

# DISSERTATION

Marie-Lena Schmalhofer

2021



Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B  
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan B. Felix)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

# **Assoziation zwischen Brain-derived neurotrophic factor und der kardiorespiratorischen Fitness in der Allgemeinbevölkerung**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von:

Marie-Lena Schmalhofer

geboren am: 22.02.1995

in: Deggendorf



Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Marcus Dörr

2. Gutachterin: Frau PD Dr. Dhayana Dallmeier

(3. Gutachter/in:)

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Innere Medizin B (Raum 6.0.8)

Tag der Disputation: 09.05.2022



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness .....	9
1.2 Belastungsuntersuchungen .....	10
1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der kardiorespiratorischen Fitness .....	11
1.4 Brain-derived neurotrophic factor .....	12
1.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede von BDNF .....	13
1.6 Zusammenhang zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness .....	13
1.7 Fragestellung .....	14
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studienpopulation .....	15
2.2 Datenerhebung und Labormethoden .....	17
2.3 Spiroergometrie .....	18
2.4 Gasaustausch-, Ventilationsvariablen .....	19
2.5 Statistik .....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>27</b>
<b>5. Schlussfolgerung</b> .....	<b>30</b>
<b>6. Anhang</b> .....	<b>31</b>
6.1 Literaturverzeichnis .....	31
6.2 Eidesstattliche Erklärung .....	37
6.3 Publikation .....	38

# Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
AT	Anaerobe Schwelle (Anaerobic Threshold)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)
AZV	Atemzugvolumen
BCM	Körperzellmasse (body cell mass)
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Körpermasseindex (body-mass-index)
BW	Körperwasser (body water)
CPET	Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing)
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ECM	Extrazellulärmasse (extracellular mass)
EKG	Elektrokardiogramm (electrocardiogram)
Hb	Hämoglobin (hemoglobin)
HBA1c	Glykosyliertes Hämoglobin (glycated hemoglobin)
HDLC	Lipoprotein hoher Dichte (high-density lipoprotein cholesterol)
HF	Maximale Herzfrequenz (max maximal heart rate)
LDLC	Lipoprotein niederer Dichte (low-density lipoprotein cholesterol)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)
MET	Metabolisches Äquivalent (metabolic equivalent task)
SHIP	Study of Health in Pomerania
SHIP-START-0	Basisstichprobe I der Study of Health in Pomerania
SHIP-START-1	5-Jahres Nachuntersuchung von SHIP-START-0
SHIP-START-2	10-Jahres Nachuntersuchung von SHIP-START-0
SHIP-START-3	15-Jahres Nachuntersuchung von SHIP-START-0
SHIP-TREND-0	Basisstichprobe II der Study of Health in Pomerania
SHIP-TREND-1	5-Jahres Nachuntersuchung von SHIP-TREND-0
SBD	Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
TG	Triglyceride (triglycerides)

VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe
VE	Atemminutenvolumen
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
VO <sub>2</sub> peak	Maximale Sauerstoffaufnahme (maximal oxygen consumption)
VO <sub>2</sub> @AT	Maximale Sauerstoffaufnahme der anaeroben Schwelle (maximal oxygen consumption at the anaerobic threshold)
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall

## Tabellenverzeichnis

*Schmalhofer, M.L., et al., Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population. Biomolecules, 2019. 9(10).*

### **Tabelle 1:**

Deskriptive Charakteristika der Stichprobe nach VO<sub>2</sub>peak-Quartilen (Männer).  
Die kontinuierlichen Werte werden als Median angegeben (25. und 75. Perzentile).  
Bei kategorischen Variablen wird der Prozentsatz angegeben. Signifikante  
Zusammenhänge bei  $p < 0,05$ .

### **Tabelle 2:**

Deskriptive Charakteristika der Stichprobe nach VO<sub>2</sub>peak-Quartilen (Frauen).  
Die kontinuierlichen Werte werden als Median angegeben (25. und 75. Perzentile).  
Bei kategorischen Variablen wird der Prozentsatz angegeben. Signifikante  
Zusammenhänge bei  $p < 0,05$ .

## Abbildungsverzeichnis

*Schmalhofer, M.L., et al., Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population. Biomolecules, 2019. 9(10).*

### **Abbildung 1:**

Study of Health in Pomerania (SHIP), Kohorten und Untersuchungswellen

### **Abbildung 2:**

Ausschlusskriterien

### **Abbildung 3:**

Assoziation zwischen VO<sub>2</sub>peak (A), VO<sub>2</sub>peak/kg (B), VO<sub>2</sub>@AT (C) und  
Serum-BDNF-Konzentration

### **Abbildung 4:**

Assoziation zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness in der  
Allgemeinbevölkerung

# 1. Einleitung

## 1.1 Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness

Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien legt nahe, dass regelmäßige körperliche Aktivität in der Bevölkerung zu einer verbesserten Lebensqualität und zu einer deutlichen Reduktion der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität und Morbidität führen kann [1, 2]. Bereits im Kindesalter ließen sich Zusammenhänge zwischen der objektiv gemessenen Menge täglicher körperlicher Bewegung und Dyslipidämien, arterieller Hypertonie sowie weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen [3-5]. Regelmäßiges körperliches Training zeigt einen großen Einfluss in der Prävention sowie in der Therapie diverser chronischer Erkrankungen [6-9], wie unter anderem der koronaren Herzkrankheit [10], Diabetes mellitus [11] oder Depression [12]. In Einzelstudien konnte gezeigt werden, dass körperliche Inaktivität in etwa dem Einfluss der klassischen Risikofaktoren wie ein erhöhter Cholesterinspiegel oder Rauchen entsprach [13].

Körperliche Aktivität ist definiert als gesteigerter Energieverbrauch bei körperlicher Bewegung aufgrund dynamischer und statischer Skelettmuskelkontraktionen [14, 15]. Hierbei wird die Differenz zu dem Ruhe-Energieverbrauch bestimmt. Dieser ist definiert als metabolisches Äquivalent (metabolic equivalent task; MET), 1 MET entspricht 3,5 ml Sauerstoff pro kg Körpergewicht pro Minute. Dies schließt sowohl die als Training geplanten und strukturierten Skelettmuskelkontraktionen ein, als auch jegliche Kontraktionen, unter anderem bei Alltagsaktivitäten wie Stehen, Gehen, Sitzen, bei der Arbeit oder in der Freizeit [16, 17].

Hiervon zu differenzieren ist die kardiorespiratorische Fitness, welche die Kapazität des kardiovaskulären und respiratorischen Systems darstellt die Sauerstoffversorgung der Muskulatur zu gewährleisten [17]. Kardiorespiratorische Fitness beschreibt die Fähigkeit des Körpers, eine gewisse körperliche Aktivität in einer bestimmten Intensität und Dauer auszuführen. Sie setzt sich aus zahlreichen physiologischen Komponenten zusammen, welche unter anderem durch die Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems, genetische und verhaltensbedingte Faktoren (körperliche Aktivität, Rauchen, Adipositas, Alter, Geschlecht) beeinflusst werden kann [17, 18]. Ein Parameter zur Ermittlung der kardiorespiratorischen Fitness ist die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastungsuntersuchungen wie

Laufband- oder Fahrradspiroergometrie. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Trainierbarkeit der maximalen Sauerstoffaufnahme bis zu 47 % von genetischen Faktoren beeinflusst werden kann [19].

