heled, et al., 2004)	x	x				
(Heled, et al., 2007)	x	x				
(Heuser, 2003)	x		x			
(Hinckson, et al., 2005)	x					
(Hopkinson, et al., 2004)	x	x				
(Hopkinson, et al., 2008)	x	x				
(Hosseini-Khalili, et al., 2008)	x	x				
(Hurlbut, et al., 2002)	x					
(Imboden, et al., 2009)	x				x	
(J. Gao, et al., 2006)	x	x				
(J. M. Jones, et al., 2006)	x					x
(J. Thompson, et al., 2007)		x				
(Jalil, et al., 2002)	x	x				
(Kanazawa, et al., 2000)	x	x				
(Kanazawa, et al., 2002)	x	x				
(Kanazawa, et al., 2003a)	x	x				
(Kanazawa, et al., 2003b)	x	x				
(Kanazawa, et al., 2004)	x	x				
(Karaali, et al., 2004)		x				
(Katz, 1992)			x			
(Kehoe, et al., 2008)	x	x				
(Koehle, et al., 2006)	x	x				
(Kolasinska-Kloch, et al., 2004)				x		
(Kondoh, et al., 2005)	x				x	
(Kourilaba, et al., 2008)	x	x				

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(Koyama, et al., 2008)	x					
(Kozlowski, et al., 1992)	x					
(Krauss, et al., 1998)			x			
(Kritchevsky, et al., 2005)	x	x				
(Kunz, et al., 1998)	x		x			
(Lagou, et al., 2007)	x	x				
(Lalukota, et al., 2004)			x			
(Le Corvoisier, et al., 2000)			x	x		
(Lee, et al., 2006)			x			
(Lewis & Lewis, 2001)			x			
(Liu & Sun, 2006)				x		
(Maia-Fernandes, et al., 2008)			x			
(Maier, et al., 1999)	x	x				
(Martinuzzi, et al., 2003)	x	x				
(McCauley, et al., 2009)	x	x				
(McCole, et al., 2002)	x					
(Montgomery & Brull, 2000)			x			
(Montgomery & Dhamrait, 2002)			x			
(Montgomery & Woods, 1999)			x			
(Montgomery, et al., 1999)	x					
(Montgomery, et al., 2002)			x			
(Moran, et al., 2005)	x	x				
(Moran, et al., 2006)	x	x				
(Mortimer, et al., 2004)			x			
(Muller, 2002)			x			
(Nakai, et al., 2002)	x					
(Nakata, et al., 1996)	x	x				
(Onder, et al., 2006)			x			
(Ott, et al., 2007)	x	x				
(Ozturk & Ozturk, 2009)		x				
(Ozturk, et al., 2005)		x				

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(P. D. Thompson, et al., 2006)	x					
(Patel, et al., 2003)	x	x				
(Payne & Montgomery, 2003)			x			
(Payne & Montgomery, 2004)			x			
(Pearson, 2006)			x			
(Pedersen-Bjergaard, et al., 2001)	x	x				
(Pelliccia & Thompson, 2006)			x			
(Pescatello, et al., 2006)	x					
(Principe, et al., 2008)	x				x	
(Proudler, et al., 1995)	x	x				
(Qadar Pasha, et al., 2001)	x	x				
(R. R. Williams, et al., 1989)			x			
(Rankinen & Bouchard, 2002)			x			
(Raynaud, et al., 1994)			x	x		
(Reyes-Engel, et al., 2006)	x	x				
(Roltsch, et al., 2005)	x					
(Rommel, et al., 2006)	x	x				
(Roth, 2006)			x			
(Ruixing, et al., 2008)	x	x				
(Ruiz, et al., 2009)	x					
(Rupert, et al., 1999)		x				
(S. Cam, et al., 2007)	x					
(Sakka, et al., 2004)		x				
(Samani, et al., 1995)	x	x				
(Saunders, de Milander, et al., 2006)	x					
(Saunders, Xenophontos, et al., 2006)	x					
(Schächinger, et al., 1999)	x	x				

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(Scheen & Giet, 2005)			x	x		
(Scott, et al., 2005)	x					
(Sha, et al., 2006)	x					
(Shleptsova, et al., 2008)	x					
(Shneider, et al., 2004)				x		
(Sivakova, et al., 2008)		x				
(Snyder, et al., 2007)			x			
(Stewart & Rittweger, 2006)			x			
(Susic, et al., 1995)			x			
(Takiyyuddin, et al., 1995)	x	x				
(Tanabe, et al., 2006)	x	x				
(Tangurek, et al., 2008)	x	x				
(Tanriverdi, Evrengul, Kaftan, et al., 2005)	x					
(Tanriverdi, Evrengul, Tanriverdi, et al., 2005)	x					
(Thomis, et al., 2004)	x					
(Thornton-Wells, et al., 2008)	x					
(Triposkiadis, et al., 2009)			x			
(Tsianos, et al., 2005)	x					
(Tzamaloukas & Murata, 2005)			x			
(Ulgen, et al., 2007)	x	x				
(Vazquez-Rey, et al., 2005)	x	x				
(Vigano, et al., 2009)	x	x				
(Vladutiu & Natelson, 2004)	x	x				
(Voroshin & Astratenkova, 2008)				x		
(Wagner, et al., 2006)	x					
(Walpole, et al., 2006)	x					
(Wang, et al., 2008)			x			
(Weidmann & Beretta- Piccoli, 1988)			x			
(Wieczorek & Tsongalis, 2001)			x			

AutorIn/Jahr	irrelevante Parameter, Gene oder Polymorphismen	Kohorten- studie ohne AthletInnen	Review/ Report	nicht Englisch oder Deutsch	keine humane Unter- suchung	Trainings- intervention zu kurz
(Winnicki, et al., 2004)	x	x				
(X. Gao, et al., 2006)	x	x				
(X. Zhang, et al., 2008)		x				
(Xing, et al., 2005)				x		
(Y. M. Li, et al., 2008)	x					
(Yamasaki & Nakura, 2004)			x	x		
(Yamin, et al., 2007)	x	x				
(Yano, et al., 2005)	x		x			
(Yoshihara, et al., 2009)	x	x				
(Zhao, et al., 2003)		x				
(Zoossmann-Diskin, 2008)			x			
(Zucker, et al., 2009)			x			

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Korpitsch
Geburtsdatum: 02. 10. 1983
Geburtsort: Wien
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

1990-1994 Volksschule Sacré Coeur, Wien 3
1994-2002 Akademisches Gymnasium, Wien 1
2002-2006 Bakkalaureatsstudium Gesundheitssport
seit 2006 Magisterstudium Sportwissenschaft

Zusatzqualifikationen

2005 Ausbildung zum Schneesportlehrer-Anwärter
2006 Fortbildungsseminar: „Applied Kinesiology“
2007 Teilnahme am internationalen Symposium „Genes and Physical Performance“ – IOC-Course
2008 Diplom: klassische Massage

Berufserfahrung

seit 2003 Boden- und Gerätturnen für Jugendliche (10-18 Jahre)
2004 Trainerin bei „Kienbacher Training“
2006-2007 Schi- und Snowboardlehrerin
2006-2008 Betreuung einer Kinderturngruppe (8-10 Jahre)
2006-2008 Betreuung einer Kleinkinderturngruppe (3-6 Jahre)
2007-2009 Praktikum und pädagogische Betreuung beim „Schulungs- und Erholungscamp für Kinder mit Diabetes“ (ÖDV Salzburg)
seit 2008 Betreuung von Kindern mit Diabetes beim „ÖDV-Familien-Schulungswochenende“ (ÖDV Wien)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von anderen Personen vorgelegt.

Wien, im Mai 2010

Katharina Korpitsch

Literaturverzeichnis - ausgeschlossene Studien

- Abdollahi, M. R., Gaunt, T. R., Syddall, H. E., Cooper, C., Phillips, D. I., Ye, S., & Day, I. N. (2005). Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *J Med Genet*, 42(5), 396-401.
- Abraham, M. R., Olson, L. J., Joyner, M. J., Turner, S. T., Beck, K. C., & Johnson, B. D. (2002). Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation*, 106(14), 1794-1799.
- Akbulut, T., Bilsel, T., Terzi, S., Ciloglu, F., Unal Dayi, S., Sayar, N., Peker, I., & Yesilcimen, K. (2003). Relationship between ACE gene polymorphism and ischemic chronic heart failure in Turkish population. *Eur J Med Res*, 8(6), 247-253.
- Akhmetov, I., Astratenkova, I. V., Druzhevskaya, A. M., Komkova, A. I., Liubaeva, E. V., Tarakin, P. P., Shenkman, B. S., & Rogozkin, V. A. (2006). [The association of gene polymorphisms with the muscle fiber type composition]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 92(7), 883-888.
- Altenberger, H., Stollberger, C., & Finsterer, J. (2009). Isolated left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in a Turner mosaic with male phenotype. *Acta Cardiol*, 64(1), 99-103.
- Ariza, M., Matarin, M. D., Junque, C., Mataro, M., Clemente, I., Moral, P., Antonia Poca, M., Garnacho, A., & Sahuquillo, J. (2006). Influence of Angiotensin-converting enzyme polymorphism on neuropsychological subacute performance in moderate and severe traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18(1), 39-44.
- Ashley, E. A., Kardos, A., Jack, E. S., Habenbacher, W., Wheeler, M., Kim, Y. M., Froning, J., Myers, J., Whyte, G., Froelicher, V., & Douglas, P. (2006). Angiotensin-converting enzyme genotype predicts cardiac and autonomic responses to prolonged exercise. *J Am Coll Cardiol*, 48(3), 523-531.
- Avakian, G. N., Groppa, S. A., & Shakhnovich, V. A. (1986). [Electrophysiologic analysis of the selectivity of action of anticholinesterase preparations in hereditary ataxias]. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova*, 86(6), 892-896.
- Badenhorst, D., Norton, G. R., Sliwa, K., Brooksbank, R., Essop, R., Sareli, P., & Woodiwiss, A. J. (2007). Impact of beta2-adrenoreceptor gene variants on cardiac cavity size and systolic function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pharmacogenomics J*, 7(5), 339-345.
- Bae, J. S., Kang, B. Y., Lee, K. O., & Lee, S. T. (2007). Genetic variation in the renin-angiotensin system and response to endurance training. *Med Princ Pract*, 16(2), 142-146.
- Barrett, J. H., Foy, C. A., & Grant, P. J. (1996). Commingling analysis of the distribution of a phenotype conditioned on two marker genotypes: application to plasma angiotensin-converting enzyme levels. *Genet Epidemiol*, 13(6), 615-625.
- Bartres-Faz, D., Clemente, I. C., Monras, M., Munoz, M., Lopez-Alomar, A., Valveny, N., Moral, P., Gual, A., Sanchez-Turet, M., Guardia, J., & Junque, C. (2002). Relation of Apo E and ACE genes to cognitive performance in chronic alcoholic patients. *Addict Biol*, 7(2), 227-233.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Clemente, I. C., Lopez-Alomar, A., Bargallo, N., Mercader, J. M., & Moral, P. (2002). Relationship among (1)H-magnetic resonance spectroscopy, brain volumetry and genetic polymorphisms in humans with memory impairment. *Neurosci Lett*, 327(3), 177-180.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Clemente, I. C., Lopez-Alomar, A., Valveny, N., Lopez-Guillen, A., Lopez, T., Cubells, M. J., & Moral, P. (2000). Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett*, 290(3), 177-180.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Clemente, I. C., Serra-Grabulosa, J. M., Guardia, J., Lopez-Alomar, A., Sanchez-Aldeguer, J., Mercader, J. M., Bargallo, N., Olondo, M., & Moral, P. (2001). MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. *Neurobiol Aging*, 22(3), 449-459.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Lopez, A., Valveny, N., Moral, P., Galvez, E., Lopez, T., Moya, A., Navarro, J. L., & Clemente, I. (1999). Apo E influences declarative and procedural learning in age-associated memory impairment. *Neuroreport*, 10(14), 2923-2927.
- Baudin, B. (2000). Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response. *Clin Chem Lab Med*, 38(9), 853-856.
- Bauersachs, J., & Schafer, A. (2004). Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*, 2(2), 115-124.

- Bautista, L. E., Vargas, C. I., Orostegui, M., & Gamarra, G. (2008). Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res*, 31(3), 401-408.
- Becker, B. N., Jacobson, L. M., Becker, Y. T., Radke, N. A., Heisey, D. M., Oberley, T. D., Pirsch, J. D., Sollinger, H. W., Brazy, P. C., & Kirk, A. D. (2000). Renin-angiotensin system gene expression in post-transplant hypertension predicts allograft function. *Transplantation*, 69(7), 1485-1491.
- Bigham, A. W., Kiyamu, M., Leon-Velarde, F., Parra, E. J., Rivera-Ch, M., Shriver, M. D., & Brutsaert, T. D. (2008). Angiotensin-converting enzyme genotype and arterial oxygen saturation at high altitude in Peruvian Quechua. *High Alt Med Biol*, 9(2), 167-178.
- Blanchard, B. E., Tsongalis, G. J., Guidry, M. A., LaBelle, L. A., Poulin, M., Taylor, A. L., Maresh, C. M., Devaney, J., Thompson, P. D., & Pescatello, L. S. (2006). RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension. *Eur J Appl Physiol*, 97(1), 26-33.
- Blauwet, L. A., Ackerman, M. J., Edwards, W. D., Riehle, D. L., & Ommen, S. R. (2009). Myocardial fibrosis in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: correlation with echocardiographic measurements, sarcomeric genotypes, and pro-left ventricular hypertrophy polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc Pathol*, 18(5), 262-268.
- Bohlender, J., Hildenbrand, U., Wagner, K. D., Gunther, J., Hempel, P., Schlegel, W. P., Luft, F. C., Krause, E. G., & Bartel, S. (2001). Myocardial adrenergic dysfunction in rats with transgenic, human renin-dependent hypertension. *J Hypertens*, 19(8), 1453-1463.
- Bonnet, F., Patel, S., Laville, M., Balkau, B., Favuzzi, A., Monti, L. D., Lalic, N., & Walker, M. (2008). Influence of the ACE gene insertion/deletion polymorphism on insulin sensitivity and impaired glucose tolerance in healthy subjects. *Diabetes Care*, 31(4), 789-794.
- Bosse, Y., Vohl, M. C., Dumont, M., Brochu, M., Bergeron, J., Despres, J. P., & Prud'homme, D. (2002). Influence of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on lipoprotein/lipid response to gemfibrozil. *Clin Genet*, 62(1), 45-52.
- Brown, M. D., Shuldiner, A. R., Ferrell, R. E., Weiss, E. P., Korytkowski, M. T., Zmuda, J. M., McCole, S. D., Moore, G. E., & Hagberg, J. M. (2001). FABP2 genotype is associated with insulin sensitivity in older women. *Metabolism*, 50(9), 1102-1105.
- Brun, C., Lepore, N., Pennec, X., Chou, Y. Y., Lee, A. D., Barysheva, M., de Zubicaray, G., Meredith, M., McMahon, K., Wright, M. J., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2008). A tensor-based morphometry study of genetic influences on brain structure using a new fluid registration method. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 11(Pt 2), 914-921.
- Cacabelos, R. (2002). Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem*, 2(1), 59-84.
- Cam, F. S., Colakoglu, M., Sekuri, C., Colakoglu, S., Sahan, C., & Berdeli, A. (2005). Association between the ACE I/D gene polymorphism and physical performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can J Appl Physiol*, 30(1), 74-86.
- Cam, S., Colakoglu, M., Colakoglu, S., Sekuri, C., & Berdeli, A. (2007). ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. *J Sports Med Phys Fitness*, 47(2), 234-238.
- Candy, G. P., Skudicky, D., Mueller, U. K., Woodiwiss, A. J., Sliwa, K., Luker, F., Esser, J., Sareli, P., & Norton, G. R. (1999). Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 83(5), 740-744.
- Carre, F. (2003). [Genetic aspects of the athlete's heart]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 96(11), 1121-1126.
- Cerit, M., Colakoglu, M., Erdogan, M., Berdeli, A., & Cam, F. S. (2006). Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. *Eur J Appl Physiol*, 98(5), 461-465.
- Charbonneau, D. E., Hanson, E. D., Ludlow, A. T., Delmonico, M. J., Hurley, B. F., & Roth, S. M. (2008). ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc*, 40(4), 677-683.
- Chen, Z., Tan, F., Erdos, E. G., & Deddish, P. A. (2005). Hydrolysis of angiotensin peptides by human angiotensin I-converting enzyme and the resensitization of B2 kinin receptors. *Hypertension*, 46(6), 1368-1373.