Weitere Studien analysierten die Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und kardiorespiratorischer Fitness unter gesundheitlichen Aspekten. Es konnten Ansätze gezeigt werden, dass die Prävalenz für das metabolische Syndrom bei Personen mit geringer körperlicher Aktivität und geringer kardiorespiratorischer Fitness im Vergleich zu Personen mit geringer körperlicher Aktivität aber erhöhter kardiorespiratorischer Fitness höher ist [20]. Studien legen nahe, dass sowohl die Gesundheit als auch die Mortalität durch eine gesteigerte kardiorespiratorische Fitness positiv beeinflusst werden kann, unter anderem durch die Reduktion des Sterberisikos aufgrund der mit Adipositas korrelierenden Folgeerkrankungen [21, 22]. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität und eine verbesserte kardiorespiratorische Fitness mit einem erniedrigten kardiovaskulären Risiko korreliert [21-23]. Um eine Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness zu erreichen, ist eine Anpassung der körperlichen Aktivität, mittels Intensitäts- und Umfangserhöhung, der am ehesten zu beeinflussende Faktor.

## **1.2 Belastungsuntersuchungen**

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit kann objektiv mittels Spiroergometrie gemessen werden. Diese standardisierte und risikoarme Untersuchung ermittelt während einer körperlichen Ausbelastung kontinuierlich respiratorische und kardiovaskuläre Parameter [24, 25].

Ziel des Verfahrens ist, die maximale körperliche Leistungsgrenze der Teilnehmer und Teilnehmerinnen auf einem Laufband oder Fahrradergometer zu erreichen. Hierzu wird die Leistung kontinuierlich oder stufenweise bis zur Erschöpfung der Probanden und Probandinnen erhöht. Der Test endet symptomlimitiert aufgrund von Erschöpfung der Teilnehmenden.

Während der Ausbelastung werden mittels einer Atemmaske über Nase und Mund die Atemvolumina sowie die Atemfrequenz registriert und die Atemgase hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) und der Kohlenstoffdioxidabgabe ( $VCO_2$ ) analysiert. Aus dieser Analyse erfolgen Berechnungen zu Ventilations- sowie Gasaustauschvariablen.

Die Spiroergometrie erlaubt aufgrund der engen Verzahnung von kardiovaskulärem, skelettmuskulärem und pulmonalem System qualitative und quantitative Rückschlüsse auf eine gesamtkörperliche Belastung [26-28]. Die spiroergometrischen Daten ermöglichen Rückschlüsse bezüglich der Ökonomie der Atmung und der aeroben/anaeroben Arbeitsweise [27, 29]. Eine Steigerung von  $VO_2$ peak kann Studien zufolge durch eine Erhöhung des Blutvolumens - und damit durch Erleichterung des Blutrückflusses und der Herzfüllung zu einem erhöhten Schlagvolumen führen (Frank-Starling Mechanismus) - sowie durch eine Erhöhung der roten Blutkörperchen und des in ihnen enthaltene Hämoglobins (Hb) - zur Bewahrung der Sauerstoff-Transportkapazität – bewirkt werden [30, 31].

### **1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der kardiorespiratorischen Fitness**

In bisherigen Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede der pulmonalen Kapazität und Morphologie beobachtet werden: Frauen weisen durchschnittlich kleinere Herzen [32], ein geringeres Blutvolumen sowie eine geringere Sauerstofftransportkapazität im Blut auf [33, 34]. Die im Vergleich zu Männern geringere Hämoglobinkonzentration bei Frauen korreliert mit einem geringeren Sauerstoffgehalt im Blut. Studien legten nahe, dass bei fehlendem, überproportionalem Herzfrequenzanstieg dieses Defizit nicht ausgeglichen werden kann und somit  $VO_2$ peak der Frauen im Vergleich zu Männern erniedrigt ist [35, 36]. In einer aktuellen Studie konnte eine Aufhebung der geschlechtsspezifischen Unterschiede von  $VO_2$ peak nach Angleichen des Blutvolumens durch Entnahme einer bestimmten Blutmenge sowie Angleichen der Sauerstofftransportkapazität durch Rückatmung geringer Mengen Kohlenstoffmonoxid zwischen Männern und Frauen gezeigt werden [37].

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und inzidenter kardiovaskulärer Mortalität zeigten sich ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede. So konnte bei gleichem  $VO_2$ peak zwischen Männern und Frauen eine erhöhte absolute Inzidenzrate für kardiovaskuläre Morbidität bei Männern in verschiedenen Altersgruppen gezeigt werden [38].

Weitere Untersuchungsergebnisse zeigten, dass Frauen bei einer um 2,6 METs (9,1 ml/min/kg) niedrigeren kardiorespiratorischen Fitness dieselbe Überlebensrate aufwiesen wie Männer [39].

## **1.4 Brain-derived neurotrophic factor**

Der Wachstumsfaktor brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gehört zur Familie der Neurotrophine und ist an einer Vielzahl von biologischen Prozessen sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem beteiligt. Die Bindung des Wachstumsfaktors an seinen Rezeptor steuert unter anderem Differenzierung, Proliferation und Überleben bereits existierender Neurone sowie die Regulation der synaptischen Plastizität [40]. BDNF beeinflusst somit unter anderem die Funktionen des Hippocampus wie Lernvermögen, Gedächtnisleistung und Erinnerung [41]. Dies konnten Studien durch den Nachweis einer Assoziation zwischen dem belastungsinduzierten Anstieg der BDNF-Konzentration und der motorischen Gedächtnisleistung unterstützen [42].

Zur Beeinflussung der BDNF-Synthese existieren bereits umfangreiche Untersuchungen. Neben der Expression im Gehirn, ist dieser Wachstumsfaktor unter anderem in Leber-, Herz-, Endothelzellen [43] und Lymphozyten nachweisbar, wo er Einfluss auf die Angiogenese und Hämatopoese nimmt [44]. In weiteren Studien wurde BDNF in Skelettmuskelzellen sowie eine BDNF-Sekretion von kontrahierenden Skelettmuskelzellen [45-47] nachgewiesen. In der Peripherie wird BDNF in Thrombozyten gespeichert und in Granula gebunden [48]. Aufgrund ethischer und methodischer Problematik wird die BDNF-Konzentration in Humanstudien meist im peripheren Blutplasma oder -serum gemessen und als Ersatzmarker für zentrale BDNF-Werte genutzt. Frühere Untersuchungen zeigten eine Erhöhung der BDNF-Konzentration nach körperlichem Ausdauertraining in der Jugularvene, was die Hypothese eines zentralnervösen Ursprungs der peripheren BDNF-Konzentration nahelegt [49].

Niedrige BDNF-Konzentrationen im Plasma sind unter anderem mit neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Depression [50-52], Schizophrenie [53], Alzheimer [54]- und Parkinson-Krankheit [55] assoziiert. In weiteren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen BDNF und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten gezeigt werden [56]. Bisherige Studien legten eine Korrelation zwischen

niedrigen BDNF-Konzentrationen und lebensstilbedingten Erkrankungen wie das metabolische Syndrom bei Frauen [57] und damit einhergehende Erkrankungen wie Adipositas [58], Herzinsuffizienz [59] oder akutem Koronarsyndrom [60] nahe [61].

## **1.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede von BDNF**

In einer früheren Studie konnte kein signifikanter Unterschied der zentralen BDNF-Konzentration im Hippocampus im Vergleich zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden [62]. Jedoch zeigte sich bei Frauen im Vergleich zu Männern eine erhöhte BDNF-Konzentration im präfrontalen Bereich [62].

Im Vergleich der peripheren BDNF-Konzentration zwischen Männern und Frauen zeigten sich in verschiedenen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede [63, 64]. Interessanterweise konnte in tierexperimentellen Studien eine stimulierende Wirkung von Östrogen und Progesteron auf die BDNF-Transkription gezeigt werden [65-67]. Die Autoren legten die Vermutung nahe, dass das Östrogen im Hippocampus seine Wirkung auf die neuronale Plastizität möglicherweise zum Teil über die Regulierung der BDNF-Expression vermittelt [65]. In bisherigen tierexperimentellen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen abnehmender BDNF-Konzentration im Hippocampus nach Ovariectomie und eine Umkehrung dieses Effektes nach zeitnaher Östrogen-Behandlung gezeigt werden [67-69].

## **1.6 Zusammenhang zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness**

Sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Humanstudien konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität zu einem Anstieg der peripheren BDNF-Konzentration führt [70-73]. Das Ausmaß der BDNF-Erhöhung zeigt sich dabei abhängig von der Belastungsintensität [74]. Durch den Nachweis einer BDNF-Sekretion von kontrahierenden Skelettmuskelzellen ist anzunehmen, dass körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness die Synthese dieses Neurotrophins beeinflussen [45-47]. Diese Hypothese wird von bisherigen Studien unterstützt: So zeigten Untersuchungen erhöhte BDNF-Konzentrationen nach Krafttraining bei älteren Frauen [70, 75] sowie nach aerobem Ausdauertraining [73] und hochintensivem oder kurzfristigem Training bei gesunden Probanden und Probandinnen [46, 72, 76, 77]. Anhand der vorliegenden Datenlage lässt sich

schlussfolgern, dass körperliche Aktivität die periphere BDNF-Konzentration erhöht. Aufgrund der positiven Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und kardiorespiratorischer Fitness [78] ist anzunehmen, dass eine erhöhte kardiorespiratorische Fitness mit einer erhöhten BDNF-Konzentration korreliert. Interessanterweise berichten bisherige Studien von einem inversen Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und BDNF [79-82]. So konnte eine kleinere klinische Studie mit zwölf körperlich aktiven Männern zeigen, dass die Schrittzahl, der tägliche Gesamtenergieverbrauch sowie der bewegungsbedingte Energieverbrauch invers mit der BDNF-Konzentration korreliert waren [80]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Querschnittstudie mit 44 Probanden und Probandinnen ohne kardio-metabolische Erkrankungen [79], die von inversen Zusammenhängen zwischen BDNF und VO<sub>2</sub>peak sowie körperlicher Aktivität berichtete. Eine Untersuchung koreanischer Männer (n = 995) bestätigte eine inverse Assoziation zwischen BDNF und VO<sub>2</sub>peak [81]. Eine mögliche Hypothese zur Erklärung dieser inversen Zusammenhänge ist die effizientere Aufnahme von BDNF in das zentrale Nervensystem bei körperlich aktiveren Menschen [79, 80].

## 1.7 Fragestellung

Das Ziel dieser Analyse ist, die geschlechtsspezifische Beziehung zwischen der im Serum gemessenen BDNF-Konzentration und der kardiorespiratorischen Fitness anhand der prospektiven Kohortenstudie *Study of Health in Pomerania* (SHIP-TREND-0) in der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Die *Study of Health in Pomerania* (SHIP) ist eine der größten deutschen bevölkerungsbasierten Kohorten-Studien. Die Rekrutierung erfolgte in der Region Vorpommern einschließlich Ost-, Nordvorpommern, Greifswald und Stralsund mit ca. 220.000 Einwohnern. Ziele der Studie waren unter anderem die Erfassung von Prävalenz und Inzidenz, häufige Risikofaktoren und manifeste Erkrankungen, um regionale Unterschiede in der Morbidität sowie Mortalität im Vergleich zu anderen deutschen Bevölkerungsstudien zu analysieren [83]. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Greifswald vor Beginn geprüft und genehmigt (Votum Nr. IIIUV73/01, 12.12.2001). Alle Studienprobanden und -probandinnen gaben nach mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung eine schriftliche Zustimmung, die jederzeit grundlos widerrufen werden kann.

Zur Datenerhebung wurden 8.016 Erwachsene im Alter von 20 bis 79 Jahren aus den Einwohnermelderegistern ausgewählt. Die erste Stichprobe (SHIP-START-0) erfolgte zwischen 1997 und 2001 und umfasste 4.308 Personen. Im Verlauf erfolgten Verlaufsuntersuchungen in einem 5-Jahres-Zeitraum: SHIP-START-1, SHIP-START-2, SHIP-START-3. Eine zweite unabhängige Kohorte (SHIP-TREND-0) wurde zwischen 2008 und 2012 mit 4.420 Probanden und Probandinnen rekrutiert. Hier erfolgte ebenfalls eine Verlaufsuntersuchungen in einem 5-Jahres-Zeitraum: SHIP-TREND-1 (Abbildung 1).

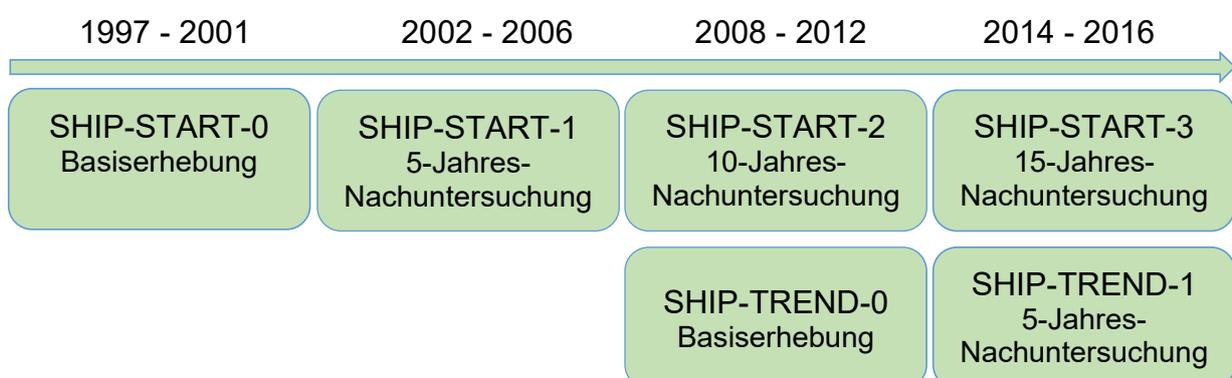


Abbildung 1

Study of Health in Pomerania (SHIP), Kohorten und Untersuchungswellen

Eigene Darstellung

Die Ausschlusskriterien für unsere Analyse sind in Abbildung 2 dargestellt und beinhalten eine fehlende Teilnahme an der Spiroergometrie oder der Echokardiographie, fehlerhafte Messwerte, vorherige Myokardinfarkte, Vorhofflimmern, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %, bekannte Krebserkrankungen, chronische Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale, chronische Nierenerkrankungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/mm<sup>2</sup>), Extremwerte für BDNF (< 1. und > 99. Perzentile) sowie fehlende Daten für den Depressionsfragebogen.