- Clarkson, P. B., Prasad, N., MacLeod, C., Burchell, B., & MacDonald, T. M. (1997). Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 15(9), 995-1000.
- Colakoglu, M., Cam, F. S., Kayitken, B., Cetinoz, F., Colakoglu, S., Turkmen, M., & Sayin, M. (2005). ACE genotype may have an effect on single versus multiple set preferences in strength training. *Eur J Appl Physiol*, 95(1), 20-26.
- Coppo, M., Boddi, M., Bandinelli, M., Degl'innocenti, D., Ramazzotti, M., Marra, F., Galastri, S., Abbate, R., Gensini, G. F., & Poggesi, L. (2008). Angiotensin II upregulates renin-angiotensin system in human isolated T lymphocytes. *Regul Pept*, 151(1-3), 1-6.
- Davids, K., Glazier, P., Araujo, D., & Bartlett, R. (2003). Movement systems as dynamical systems: the functional role of variability and its implications for sports medicine. *Sports Med*, 33(4), 245-260.
- Day, S. H., Gohlke, P., Dhamrait, S. S., & Williams, A. G. (2007). No correlation between circulating ACE activity and VO₂max or mechanical efficiency in women. *Eur J Appl Physiol*, 99(1), 11-18.
- Day, S. H., Williams, C., Folland, J. P., Gohlke, P., & Williams, A. G. (2004). The acute effects of exercise and glucose ingestion on circulating angiotensin-converting enzyme in humans. *Eur J Appl Physiol*, 92(4-5), 579-583.
- de Groote, P., Helbecque, N., Lamblin, N., Hermant, X., Amouyel, P., Bauters, C., & Dallongeville, J. (2004). Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 6(1), 17-21.
- de Groote, P., Lamblin, N., Helbecque, N., Mouquet, F., Mc Fadden, E., Hermant, X., Amouyel, P., Dallongeville, J., & Bauters, C. (2005). The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 7(6), 966-973.
- Degens, H. (2008). Elevated plasma ACE activity: no guarantee for enhanced left ventricular hypertrophy during training. *Acta Physiol (Oxf)*, 194(2), 95.
- Dehnert, C., Weymann, J., Montgomery, H. E., Woods, D., Maggiorini, M., Scherrer, U., Gibbs, J. S., & Bartsch, P. (2002). No association between high-altitude tolerance and the ACE I/D gene polymorphism. *Med Sci Sports Exerc*, 34(12), 1928-1933.
- del Mar Matarin, M., Poca, M. A., Bartres-Faz, D., Mataro, M., Clemente, I. C., Sole-Padullés, C., Gonzalez-Perez, E., Moral, P., Barrios, M., Junque, C., & Sahuquillo, J. (2005). Angiotensin I converting enzyme polymorphism effects in patients with normal pressure hydrocephalus syndrome before and after surgery. *J Neurol*, 252(2), 191-196.
- Dengel, D. R., Brown, M. D., Ferrell, R. E., Reynolds, T. H. t., & Supiano, M. A. (2002). Exercise-induced changes in insulin action are associated with ACE gene polymorphisms in older adults. *Physiol Genomics*, 11(2), 73-80.
- Di Pasquale, P., Cannizzaro, S., Scalzo, S., Giubilato, A., Maringhini, G., Giambanco, F., Sarullo, F., Tarsia, G., Giammanco, M., Gaspare, P., & Paterna, S. (2004). Relationship between ACE-DD polymorphism and diastolic performance in healthy subjects. *Scand Cardiovasc J*, 38(2), 93-97.
- Dickson, M. E., & Sigmund, C. D. (2006). Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*, 48(1), 14-20.
- Dodic, M., Moritz, K., & Wintour, E. M. (2003). Prenatal exposure to glucocorticoids and adult disease. *Arch Physiol Biochem*, 111(1), 61-69.
- Dolezal, T. (2006). Imidapril in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 7(3), 146-154.
- Drexler, H. (1994). Heart failure: an update on pathophysiology. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 87 Spec No 2, 13-16.
- Dusting, G. J. (1996). Nitric oxide in coronary artery disease: roles in atherosclerosis, myocardial reperfusion and heart failure. *EXS*, 76, 33-55.
- Duzli, Y., Grossman, E., Gaides, M., Segev, S., Gal, N., & Ben-Dov, I. (2007). Do angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors enhance the effect of exercise rehabilitation in patients with hypertension and ACE DD and DI genotypes? *Arch Phys Med Rehabil*, 88(2), 262-264.
- Fenstermacher, S. K., & Saudino, K. J. (2007). Toddler see, toddler do? Genetic and environmental influences on laboratory-assessed elicited imitation. *Behav Genet*, 37(5), 639-647.
- Fielitz, J., Hein, S., Mitrovic, V., Pregla, R., Zurbrugg, H. R., Warnecke, C., Schaper, J., Fleck, E., & Regitz-Zagrosek, V. (2001). Activation of the cardiac renin-angiotensin system and

- increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 37(5), 1443-1449.
- Flavell, D. M., Wootton, P. T., Myerson, S. G., World, M. J., Pennell, D. J., Humphries, S. E., Talmud, P. J., & Montgomery, H. E. (2006). Variation in the lipoprotein lipase gene influences exercise-induced left ventricular growth. *J Mol Med*, 84(2), 126-131.
- Folland, J., Leach, B., Little, T., Hawker, K., Myerson, S., Montgomery, H., & Jones, D. (2000). Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol*, 85(5), 575-579.
- Fortunato, G., Fattoruso, O., De Caterina, M., Mancini, A., Di Fiore, R., Alfieri, A., Tafuri, D., & Buono, P. (2007). RAS and MTHFR gene polymorphisms in a healthy exercise-trained population: association with the MTHFR (TT) genotype and a lower hemoglobin level. *Int J Sports Med*, 28(2), 172-177.
- Frederiksen, H., Gaist, D., Bathum, L., Andersen, K., McGue, M., Vaupel, J. W., & Christensen, K. (2003). Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival—a follow-up study of elderly Danish twins. *Ann Epidemiol*, 13(1), 57-65.
- Friedl, W., Krempler, F., Sandhofer, F., & Paulweber, B. (1996). Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting-enzyme gene and blood pressure during ergometry in normal males. *Clin Genet*, 50(6), 541-544.
- Friedl, W., Mair, J., Pichler, M., Paulweber, B., Sandhofer, F., & Puschendorf, B. (1998). Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is associated with atrial natriuretic peptide activity after exercise. *Clin Chim Acta*, 274(2), 199-211.
- Fuentes, R. M., Perola, M., Nissinen, A., & Tuomilehto, J. (2002). ACE gene and physical activity, blood pressure, and hypertension: a population study in Finland. *J Appl Physiol*, 92(6), 2508-2512.
- Gao, J., Gao, X., Qin, W., Dang, F., Zhang, F., Qian, X., Zeng, X., Xing, Q., Zheng, Z., Li, J., Guo, T., Chang, H., Feng, G., & He, L. (2006). No observable relationship between the ACE gene insertion/deletion polymorphism and psychometric IQ and psychomotor ability in Chinese children. *Neuropsychobiology*, 53(4), 196-202.
- Gao, X., Yang, H., & ZhiPing, T. (2006). Association studies of genetic polymorphism, environmental factors and their interaction in ischemic stroke. *Neurosci Lett*, 398(3), 172-177.
- Giaccaglia, V., Nicklas, B., Kritchevsky, S., Mychalecky, J., Messier, S., Bleecker, E., & Pahor, M. (2008). Interaction between angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. *Int J Sports Med*, 29(1), 40-44.
- Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Gonzalez-Freire, M., Muniesa, C. A., Fernandez Del Valle, M., Perez, M., Foster, C., & Lucia, A. (2009). Endurance performance: genes or gene combinations? *Int J Sports Med*, 30(1), 66-72.
- Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Moran, M., Perez, M., Mate-Munoz, J. L., del Valle, M. F., Rubio, J. C., Garcia-Consuegra, I., Foster, C., Andreu, I. A., Martin, M. A., Arenas, J., & Lucia, A. (2008). The I allele of the ACE gene is associated with improved exercise capacity in women with McArdle disease. *Br J Sports Med*, 42(2), 134-140.
- Gonzalez, A. J., Hernandez, D., De Vera, A., Barrios, Y., Salido, E., Torres, A., & Terrados, N. (2006). ACE gene polymorphism and erythropoietin in endurance athletes at moderate altitude. *Med Sci Sports Exerc*, 38(4), 688-693.
- Gonzalez-Freire, M., Santiago, C., Gomez-Gallego, F., Perez, M., Foster, C., Arenas, J., & Lucia, A. (2009). Does the K153R variant of the myostatin gene influence the clinical presentation of women with McArdle disease? *Neuromuscul Disord*, 19(3), 220-222.
- Gosker, H. R., Pennings, H. J., & Schols, A. M. (2004). ACE Gene Polymorphism in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(5), 572; author reply 572-573.
- Gratzke, P., Boschmann, M., Dechend, R., Qadri, F., Malchow, J., Graeske, S., Engeli, S., Janke, J., Springer, J., Contrepas, A., Plehm, R., Klaus, S., Nguyen, G., Luft, F. C., & Muller, D. N. (2009). Energy metabolism in human renin-gene transgenic rats: does renin contribute to obesity? *Hypertension*, 53(3), 516-523.
- Grocott, M., Montgomery, H., & Vercueil, A. (2007). High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine. *Crit Care*, 11(1), 203.
- Gruchala, M., Cieciewicz, D., Ochman, K., Wasag, B., Koprowski, A., Wojtowicz, A., Dubaniewicz, W., Targonski, R., Sobiczewski, W., Grzybowski, A., Romanowski, P., Limon, J., & Rynkiewicz, A. (2003). Left ventricular size, mass and function in relation to angiotensin-

- converting enzyme gene and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med*, 41(4), 522-528.
- Hagberg, J. M., McCole, S. D., Brown, M. D., Ferrell, R. E., Wilund, K. R., Huberty, A., Douglass, L. W., & Moore, G. E. (2002). ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 92(3), 1083-1088.
- Hagberg, J. M., Moore, G. E., & Ferrell, R. E. (2001). Specific genetic markers of endurance performance and VO₂max. *Exerc Sport Sci Rev*, 29(1), 15-19.
- Hagemann, D., Bohlender, J., Hoch, B., Krause, E. G., & Karczewski, P. (2001). Expression of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II delta-subunit isoforms in rats with hypertensive cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biochem*, 220(1-2), 69-76.
- Hamdi, H. K., & Castellon, R. (2004). A genetic variant of ACE increases cell survival: a new paradigm for biology and disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 318(1), 187-191.
- Headley, S. A., Keenan, T. G., Manos, T. M., Phillips, K., Lachowetz, T., Keenan, H. A., & Mahar, M. T. (1998). Renin and hemodynamic responses to exercise in borderline hypertensives. *Ethn Dis*, 8(3), 312-318.
- Heiser, P., Heinz-Gutenbrunner, M., Frey, J., Smidt, J., Grabarkiewicz, J., Friedel, S., Kuhnau, W., Schmidtke, J., Renschmidt, H., & Hebebrand, J. (2006). Twin study on heritability of activity, attention, and impulsivity as assessed by objective measures. *J Atten Disord*, 9(4), 575-581.
- Heled, Y., Bloom, M. S., Wu, T. J., Stephens, Q., & Deuster, P. A. (2007). CK-MM and ACE genotypes and physiological prediction of the creatine kinase response to exercise. *J Appl Physiol*, 103(2), 504-510.
- Heled, Y., Moran, D. S., Mendel, L., Laor, A., Pras, E., & Shapiro, Y. (2004). Human ACE I/D polymorphism is associated with individual differences in exercise heat tolerance. *J Appl Physiol*, 97(1), 72-76.
- Heuser, I. (2003). [Prevention of dementias: state of the art]. *Dtsch Med Wochenschr*, 128(9), 421-422.
- Hinckson, E. A., Hopkins, W. G., Edwards, J. S., Pfitzinger, P., & Hellemans, J. (2005). Sea-level performance in runners using altitude tents: a field study. *J Sci Med Sport*, 8(4), 451-457.
- Hopkinson, N. S., Li, K. W., Kehoe, A., Humphries, S. E., Roughton, M., Moxham, J., Montgomery, H., & Polkey, M. I. (2008). Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 87(2), 385-390.
- Hopkinson, N. S., Nickol, A. H., Payne, J., Hawe, E., Man, W. D., Moxham, J., Montgomery, H., & Polkey, M. I. (2004). Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(4), 395-399.
- Hosseini-Khalili, A. R., Thompson, J., Kehoe, A., Hopkinson, N. S., Khoshbaten, A., Soroush, M. R., Humphries, S. E., Montgomery, H., & Ghanei, M. (2008). Angiotensin-converting enzyme genotype and late respiratory complications of mustard gas exposure. *BMC Pulm Med*, 8, 15.
- Hurlbut, D. E., Lott, M. E., Ryan, A. S., Ferrell, R. E., Roth, S. M., Ivey, F. M., Martel, G. F., Lemmer, J. T., Fleg, J. L., & Hurley, B. F. (2002). Does age, sex, or ACE genotype affect glucose and insulin responses to strength training? *J Appl Physiol*, 92(2), 643-650.
- Imboden, H., Patil, J., Nussberger, J., Nicoud, F., Hess, B., Ahmed, N., Schaffner, T., Wellner, M., Muller, D., Inagami, T., Senbonmatsu, T., Pavel, J., & Saavedra, J. M. (2009). Endogenous angiotensinergic system in neurons of rat and human trigeminal ganglia. *Regul Pept*, 154(1-3), 23-31.
- Jalil, J. E., Cordova, S., Ocaranza, M., Schumacher, E., Braun, S., Chamorro, G., Fardella, C., & Lavandero, S. (2002). Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and adrenergic response to exercise in hypertensive patients. *Med Sci Monit*, 8(8), CR566-571.
- Jones, A., Montgomery, H. E., & Woods, D. R. (2002). Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev*, 30(4), 184-190.
- Jones, A., & Woods, D. R. (2003). Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem Cell Biol*, 35(6), 855-866.
- Jones, J. M., Park, J. J., Johnson, J., Vizcaino, D., Hand, B., Ferrell, R., Weir, M., Dowling, T., Obisesan, T., & Brown, M. (2006). Renin-angiotensin system genes and exercise training-induced changes in sodium excretion in African American hypertensives. *Ethn Dis*, 16(3), 666-674.