Insgesamt wurden die Daten von 1.607 Probanden und Probandinnen (822 Frauen, 785 Männer) ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 48 Jahren (25. Perzentile: 39 Jahre; 75. Perzentile: 59 Jahre).

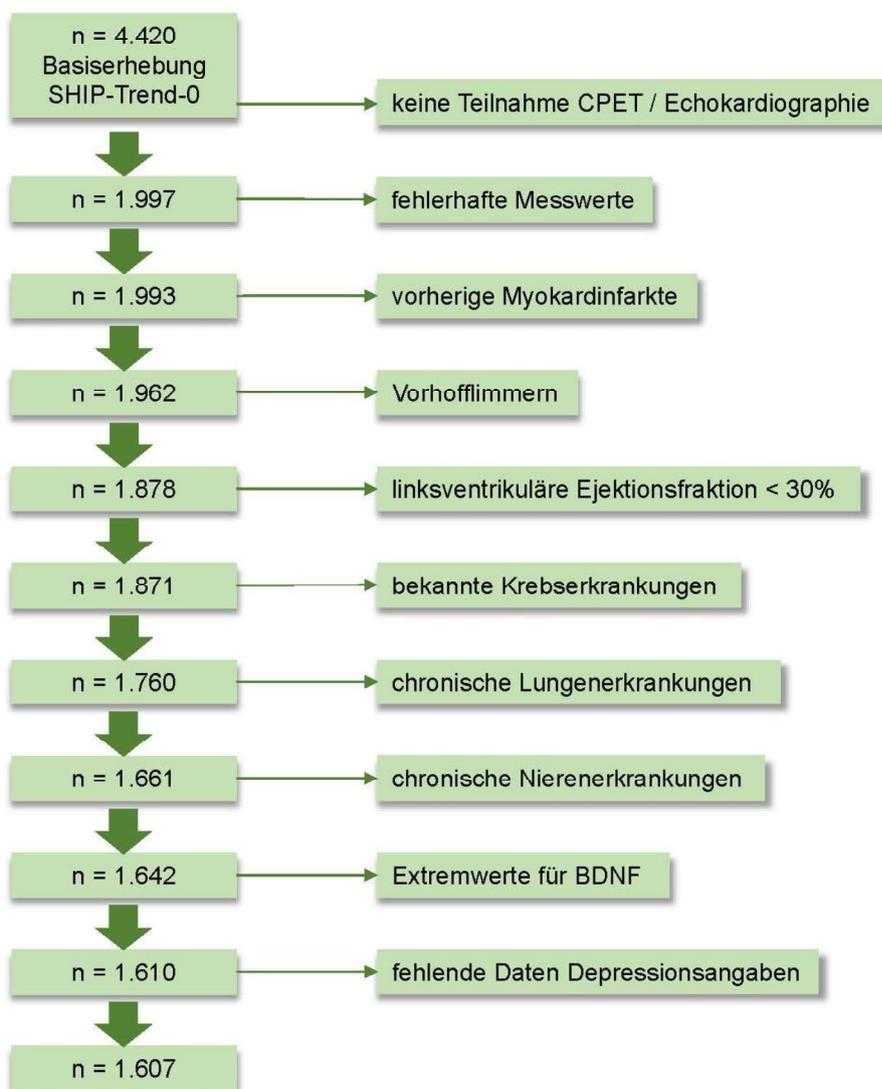


Abbildung 2 - Ausschlusskriterien

Schmalhofer, M.L., et al., Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population. *Biomolecules*, 2019. 9(10).

## 2.2 Datenerhebung und Labormethoden

Anhand computer-gestützter Befragungen wurden Informationen zu Alter, Geschlecht, medizinischer Anamnese, Rauchstatus, Status der Menopause und körperlicher Inaktivität erhoben. Der Rauchstatus wurde definiert als aktuelles Rauchen oder Nicht-Rauchen. Die Probanden und Probandinnen wurden befragt, ob sie mehr als eine Stunde pro Woche im Sommer oder Winter körperlich aktiv sind. Als körperliche Inaktivität wurde darauf basierend eine körperliche Inaktivität unter einer Stunde pro Woche während des Sommers oder Winters definiert. Der Körpermasseindex (body-mass-index; BMI) errechnete sich durch Division der Körpergröße (m) durch das Körpergewicht (kg) zum Quadrat. Die Bestimmung der Magermasse sowie des Körperfettes erfolgte mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (Nutriguard M, Data Input GmbH, Darmstadt, Deutschland).

Depression und rezidivierende Depressionen wurden mittels Munich-Composite International Diagnostic Interview gemäß DSM-IV diagnostiziert [84]. Die Screening Fragen beinhalteten: Gefühle der Trauer oder Depression über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen sowie ein Mangel an Interesse, Müdigkeit oder Energielosigkeit für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen.

Diabetes mellitus wurde definiert als ein HbA1c Spiegel von  $> 6,5\%$ , antidiabetischer Medikation (anatomical, therapeutic, chemical [ATC] code A10) oder anhand der Antwort auf die Frage, ob bereits ein ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus vorlag. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde nach einer Ruhezeit von fünf Minuten in sitzender Position am rechten Arm ermittelt (HEM-750CP, Omron Corporation, Tokyo, Japan). Mit jeweils drei Minuten Pause wurde die Messung dreimal durchgeführt. Verwendet wurde jeweils der Mittelwert aus der zweiten und dritten Messung. Bluthochdruck wurde durch das Vorliegen einer selbstberichteten antihypertensiven Medikation (ATC code C01, C03, C07, C08 und C09), einem systolischen Blutdruck  $> 140$  mmHg und oder einem diastolischen Blutdruck  $> 90$  mmHg definiert.

Weiterhin wurden venöse Nüchtern-Blutproben gesammelt. Die BDNF-Konzentration im Serum wurde mittels Sandwich Enzym gebundenem Immunosorbens-Assay Kit (Human BDNF Immunoassay, R&D Systems, Abington, Science Park, UK) bestimmt. Die Serumspiegel von Gesamtcholesterin, Lipoprotein niederer Dichte (low-density lipoprotein cholesterol; LDLC), Lipoprotein hoher Dichte (high-density lipoprotein

cholesterol; HDLC) und Triglyceride wurden photometrisch gemessen (Hitachi 704, Roche, Mannheim, Germany). Alle Laboruntersuchungen wurden am Institut der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt.

## 2.3 Spiroergometrie

Die kardiopulmonalen Belastungstests wurden mittels kalibriertem, elektromagnetisch gesteuertem Fahrradergometer (Ergoselect 100, Ergoline, Bitz, Germany) in aufrecht sitzender Position gemäß eines modifizierten Jones Protokolls [85] durchgeführt. Nach drei Minuten Ruhe und einer Minute unbelasteten Radfahrens bei 20 Watt (W), wurde die Belastung um 16 W pro Minute erhöht. Dabei sollte möglichst eine kardiometabolische Auslastung und keine peripher-muskuläre Erschöpfung erreicht werden. Es erfolgte eine kontinuierliche Ableitung eines 12-Kanal-EKGs sowie eine pulsoxymetrische Kontrolle.