- Kanazawa, H., Hirata, K., & Yoshikawa, J. (2003a). Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax*, 58(7), 629-631.
- Kanazawa, H., Hirata, K., & Yoshikawa, J. (2003b). Influence of oxygen administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in COPD patients with different ACE genotypes. *Clin Physiol Funct Imaging*, 23(6), 332-336.
- Kanazawa, H., Okamoto, T., Hirata, K., & Yoshikawa, J. (2000). Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(4 Pt 1), 1235-1238.
- Kanazawa, H., Otsuka, T., Hirata, K., & Yoshikawa, J. (2002). Association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD. *Chest*, 121(3), 697-701.
- Kanazawa, H., Tateishi, Y., & Yoshikawa, J. (2004). Acute effects of nifedipine administration in pulmonary haemodynamics and oxygen delivery during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: implication of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *Clin Physiol Funct Imaging*, 24(4), 224-228.
- Karaali, Z. E., Agachan, B., Yilmaz, H., & Isbir, T. (2004). Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphisms and effects of left ventricular hypertrophy in Turkish myocardial infarction patients. *Acta Cardiol*, 59(5), 493-497.
- Katz, A. M. (1992). Heart failure in 2001: a prophecy. *Am J Cardiol*, 70(10), 126C-131C.
- Kehoe, A. D., Eleftheriou, K. I., Heron, M., Coats, T. J., & Montgomery, H. E. (2008). Angiotensin-converting enzyme genotype may predict survival following major trauma. *Emerg Med J*, 25(11), 759-761.
- Koehle, M. S., Wang, P., Guenette, J. A., & Rupert, J. L. (2006). No association between variants in the ACE and angiotensin II receptor 1 genes and acute mountain sickness in Nepalese pilgrims to the Janai Purnima Festival at 4380 m. *High Alt Med Biol*, 7(4), 281-289.
- Kolasinska-Kloch, W., Jabrocka, A., Kiec-Wilk, B., Lesniak, W., Kloch, M., Dubiel, J. S., & Dembinska-Kiec, A. (2004). [Relations between endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting gene polymorphisms and certain biochemical parameters in patients with cardiac syndrome X]. *Przegl Lek*, 61(6), 743-746.
- Kondoh, G., Tojo, H., Nakatani, Y., Komazawa, N., Murata, C., Yamagata, K., Maeda, Y., Kinoshita, T., Okabe, M., Taguchi, R., & Takeda, J. (2005). Angiotensin-converting enzyme is a GPI-anchored protein releasing factor crucial for fertilization. *Nat Med*, 11(2), 160-166.
- Kourlaba, G., Pitsiladis, Y. P., Lagou, V., Grammatikaki, E., Moran, C. N., Kondaki, K., Roma-Giannikou, E., & Manios, Y. (2008). Interaction effects between total energy and macronutrient intakes and angiotensin-converting enzyme 1 (ACE) I/D polymorphism on adiposity-related phenotypes in toddlers and preschoolers: the Growth, Exercise and Nutrition Epidemiological Study in preSchoolers: the GENESIS study. [corrected]. *Br J Nutr*, 100(6), 1333-1340.
- Koyama, R. G., Castro, R. M., De Mello, M. T., Tufik, S., & Pedrazzoli, M. (2008). Simple detection of large InDeLS by DHPLC: the ACE gene as a model. *J Biomed Biotechnol*, 2008, 562183.
- Kozlowski, S., Corr, M., Takeshita, T., Boyd, L. F., Pendleton, C. D., Germain, R. N., Berzofsky, J. A., & Margulies, D. H. (1992). Serum angiotensin-1 converting enzyme activity processes a human immunodeficiency virus 1 gp160 peptide for presentation by major histocompatibility complex class I molecules. *J Exp Med*, 175(6), 1417-1422.
- Krauss, R. M., Winston, M., Fletcher, R. N., & Grundy, S. M. (1998). Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation*, 98(14), 1472-1476.
- Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J., Visser, M., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Harris, T. B., Lange, E. M., Penninx, B. W., Goodpaster, B. H., Satterfield, S., Colbert, L. H., Rubin, S. M., & Pahor, M. (2005). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype, exercise, and physical decline. *JAMA*, 294(6), 691-698.
- Kunz, R., Bork, J. P., Fritsche, L., Ringel, J., & Sharma, A. M. (1998). Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 9(9), 1653-1663.
- Lagou, V., Manios, Y., Moran, C. N., Bailey, M. E., Grammatikaki, E., Oikonomou, E., Ioannou, E., Moschonis, G., Wilson, R. H., & Pitsiladis, Y. P. (2007). Developmental changes in adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS study and associations with the ACE I/D polymorphism. *Int J Obes (Lond)*, 31(7), 1052-1060.