Für einen vorzeitigen Abbruch der Spiroergometrie wurden folgende Kriterien festgelegt:

- Respiratorische Insuffizienz (Erreichen eines Plateaus oder eines Anstiegs des Sauerstoffverbrauchs um weniger als 100 ml bei Steigerung der Intensität)
- Kognitive, muskuläre oder respiratorische Erschöpfung, Unwohlsein
- Hypertension (systolischer Blutdruck > 250 mmHg, diastolischer Blutdruck > 115 mmHg), Blutdruckabfall (> 10 mmHg zum Ausgangswert)
- Zeichen einer myokardialen Ischämie oder Arrhythmien im EKG

Als Ausbelastungskriterien wurden festgelegt:

- Maximale Herzfrequenz (220-Alter)
- Plateau der Sauerstoffaufnahmeurve
- Respiratorischer Quotient > 1,1
- Laktat > 8 mmol/l
- Borg Skala >16

Vor jeder Untersuchung erfolgte eine Kontrolle der Umgebungsdaten, eine Gas-, Volumeneichung sowie die Dichtepfung der Atemmaske.

Zur Ausstattung gehörten eine Maske, eine Gas-Kalibrierungsflasche (16 %O<sub>2</sub>, 5 %CO<sub>2</sub>), ein Flussmesser, eine Turbine und ein Atemventil. Nach Kalibrierung von Fluss, Volumen und Gaskonzentrationen vor jeder Messung erfolgten die Messungen im breath-by-breath Modus.

## **2.4 Gasaustausch-, Ventilationsvariablen**

Während der Messung wurden folgende Parameter unter Verwendung eines Oxycon Pro mit einer Rudolf-Maske (JÄGER/VIASYS Healthcare System, Hoechberg, Germany) ermittelt: Atemvolumen (VE), Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), Kohlenstoffdioxidverbrauch (CO<sub>2</sub>). Die Daten wurden über 10s-Intervalle gemittelt und die Pulsoxymetrie kontinuierlich überwacht. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>peak) wurde als der höchste 10s - Durchschnitt von VO<sub>2</sub> während einer späten Trainings - oder einer frühen Erholungsphase definiert. Unter Belastung kommt es zu einem linearen Anstieg von VO<sub>2</sub> zur Arbeitsleistung. Der respiratorische Quotient wurde durch VCO<sub>2</sub>/ VO<sub>2</sub> berechnet.

Während der aeroben Belastungsphase bis zur anaeroben Schwelle erhöhen sich VO<sub>2</sub> und VCO<sub>2</sub> linear zu VE. Die anaerobe Schwelle ist hier definiert als der VO<sub>2</sub>-Wert, bei dem die Belastung zu einem Laktatanstieg und damit zu einer metabolischen Azidose führt. Messbar ist dieser invasiv durch eine arterielle Blutgasanalyse oder nicht-invasiv anhand ventilatorischer Parameter. Bei einem Überschreiten der anaeroben Schwelle kommt es zu einer überproportionalen Zunahme der Ventilation und VCO<sub>2</sub>, um eine metabolische Azidose zu kompensieren.

Der Sauerstoffverbrauch an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>@AT) wurde durch das V-Steigungsverfahren [28] ermittelt. Während der körperlichen Belastung wird durch eine Erhöhung der Atemfrequenz (AF) und des Atemzugvolumens (AZV) das Atemminutenvolumen (AMV) gesteigert.

## 2.5 Statistik

Qualitative Daten sind als Median mit 25. und 75. Perzentile abgebildet, kategorielle Daten in absoluten und relativen Zahlen. Zur deskriptiven Beschreibung der Studienpopulation wurden Alters- und Geschlechtsspezifische Quartile gebildet. Hierfür wurden Männer und Frauen in 10-Jahres-Gruppen unterteilt und anhand der VO<sub>2</sub>peak in Quartile geteilt. Unterschiede zwischen den Quartilen wurden mit dem Kruskal Wallis Test für kontinuierliche Variablen und X<sup>2</sup> Test für nominale Daten durchgeführt.

Weiterhin haben wir die Interaktion zwischen den Spiroergometrie-Parametern und dem Geschlecht untersucht, indem wir den Interaktionsterm in das vollständig adjustierte multivariable Regressionsmodell aufgenommen haben. Danach wurden geschlechtsspezifische lineare Regressionsmodelle verwendet, um Serum-BDNF und Parameter der kardiorespiratorischen Fitness in Beziehung zu setzen. Alle Modelle wurden für Alter, Rauchstatus, Körperfett, Magermasse, Depression und körperliche Inaktivität adjustiert, um eine Beeinflussung der BDNF-Konzentration [86-88] sowie der Spiroergometrie [89-91] durch Störfaktoren zu berücksichtigen. Frühere Untersuchungen legten nahe, dass der periphere BDNF-Spiegel weitgehend durch die Thrombozytenaktivierung bestimmt wird [92]. Daher wurden zusätzlich die Thrombozyten als möglicher Störfaktor hinzugefügt. Die Normalität und Homoskedastizität der Residuen wurden mit Hilfe von Histogrammen, Kernel-Density-Plots, Q-Q-Plots und Residuen-vs-fitted-Plots beurteilt. Potentielle nichtlineare Assoziationen wurden mit eingeschränkten kubischen Splines getestet. Drei Knoten wurden vordefiniert, die sich an der 5., 50. und 95. Perzentile befanden [38], was zu einer Komponente der Spline-Funktion führte. Die Varianz-Inflations-Faktor-Analyse wurde verwendet um die potentielle Multikollinearität zwischen den Störfaktoren und damit die Assoziation der einzelnen Störfaktoren untereinander zu bewerten. Alle Berechnungen wurden in SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  definiert.

### 3. Ergebnisse

Der Vergleich der Studienprobanden und -probandinnen hinsichtlich deskriptiver Eigenschaften wird in Tabelle 1 (Männer) beziehungsweise Tabelle 2 (Frauen) dargestellt. Die Einteilung erfolgte nach alters-adjustierten VO<sub>2</sub>peak-Quartilen der Männer und Frauen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den VO<sub>2</sub>peak-Quartilen hinsichtlich des Bluthochdrucks, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der glomerulären Filtrationsrate und des Diabetes mellitus bei beiden Geschlechtern.

Signifikante Unterschiede fanden sich bei den Männern in folgenden Kategorien: im Vergleich zum vierten Quartil zeigte sich im ersten Quartil ein höherer BMI, ein höherer Anteil an Rauchern, Studienteilnehmern mit körperlicher Inaktivität, Depression sowie eine geringere prozentuale Magermasse und geringere HDLC-Werte.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Frauen in folgenden Kategorien: im Vergleich zum vierten Quartil zeigte sich im ersten Quartil ein geringerer BMI, ein höherer Anteil an Raucherinnen, Studienteilnehmerinnen mit körperlicher Inaktivität sowie eine geringere prozentuale Fettmasse und Magermasse.

Tabelle 1 - Deskriptive Charakteristika der Stichprobe nach VO<sub>2</sub>peak-Quartilen (Männer)

ml/min	VO <sub>2</sub> peak-Quartile				P
	I 1.667 – 2.155	II 2.104 – 2.606	III 2.409 – 2.953	IV 2.822 – 3.454	
Anzahl der Probanden	191	199	196	199	
Alter (Jahre)	49 (39; 59)	49 (39; 59)	49 (39; 58)	49 (38; 59)	0,9167
BDNF (ng/ml)	21,76 (17,33; 25,86)	21,73 (17,23; 26,77)	20,87 (17,34; 24,58)	21,50 (17,96; 25,63)	0,4102
Risikofaktoren					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,00 (24,37; 29,48)	27,12 (24,95; 29,58)	27,64 (25,51; 30,71)	27,93 (25,36; 30,39)	<b>0,0236</b>
Bluthochdruck (%)	50,00	47,47	50,77	41,21	0,2155
Systolischer Blutdruck (mmHg)	131,5 (119,5; 143)	132 (124,5; 141,5)	133 (122,5; 141,5)	131,5 (121,5; 142)	0,8439
Diabetes mellitus (%)	7,85	7,54	7,65	4,02	0,3654
LVEF (%)	69,27 (62,76; 76,98)	70,80 (65,82; 77,08)	72,17 (65,26; 79,15)	71,26 (65,25; 76,92)	0,2617
Rauchen (%)	42,41	25,25	21,94	10,55	<b>&lt;0,0001</b>
Körperliche Inaktivität (%)	31,4	19,1	16,8	10,0	<b>&lt;0,0001</b>
eGFR (ml/min/mm <sup>2</sup> )	102,72 (89,14; 115,29)	106,06 (95,95; 115,4)	105,98 (96,78; 114,13)	106,04 (94,87; 113,09)	0,3049
Bioelektrische Impedanzanalyse					
Fettmasse (%)	23,2 (19,2; 26,8)	23,65 (19,6; 26,5)	23,7 (19,6; 27)	22,45 (19; 25,4)	0,1457
Magermasse (%)	63,3 (57,9; 68,3)	64,7 (60; 69,9)	67,4 (62,8; 72,7)	69,65 (64,9; 74,4)	<b>&lt;0,0001</b>
Lipide					
Gesamt-Cholesterol (mmol/l)	5,5 (4,7; 6,4)	5,3 (4,6; 6,1)	5,4 (4,7; 6,2)	5,3 (4,5; 6)	0,1398
TG (mmol/l)	1,4 (1,01; 2,37)	1,35 (0,91; 1,98)	1,43 (0,94; 2,16)	1,25 (0,9; 1,89)	0,0573

LDLC (mmol/l)	3,58 (2,89; 4,19)	3,4 (2,78; 3,98)	3,44 (2,89; 4,0)	3,34 (2,68; 3,92)	0,1653
HDLC (mmol/l)	1,22 (1,02; 1,44)	1,3 (1,11; 1,53)	1,25 (1,09; 1,47)	1,33 (1,14; 1,55)	<b>0,0016</b>
<b>Depression</b>					
Gefühle der Trauer für eine Zeit von mindestens 2 Wochen (%)	39,27	32,83	29,08	34,67	0,2003
Interessensverlust, Müdigkeit, Energieverlust für eine Zeit von mindestens 2 Wochen (%)	23,04	20,71	11,22	9,55	<b>0,0002</b>
<b>Spiroergometrie- Parameter</b>					
VO <sub>2</sub> peak (ml/min/kg)	22,43 (19,01; 26,56)	27,83 (24,55; 31,64)	29,88 (26,21; 35,73)	34,47 (30,34; 41,19)	<b>&lt;0,0001</b>
VO <sub>2</sub> @AT (ml/min)	900 (850; 1050)	1100 (950; 1250)	1200 (1100; 1350)	1400 (1250; 1550)	<b>&lt;0,0001</b>
Watt max	164 (132; 180)	196 (164; 228)	212 (180; 244)	244 (212; 276)	<b>&lt;0,0001</b>
HF max (s <sup>-1</sup> )	153 (137; 171)	166 (148; 181)	166 (148; 179)	171 (162; 181)	<b>&lt;0,0001</b>

Tabelle 1 - VO<sub>2</sub>peak-Quartile der Männer

Die kontinuierlichen Werte werden als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben. Kategorische Variablen werden als Prozentsatz angegeben. BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor; BMI, Körpermasseindex; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; TG, Triglyceride; LDLC, Lipoprotein niederer Dichte; HDLC, Lipoprotein hoher Dichte; VO<sub>2</sub>peak, maximale Sauerstoffaufnahme; VO<sub>2</sub>@AT, maximale Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle; HF max, maximale Herzfrequenz.

Tabelle 2 - Deskriptive Charakteristika der Stichprobe nach VO<sub>2</sub>peak-Quartilen (Frauen)

ml/min	VO <sub>2</sub> peak-Quartile				P
	I 1.118,5 – 1.370	II 1.391 – 1.650	III 1.566 – 1.900	IV 1.885 – 2.200	
Anzahl der Probandinnen	204	200	204	214	
Alter (Jahre)	48 (38; 59)	47 (38; 58)	48 (38; 59)	47 (39; 60)	0,9883
BDNF (ng/ml)	22,09 (18,58; 26,30)	22,65 (18,34; 25,87)	22,30 (18,68; 26,88)	23,34 (19,38; 27,23)	0,1427
Risikofaktoren					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,37 (21,82; 27,97)	25,47 (23,17; 27,85)	26,27 (23,41; 30,06)	26,9 (23,99; 30,47)	<b>&lt;0,0001</b>
Bluthochdruck (%)	31,37	27,64	31,86	31,31	0,7811
Systolischer Blutdruck (mmHg)	115,75 (106,5; 128,5)	116,5 (107,5; 130)	115,5 (105,5; 127)	117,75 (110,5; 127,5)	0,1902
Diabetes mellitus (%)	4,9	8,0	7,35	3,74	0,2139
LVEF (%)	71,96 (66,69; 77,27)	72,90 (66,88; 78,82)	73,01 (66,88; 77,69)	74,6 (66,91; 79,89)	0,5086
Rauchen (%)	31,37	24,50	17,65	18,22	<b>0,0211</b>
Körperliche Inaktivität (%)	25,0	16,5	13,7	7,5	<b>&lt;0,0001</b>
eGFR (ml/min/mm <sup>2</sup> )	105,64 (92,27; 116,43)	105,05 (92,61; 113,62)	104,40 (90,79; 113,1)	103,60 (92,62; 113,52)	0,2082
Bioelektrische Impedanzanalyse					
Fettmasse (%)	31,75 (26,8; 36,6)	32,6 (28,2; 36,4)	33,75 (28,75; 38,65)	34,4 (28,9; 38,2)	<b>0,0084</b>
Magermasse (%)	44,45 (41,2; 47,8)	46,4 (43,6; 48,9)	47,3 (44,4; 51,6)	49,4 (46,7; 52,4)	<b>&lt;0,0001</b>
Lipide					
Gesamt-Cholesterol (mmol/l)	5,5 (4,9; 6,3)	5,45 (4,8; 6,2)	5,2 (4,6; 6,0)	5,5 (4,8; 6,3)	<b>0,0467</b>
TG (mmol/l)	1,2 (0,88; 1,76)	1,12 (0,8; 1,56)	1,19 (0,86; 1,55)	1,11 (0,82; 1,48)	0,1023