- Lalukota, K., Cleland, J. G., Ingle, L., Clark, A. L., & Coletta, A. P. (2004). Clinical trials update from the Heart Failure Society of America: EMOTE, HERB-CHF, BEST genetic sub-study and RHYTHM-ICD. *Eur J Heart Fail*, 6(7), 953-955.
- Le Corvoisier, P., Lopes, M. E., Su, J., & Hittinger, L. (2000). [Role of nitric oxide in heart failure]. *J Soc Biol*, 194(3-4), 143-149.
- Lee, J. T., Chaloner, E. J., & Hollingsworth, S. J. (2006). The role of cardiopulmonary fitness and its genetic influences on surgical outcomes. *Br J Surg*, 93(2), 147-157.
- Lewis, J., & Lewis, E. J. (2001). In memory of a legendary athlete: measured success in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 21(2), 124-132.
- Li, C. M., Zhang, C., Lu, X. L., Feng, H. Y., Su, Q. X., Zeng, Y., Zhang, H. L., & Qiu, S. L. (2007). [Relationship between angiotensin converting enzyme gene and ischemic stroke]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 19(6), 321-324.
- Li, Y. M., Xiang, Y., & Sun, Z. Q. (2008). An entropy-based measure for QTL mapping using extreme samples of population. *Hum Hered*, 65(3), 121-128.
- Liu, T., & Sun, X. (2006). [An association study between the insertion/deletion polymorphism of angiotensin I converting enzyme gene and human speed endurance]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 23(5), 1045-1047.
- Lopes, A. A., James, S. A., Port, F. K., Ojo, A. O., Agodoa, L. Y., & Jamerson, K. A. (2003). Meeting the challenge to improve the treatment of hypertension in blacks. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 5(6), 393-401.
- Lopes, H. F., Consolim-Colombo, F. M., Barreto-Filho, J. A., Riccio, G. M., Negrao, C. E., & Krieger, E. M. (2008). Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res*, 41(10), 849-853.
- Maia-Fernandes, T., Roncon-Albuquerque, R., Jr., & Leite-Moreira, A. F. (2008). Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiologic implications. *Rev Port Cardiol*, 27(11), 1431-1449.
- Maier, L. A., Raynolds, M. V., Young, D. A., Barker, E. A., & Newman, L. S. (1999). Angiotensin-1 converting enzyme polymorphisms in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(4 Pt 1), 1342-1350.
- Martinuzzi, A., Sartori, E., Fanin, M., Nascimbeni, A., Valente, L., Angelini, C., Siciliano, G., Mongini, T., Tonin, P., Tomelleri, G., Toscano, A., Merlini, L., Bindoff, L. A., & Bertelli, S. (2003). Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. *Ann Neurol*, 53(4), 497-502.
- McCauley, T., Mastana, S. S., Hossack, J., Macdonald, M., & Folland, J. P. (2009). Human angiotensin-converting enzyme I/D and alpha-actinin 3 R577X genotypes and muscle functional and contractile properties. *Exp Physiol*, 94(1), 81-89.
- McCole, S. D., Brown, M. D., Moore, G. E., Ferrell, R. E., Wilund, K. R., Huberty, A., Douglass, L. W., & Hagberg, J. M. (2002). Angiotensinogen M235T polymorphism associates with exercise hemodynamics in postmenopausal women. *Physiol Genomics*, 10(2), 63-69.
- Montgomery, H., & Brull, D. (2000). Gene-environment interactions and the response to exercise. *Int J Exp Pathol*, 81(5), 283-287.
- Montgomery, H., Brull, D., & Humphries, S. E. (2002). Analysis of gene-environment interactions by "stressing-the-genotype" studies: the angiotensin converting enzyme and exercise-induced left ventricular hypertrophy as an example. *Ital Heart J*, 3(1), 10-14.
- Montgomery, H., Clarkson, P., Barnard, M., Bell, J., Brynes, A., Dollery, C., Hajnal, J., Hemingway, H., Mercer, D., Jarman, P., Marshall, R., Prasad, K., Rayson, M., Saeed, N., Talmud, P., Thomas, L., Jubb, M., World, M., & Humphries, S. (1999). Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*, 353(9152), 541-545.
- Montgomery, H., & Dhamrait, S. (2002). ACE genotype and performance. *J Appl Physiol*, 92(4), 1774-1775; author reply 1776-1777.
- Montgomery, H., & Woods, D. (1999). High intensity training and the heart. *Hosp Med*, 60(3), 187-191.
- Moran, C. N., Vassilopoulos, C., Tsiokanos, A., Jamurtas, A. Z., Bailey, M. E., Montgomery, H. E., Wilson, R. H., & Pitsiladis, Y. P. (2006). The associations of ACE polymorphisms with physical, physiological and skill parameters in adolescents. *Eur J Hum Genet*, 14(3), 332-339.
- Moran, C. N., Vassilopoulos, C., Tsiokanos, A., Jamurtas, A. Z., Bailey, M. E., Wilson, R. H., & Pitsiladis, Y. P. (2005). Effects of interaction between angiotensin I-converting enzyme

- polymorphisms and lifestyle on adiposity in adolescent Greeks. *Obes Res*, 13(9), 1499-1504.
- Mortimer, H., Patel, S., & Peacock, A. J. (2004). The genetic basis of high-altitude pulmonary oedema. *Pharmacol Ther*, 101(2), 183-192.
- Muller, B. R. (2002). Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. *Ann Clin Biochem*, 39(Pt 5), 436-443.
- Nakai, K., Habano, W., Fujita, T., Schnackenberg, J., Kawazoe, K., Suwabe, A., & Itoh, C. (2002). Highly multiplexed genotyping of coronary artery disease-associated SNPs using MALDI-TOF mass spectrometry. *Hum Mutat*, 20(2), 133-138.
- Nakata, Y., Katsuya, T., Rakugi, H., Takami, S., Ohishi, M., Kamino, K., Higaki, J., Tabuchi, Y., Kumahara, Y., Miki, T., & Ogiwara, T. (1996). Polymorphism of the apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes in Japanese subjects with silent myocardial ischemia. *Hypertension*, 27(6), 1205-1209.
- Onder, G., Vedova, C. D., & Pahor, M. (2006). Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle. *Curr Pharm Des*, 12(16), 2057-2064.
- Ott, C., Schwarz, T., Hilgers, K. F., Kreutz, R., Schlaich, M. P., & Schmieder, R. E. (2007). Left-ventricular structure and function are influenced by angiotensinogen gene polymorphism (-20 A/C) in young male patients. *Am J Hypertens*, 20(9), 974-980.
- Ozturk, O., & Ozturk, U. (2009). Relation between angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism and pulse pressure in patients with a first anterior acute myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg*, 9(1), 9-14.
- Ozturk, O., Ulgen, M. S., Tekes, S., Ozturk, U., & Toprak, N. (2005). Influence of angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism on the right ventricular myocardial performance index in patients with a first acute anterior myocardial infarction. *Circ J*, 69(2), 211-215.
- Patel, S., Woods, D. R., Macleod, N. J., Brown, A., Patel, K. R., Montgomery, H. E., & Peacock, A. J. (2003). Angiotensin-converting enzyme genotype and the ventilatory response to exertional hypoxia. *Eur Respir J*, 22(5), 755-760.
- Payne, J., & Montgomery, H. (2003). The renin-angiotensin system and physical performance. *Biochem Soc Trans*, 31(Pt 6), 1286-1289.
- Payne, J., & Montgomery, H. (2004). Genetic variation and physical performance. *World Rev Nutr Diet*, 93, 270-302.
- Pearson, H. (2006). Physiology: freaks of nature? *Nature*, 444(7122), 1000-1001.
- Pedersen-Bjergaard, U., Agerholm-Larsen, B., Pramming, S., Hougaard, P., & Thorsteinsson, B. (2001). Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 357(9264), 1248-1253.
- Pelliccia, A., & Thompson, P. D. (2006). The genetics of left ventricular remodeling in competitive athletes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 7(4), 267-270.
- Pescatello, L. S., Kostek, M. A., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Seip, R. L., Price, T. B., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. M., Visich, P. S., Zoeller, R. F., Devaney, J. M., & Hoffman, E. P. (2006). ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, 38(6), 1074-1081.
- Principe, A., Melgar-Lesmes, P., Fernandez-Varo, G., del Arbol, L. R., Ros, J., Morales-Ruiz, M., Bernardi, M., Arroyo, V., & Jimenez, W. (2008). The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology*, 48(4), 1193-1201.
- Proudler, A. J., Crook, D., Godsland, I. F., Collins, P., Rosano, G. M., & Stevenson, J. C. (1995). Serum angiotensin-I-converting enzyme activity in women with cardiometabolic syndrome X: relation to blood pressure and lipid and carbohydrate metabolic risk markers for coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(2), 696-699.
- Qadar Pasha, M. A., Khan, A. P., Kumar, R., Grover, S. K., Ram, R. B., Norboo, T., Srivastava, K. K., Selvamurthy, W., & Brahmachari, S. K. (2001). Angiotensin converting enzyme insertion allele in relation to high altitude adaptation. *Ann Hum Genet*, 65(Pt 6), 531-536.
- Rankinen, T., & Bouchard, C. (2002). Genetics and blood pressure response to exercise, and its interactions with adiposity. *Prev Cardiol*, 5(3), 138-144.
- Raynaud, A., Cohen, R., & Modigliani, E. (1994). [Calcitonin gene-related peptide (CGRP)]. *Presse Med*, 23(4), 171-175.
- Reyes-Engel, A., Morcillo, L., Aranda, F. J., Ruiz, M., Gaitan, M. J., Mayor-Olea, A., Aranda, P., & Ferrario, C. M. (2006). Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 7(2), 92-97.

- Roltsch, M. H., Brown, M. D., Hand, B. D., Kostek, M. C., Phares, D. A., Huberty, A., Douglass, L. W., Ferrell, R. E., & Hagberg, J. M. (2005). No association between ACE I/D polymorphism and cardiovascular hemodynamics during exercise in young women. *Int J Sports Med*, 26(8), 638-644.
- Rommel, O., Kley, R. A., Dekomien, G., Epplen, J. T., Vorgerd, M., & Hasenbring, M. (2006). Muscle pain in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): the role of gender, genotype, and pain-related coping. *Pain*, 124(3), 295-304.
- Roth, S. M. (2006). The ACE ID genotype and muscle strength and size response to unilateral resistance training". *Med Sci Sports Exerc*, 38(6), 1073.
- Ruixing, Y., Jinzhen, W., Shangling, P., Weixiong, L., Dezhai, Y., & Yuming, C. (2008). Sex differences in environmental and genetic factors for hypertension. *Am J Med*, 121(9), 811-819.
- Ruiz, J. R., Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Gonzalez-Freire, M., Verde, Z., Foster, C., & Lucia, A. (2009). Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol*, 587(Pt 7), 1527-1534.
- Rupert, J. L., Devine, D. V., Monsalve, M. V., & Hochachka, P. W. (1999). Angiotensin-converting enzyme (ACE) alleles in the Quechua, a high altitude South American native population. *Ann Hum Biol*, 26(4), 375-380.
- Sakka, Y., Babazono, T., Sato, A., Ujihara, N., & Iwamoto, Y. (2004). ACE gene polymorphism, left ventricular geometry, and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 64(1), 41-49.
- Samani, N. J., Martin, D. S., Brack, M., Cullen, J., Chauhan, A., Lodwick, D., Harley, A., Swales, J. D., de Bono, D. P., & Gershlick, A. H. (1995). Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet*, 345(8956), 1013-1016.
- Saunders, C. J., de Milander, L., Hew-Butler, T., Xenophontos, S. L., Cariolou, M. A., Anastassiades, L. C., Noakes, T. D., & Collins, M. (2006). Dipsogenic genes associated with weight changes during Ironman Triathlons. *Hum Mol Genet*, 15(20), 2980-2987.
- Saunders, C. J., Xenophontos, S. L., Cariolou, M. A., Anastassiades, L. C., Noakes, T. D., & Collins, M. (2006). The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. *Hum Mol Genet*, 15(6), 979-987.
- Schächinger, V., Britten, M. B., Elsner, M., Walter, D. H., Scharrer, I., & Zeiher, A. M. (1999). A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation*, 100(14), 1502-1508.
- Scheen, A. J., & Giet, D. (2005). [Prevention of type 2 diabetes: a new public health challenge]. *Rev Med Liege*, 60(5-6), 383-390.
- Scott, R. A., Moran, C., Wilson, R. H., Onywera, V., Boit, M. K., Goodwin, W. H., Gohlke, P., Payne, J., Montgomery, H., & Pitsiladis, Y. P. (2005). No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 141(2), 169-175.
- Sha, Q., Zhu, X., Zuo, Y., Cooper, R., & Zhang, S. (2006). A combinatorial searching method for detecting a set of interacting loci associated with complex traits. *Ann Hum Genet*, 70(Pt 5), 677-692.
- Shleptsova, V. A., Malyuchenko, N. V., Kulikova, M. A., Timofeeva, M. A., Shchegolkova, J. V., Vedjakov, A. M., Sysoeva, O. V., & Tonevitsky, A. G. (2008). Role of renin-angiotensin system in the formation of emotional state in humans. *Bull Exp Biol Med*, 145(4), 391-394.
- Shneider, O. V., Obrezan, A. G., Makeeva, E. D., Stupnitskii, A. A., Spivak, I. M., & Mikhel'son, V. M. (2004). [Impact of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, endothelial NO synthase, and bradykinin receptor B2 gene polymorphisms on myocardium in patients with hypertension and in athletes]. *Tsitologiya*, 46(1), 69-78.
- Sivakova, D., Lajdova, A., Basistova, Z., Cvicelova, M., Karabova, P., & Blazicek, P. (2008). Relationships between blood pressure, polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), body composition and biochemical characteristics in elderly Slovaks. *Anthropol Anz*, 66(2), 199-209.
- Snyder, E. M., Olson, T. P., & Johnson, B. D. (2007). Genetics and pharmacogenetics in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 4(3), 139-144.
- Stewart, C. E., & Rittweger, J. (2006). Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 6(1), 73-86.

- Susic, D., Nunez, E., & Frohlich, E. D. (1995). Reversal of hypertrophy: an active biologic process. *Curr Opin Cardiol*, 10(5), 466-472.
- Takiyuddin, M. A., Parmer, R. J., Kailasam, M. T., Cervenka, J. H., Kennedy, B., Ziegler, M. G., Lin, M. C., Li, J., Grim, C. E., Wright, F. A., & et al. (1995). Chromogranin A in human hypertension. Influence of heredity. *Hypertension*, 26(1), 213-220.
- Tanabe, N., Amano, S., Tatsumi, K., Kominami, S., Igarashi, N., Shimura, R., Matsubara, H., Kasahara, Y., Takiguchi, Y., & Kuriyama, T. (2006). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 70(9), 1174-1179.
- Tangurek, B., Ketenci, B., Ozay, B., Ozer, N., Yilmaz, H., Sayar, N., Ciloglu, F., Gorur, A., & Bolca, O. (2008). Lack of association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and type I aortic dissection. *J Int Med Res*, 36(4), 714-720.
- Tanriverdi, H., Evrengul, H., Kaftan, A., Dursunoglu, D., Turgut, S., Akda, B., & Kilic, M. (2005). Effects of angiotensin-converting enzyme polymorphism on aortic elastic parameters in athletes. *Cardiology*, 104(3), 113-119.
- Tanriverdi, H., Evrengul, H., Tanriverdi, S., Turgut, S., Akdag, B., Kaftan, H. A., & Semiz, E. (2005). Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism. *Circ J*, 69(9), 1105-1110.
- Thomis, M. A., Huygens, W., Heuninckx, S., Chagnon, M., Maes, H. H., Claessens, A. L., Vlietinck, R., Bouchard, C., & Beunen, G. P. (2004). Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur J Appl Physiol*, 92(3), 267-274.
- Thompson, J., Raitt, J., Hutchings, L., Drenos, F., Bjargo, E., Loset, A., Grocott, M., & Montgomery, H. (2007). Angiotensin-converting enzyme genotype and successful ascent to extreme high altitude. *High Alt Med Biol*, 8(4), 278-285.
- Thompson, P. D., Tsongalis, G. J., Ordovas, J. M., Seip, R. L., Bilbie, C., Miles, M., Zoeller, R., Visich, P., Gordon, P., Angelopoulos, T. J., Pescatello, L., & Moyna, N. (2006). Angiotensin-converting enzyme genotype and adherence to aerobic exercise training. *Prev Cardiol*, 9(1), 21-24.
- Thornton-Wells, T. A., Moore, J. H., Martin, E. R., Pericak-Vance, M. A., & Haines, J. L. (2008). Confronting complexity in late-onset Alzheimer disease: application of two-stage analysis approach addressing heterogeneity and epistasis. *Genet Epidemiol*, 32(3), 187-203.
- Top ten health advances of 2000. (2000). *Harv Health Lett*, 26(2), 1-3.
- Troposkiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G., & Butler, J. (2009). The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 54(19), 1747-1762.
- Tsianos, G., Eleftheriou, K. I., Hawe, E., Woolrich, L., Watt, M., Watt, I., Peacock, A., Montgomery, H., & Grant, S. (2005). Performance at altitude and angiotensin I-converting enzyme genotype. *Eur J Appl Physiol*, 93(5-6), 630-633.
- Tzamaloukas, A. H., & Murata, G. H. (2005). Prevention of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol*, 37(3), 655-663.
- Ulgren, M. S., Ozturk, O., Alan, S., Kayrak, M., Turan, Y., Tekes, S., & Toprak, N. (2007). The relationship between angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) gene polymorphism and left ventricular remodeling in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 18(3), 153-157.
- Vazquez-Rey, E., Montgomery, H. E., Arroyo-Espliguero, R., Brown, S., & Kaski, J. C. (2005). Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Int J Cardiol*, 98(2), 339-340.
- Vigano, A., Trutschnigg, B., Kilgour, R. D., Hamel, N., Hornby, L., Lucar, E., Foulkes, W., Tremblay, M. L., & Morais, J. A. (2009). Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and body composition, functional performance, and blood biomarkers in advanced cancer patients. *Clin Cancer Res*, 15(7), 2442-2447.
- Vladutiu, G. D., & Natelson, B. H. (2004). Association of medically unexplained fatigue with ACE insertion/deletion polymorphism in Gulf War veterans. *Muscle Nerve*, 30(1), 38-43.
- Voroshin, I. N., & Astratenkova, I. V. (2008). [Dependence of endurance performance on ACE gene polymorphism in athletes]. *Fiziol Cheloveka*, 34(1), 129-131.
- Wagner, H., Thaller, S., Dahse, R., & Sust, M. (2006). Biomechanical muscle properties and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: a model-based study. *Eur J Appl Physiol*, 98(5), 507-515.