LDLC (mmol/l)	3,32 (2,78; 4,0)	3,27 (2,66; 4,05)	3,23 (2,6; 3,79)	3,29 (2,68; 3,92)	0,6075
HDLC (mmol/l)	1,61 (1,36; 1,87)	1,57 (1,38; 1,85)	1,58 (1,32; 1,78)	1,60 (1,38; 1,84)	0,2558
Depression					
Gefühle der Trauer für eine Zeit von mindestens 2 Wochen (%)	53,43	54,50	51,96	49,07	0,7066
Interessensverlust, Müdigkeit, Energieverlust für eine Zeit von mindestens 2 Wochen (%)	39,22	37,50	38,73	32,71	0,4934
Spiroergometrie- Parameter					
VO <sub>2</sub> peak (ml/min/kg)	18,64 (16,01; 21,95)	22,38 (19,35; 25,19)	23,74 (19,81; 28,29)	26,85 (23,14; 31,76)	<b>&lt;0,0001</b>
VO <sub>2</sub> @AT (ml/min)	700 (650; 800)	800 (750; 900)	900 (800; 975)	1050 (900; 1150)	<b>&lt;0,0001</b>
Watt max	116 (84; 132)	132 (116; 148)	148 (116; 148)	164 (148; 180)	<b>&lt;0,0001</b>
HF max (s <sup>-1</sup> )	156 (134; 169)	160 (142; 173)	164 (148; 173)	166 (151; 176)	<b>&lt;0,0001</b>

Tabelle 2 - VO<sub>2</sub>peak-Quartile der Frauen

Die kontinuierlichen Werte werden als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben. Kategorische Variablen werden als Prozentsatz angegeben. BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor; BMI, Körpermasseindex; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; TG, Triglyceride; LDLC, Lipoprotein niederer Dichte; HDLC, Lipoprotein hoher Dichte; VO<sub>2</sub>peak, maximale Sauerstoffaufnahme; VO<sub>2</sub>@AT, maximale Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle; HF max, maximale Herzfrequenz.

Insgesamt konnte unsere Analyse eine signifikante und geschlechtsspezifische Assoziation zwischen der peripheren BDNF-Konzentration und kardiorespiratorischer Fitness zeigen. Es konnte gezeigt werden, dass lediglich bei Frauen erhöhte BDNF-Werte mit einer größeren kardiorespiratorischen Fitness assoziiert waren (Abbildung 3).

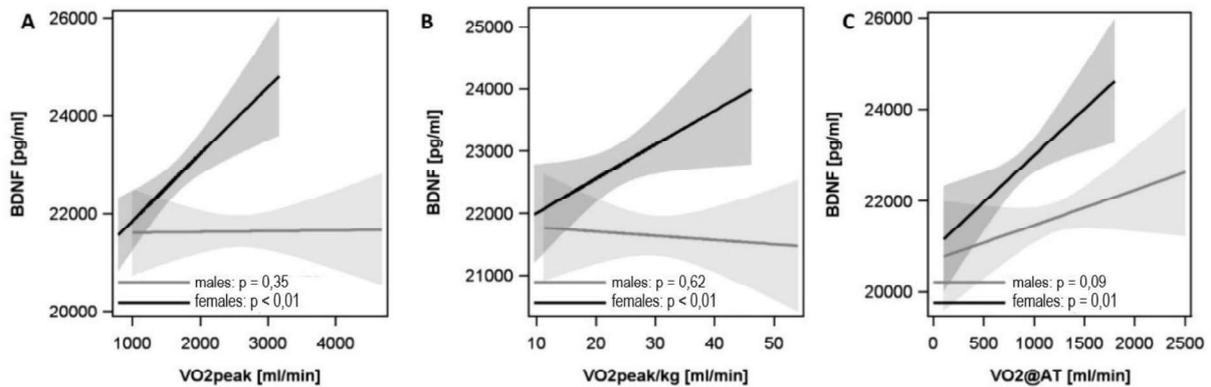


Abbildung 3 - Assoziation zwischen VO<sub>2</sub>peak (A), VO<sub>2</sub>peak/kg (B), VO<sub>2</sub>@AT (C) und Serum-BDNF-Konzentration

Schmalhofer, M.L., et al., *Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population*. *Biomolecules*, 2019. 9(10).

**Bei Frauen** war eine erhöhte maximale Sauerstoffaufnahme von 1 ml/min assoziiert mit einer um 2,43 pg/ml (95 %-KI: 1,16 - 3,69 pg/ml;  $p < 0,01$ ) höheren BDNF-Konzentration. Bezogen auf das Körpergewicht zeigte sich eine Erhöhung von VO<sub>2</sub>peak um 1 ml/min/kg assoziiert mit einer um 150,66 pg/ml (95 %-KI: 63,42 - 237,90 pg/ml;  $p < 0,01$ ) höheren BDNF-Konzentration. An der anaeroben Schwelle zeigte sich eine Erhöhung von VO<sub>2</sub>peak um 1 ml/min assoziiert mit einer um 2,68 pg/ml (95 %-KI: 0,53 - 4,82 pg/ml;  $p = 0,02$ ) höheren BDNF-Konzentration.

Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness bei Frauen in Abhängigkeit von der Menopause. Um mögliche Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalem Status zu analysieren, fügten wir einen Interaktionsterm für VO<sub>2</sub>peak und Menopause in unser Modell ein. Dieser war nicht signifikant ( $p = 0,34$ ). Weiterhin ergaben sich aus dem Vergleich prä- und postmenopausaler Werte keine signifikanten Unterschiede: eine Erhöhung von VO<sub>2</sub>peak um 1 ml/min war assoziiert mit einer Erhöhung von BDNF um 2,07 pg/ml (95 %-KI: 0,46 - 3,68 pg/ml;  $p = 0,01$ ) prämenopausal und um 2,47 pg/ml (95 %-KI: 0,41 - 4,53 pg/ml;  $p = 0,02$ ) postmenopausal.

**Bei Männern** fand sich für eine Steigerung um 1 ml/min von VO<sub>2</sub>peak ( $\beta = 0,43$ ; 95 %-KI: -0,46 – 1,31 pg/ml;  $p = 0,35$ ) und VO<sub>2</sub>@AT ( $\beta = 1,41$ ; 95 %-KI: -0,20 – 3,02 pg/ml;  $p = 0,09$ ) keine signifikante Assoziation mit der peripheren BDNF-Konzentration. Ebenso wies eine Erhöhung der VO<sub>2</sub>peak/kg um 1 ml/min/kg keinen signifikanten Zusammenhang mit der BDNF-Konzentration auf ( $\beta = 18,88$ ; 95 %-KI: -56,44 – 94,19 pg/ml;  $p = 0,62$ ).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Analyse wurde der Zusammenhang zwischen peripherer BDNF-Konzentration und kardiorespiratorischer Fitness anhand der Kohortenstudie *Study of Health in Pomerania* (SHIP) in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien konnten von 4.420 Teilnehmenden der SHIP-TREND-0 Kohorte Daten von 1.607 in die Analyse einbezogen werden. Es konnte gezeigt werden, dass nur bei den Frauen eine erhöhte VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>peak/kg sowie der VO<sub>2</sub>@AT mit einer erhöhten BDNF-Konzentration assoziiert waren.