- Walpole, B., Noakes, T. D., & Collins, M. (2006). Growth hormone 1 (GH1) gene and performance and post-race rectal temperature during the South African Ironman triathlon. *Br J Sports Med*, 40(2), 145-150; discussion 145-150.
- Wang, P., Fedoruk, M. N., & Rupert, J. L. (2008). Keeping pace with ACE: are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Med*, 38(12), 1065-1079.
- Weidmann, P., & Beretta-Piccoli, C. (1988). Dysregulation of blood pressure in normotensive offspring of hypertensive parents. *J Cardiovasc Pharmacol*, 12 Suppl 3, S134-148.
- Wieczorek, S. J., & Tsongalis, G. J. (2001). Pharmacogenomics: will it change the field of medicine? *Clin Chim Acta*, 308(1-2), 1-8.
- Williams, A. G., Day, S. H., & Dhamrait, S. (2002). ACE gene, physical activity, and physical fitness. *J Appl Physiol*, 93(4), 1561-1562; author reply 1562.
- Williams, A. G., Day, S. H., Folland, J. P., Gohlke, P., Dhamrait, S., & Montgomery, H. E. (2005). Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc*, 37(6), 944-948.
- Williams, A. G., Dhamrait, S. S., Wootton, P. T., Day, S. H., Hawe, E., Payne, J. R., Myerson, S. G., World, M., Budgett, R., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2004). Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol*, 96(3), 938-942.
- Williams, A. G., Rayson, M. P., Jubbs, M., World, M., Woods, D. R., Hayward, M., Martin, J., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2000). The ACE gene and muscle performance. *Nature*, 403(6770), 614.
- Williams, R. R., Hunt, S. C., Hasstedt, S. J., Hopkins, P. N., Wu, L. W., Berry, T. D., Stults, B. M., Barlow, G. K., Schumacher, M. C., & Kuida, H. (1989). Current knowledge regarding the genetics of human hypertension. *J Hypertens Suppl*, 7(6), S8-13.
- Winnicki, M., Accurso, V., Hoffmann, M., Pawlowski, R., Dorigatti, F., Santonastaso, M., Longo, D., Krupa-Wojciechowska, B., Jeunemaitre, X., Pessina, A. C., Somers, V. K., & Palatini, P. (2004). Physical activity and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in mild hypertensives. *Am J Med Genet A*, 125A(1), 38-44.
- Woods, D., Onambele, G., Woledge, R., Skelton, D., Bruce, S., Humphries, S. E., & Montgomery, H. (2001). Angiotensin-I converting enzyme genotype-dependent benefit from hormone replacement therapy in isometric muscle strength and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(5), 2200-2204.
- Woods, D., Sanders, J., Jones, A., Hawe, E., Gohlke, P., Humphries, S. E., Payne, J., & Montgomery, H. (2004). The serum angiotensin-converting enzyme and angiotensin II response to altered posture and acute exercise, and the influence of ACE genotype. *Eur J Appl Physiol*, 91(2-3), 342-348.
- Woods, D. R., Brull, D., & Montgomery, H. E. (2000). Endurance and the ACE I/D polymorphism. *Sci Prog*, 83(Pt 4), 317-336.
- Woods, D. R., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2000). The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab*, 11(10), 416-420.
- Woods, D. R., & Montgomery, H. E. (2001). Angiotensin-converting enzyme and genetics at high altitude. *High Alt Med Biol*, 2(2), 201-210.
- Woods, D. R., Pollard, A. J., Collier, D. J., Jamshidi, Y., Vassiliou, V., Hawe, E., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2002). Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and arterial oxygen saturation at high altitude. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(3), 362-366.
- Xing, G., Zeng, X., Wang, Y., & Zhao, L. (2005). [Angiotensin converting enzyme gene and exercise-induced silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 22(2), 206-208.
- Yamasaki, E., & Nakura, J. (2004). [ACE gene polymorphism as a risk factor in the development of hypertensive organ damage]. *Nippon Rinsho*, 62 Suppl 3, 104-107.
- Yamin, C., Amir, O., Sagiv, M., Attias, E., Meckel, Y., Eynon, N., & Amir, R. E. (2007). ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *J Appl Physiol*, 103(6), 2057-2061.
- Yano, M., Ikeda, Y., & Matsuzaki, M. (2005). Altered intracellular Ca²⁺ handling in heart failure. *J Clin Invest*, 115(3), 556-564.
- Yoshihara, A., Tobina, T., Yamaga, T., Ayabe, M., Yoshitake, Y., Kimura, Y., Shimada, M., Nishimuta, M., Nakagawa, N., Ohashi, M., Hanada, N., Tanaka, H., Kiyonaga, A., & Miyazaki, H. (2009). Physical function is weakly associated with angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects. *Gerontology*, 55(4), 387-392.

- Zhang, B., Tanaka, H., Shono, N., Miura, S., Kiyonaga, A., Shindo, M., & Saku, K. (2003). The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet*, 63(2), 139-144.
- Zhang, X., Wang, C., Dai, H., Lin, Y., & Zhang, J. (2008). Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology*, 13(5), 683-688.
- Zhao, B., Moolchala, S. M., Tham, S., Lu, J., Chia, M., Byrne, C., Hu, Q., & Lee, L. K. (2003). Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO₂max of Chinese males. *Life Sci*, 73(20), 2625-2630.
- Zoosmann-Diskin, A. (2008). The association of the ACE gene and elite athletic performance in Israel may be an artifact. *Exp Physiol*, 93(11), 1220; author reply 1221.
- Zucker, I. H., Schultz, H. D., Patel, K. P., Wang, W., & Gao, L. (2009). Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(5), H1557-1566.