Bisherige Studien, die den Zusammenhang von BDNF und körperlicher Aktivität beziehungsweise kardiorespiratorischer Fitness analysiert haben, zeigten sehr heterogene Ergebnisse. Verdeutlicht wird dies in zwei Reviews, welche 32 Studien (Experimentell- und Beobachtungsstudien) [93] sowie 55 Studien [94] zusammenfassten, die den Zusammenhang zwischen der BDNF-Konzentration und körperlicher Aktivität sowie den Zusammenhang zwischen der BDNF-Konzentration und der kardiorespiratorischen Fitness untersuchten. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen berichten bisherige Studien zum Teil von einem inversen Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und BDNF [79, 81, 82]. So zeigten sich inverse Zusammenhänge zwischen BDNF und VO<sub>2</sub>peak bei 18 gesunden Studenten [82], bei 955 gesunden, trainierten Männern [81] sowie bei 44 gesunden Männern und Frauen [79]. Lediglich zwei der Studien betrachteten ihre Analysen zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness geschlechtsdifferenziert [79]. In einer Querschnittstudie mit 44 Teilnehmenden zeigte sich eine geringere BDNF-Konzentration bei zunehmender körperlicher Aktivität und

höherer VO<sub>2</sub>peak [79]. Interessanterweise konnte in einer weiteren Querschnittstudie bei 88 älteren Männern und Frauen mit koronarer Herzkrankheit ein positiver Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und BDNF gezeigt werden [95]. Unsere Stichprobengröße mit 822 Frauen und 785 Männern ermöglichte eine geschlechtsspezifische Analyse in einer deutlich größeren Studienpopulation mit der Möglichkeit eventuelle Störfaktoren zu berücksichtigen und fand einen positiven Zusammenhang zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness bei Frauen.

Ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse ist möglicherweise die Auswahl der Probanden und Probandinnen. Eine Vielzahl der bisherigen Studien basierte auf einer geringen Stichprobenzahl [72, 79, 82, 96]. Zudem war das Durchschnittsalter der Untersuchten mit 19 Jahren [82], 23,3 Jahren [97], 25,4 Jahren [74] oder 22,7 Jahren [98] häufig deutlich niedriger als in unserer Kohorte oder es lagen keine kardiometabolischen Begleiterkrankungen vor [79, 81, 82].

In unserer Studie (Durchschnittsalter 48 Jahre) lag dagegen ein relevanter Anteil an Komorbiditäten der Teilnehmenden vor. So hatten zum Beispiel 6,4 % der Teilnehmenden einen Diabetes mellitus und 38,7 % einen Bluthochdruck. Auch ist eine Vielzahl der bisherigen Studien ausschließlich an männlichen Teilnehmern durchgeführt worden [81, 82, 96, 98-100]. In weiteren bisherigen Studien zeigte sich ein Frauenanteil von 36,5 % [79] sowie 14,8 % [95]. In unserem Studienkollektiv lag ein annähernd ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit einem Frauenanteil von 51,1 % vor.

Eine weitere mögliche Ursache der teils widersprüchlichen Ergebnisse ist die unterschiedliche Berücksichtigung von Störfaktoren. In wenigen bisherigen Studien erfolgte keine Kontrolle möglicher Störfaktoren [79, 82]. In unserer Analyse wurden die Störfaktoren Alter, Rauchen, Körperfett, Magermasse, Depression und körperliche Inaktivität berücksichtigt.

Ein weiterer möglicher Aspekt der Ergebnisbeeinflussung ist die Definition der körperlichen Aktivität sowie Inaktivität. So wurden in bisherigen Studien unter anderem modifizierte Baecke Fragebögen [79] oder Lifecorder [80] zur Berechnung des Grundumsatzes sowie des gesamt- und bewegungsbezogenen Energieverbrauchs verwendet. In unserer Analyse erfolgte die Definition körperlicher Inaktivität als körperliche Aktivität von weniger als einer Stunde pro Woche.

Unsere Analyse zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness. Eine mögliche Ursache der positiven Assoziation bei Frauen könnte der Zusammenhang von Östrogen und BDNF sein. So konnte gezeigt werden, dass die Aromatase als Enzym der Östrogensynthese, in Neuronen des Hippocampus gebildet wird [101] und dass Neuronen im Hippocampus selbst zur Östrogensynthese fähig sind [101, 102]. Weiterhin zeigten Studien einen Einfluss von Östrogen im Hippocampus auf die neuronale Plastizität [102, 103]. Interessanterweise legten bisherige Studien auch eine Beeinflussung der BDNF-Expression durch Östrogen nahe [67]. In unserer Analyse zeigte sich jedoch eine positive Assoziation zwischen BDNF und VO<sub>2</sub>peak unabhängig von der Menopause und damit dem Östrogenstatus. Unsere Ergebnisse deuten somit daraufhin, dass die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht durch Östrogen bedingt sind. Interessanterweise konnte eine tierexperimentelle Studie zeigen, dass die Dauer des Östrogenentzuges entscheidenden Einfluss auf die Erhöhung der BDNF-Konzentration aufgrund eines gesteigerten Aktivitätsniveaus nimmt [69]. So zeigte sich ein Verlust des positiven Trainingseffektes auf die BDNF-Konzentration bei einem Östrogenentzug von über sieben Tagen bei Ovariectomie [69]. Somit benötigt es weitere Untersuchungen mit der Betrachtung einer möglichen Beeinflussung des Zusammenhanges zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness zwischen prä- und postmenopausalen Frauen bei deutlich verlängertem Östrogenentzug.

Ein weiterer möglicher Aspekt sind geschlechtsspezifische Unterschiede der Skelettmuskulatur. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen mehr Typ-I-Fasern in der Skelettmuskulatur aufweisen als Männer [104]. Hier liegen jedoch unseres Wissens aktuell noch keine Daten über eine Auswertung der BDNF-Sekretion in unterschiedlichen Skelettmuskelfasertypen vor.

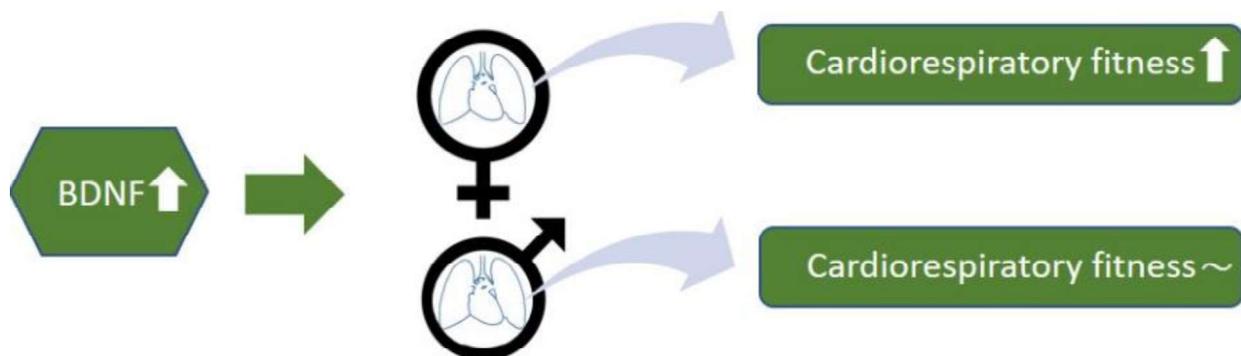
In bisherigen Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass es im Laufe des Alterns zu einer Abnahme der Skelettmuskelmasse um etwa 30 % kommt [105]. Somit kann ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Abnahme der BDNF-Sekretion bei abnehmender Skelettmuskelmasse im Verlauf trotz Adjustierung nicht sicher ausgeschlossen werden. Im Verlauf sind zum besseren Verständnis weitere Studien angezeigt.

## 5. Schlussfolgerung

Der Wachstumsfaktor BDNF ist nicht allein neuronenspezifisch. Bisherige Studien zeigten einen starken Zusammenhang der BDNF-Konzentration mit körperlicher Aktivität sowie den Nachweis einer BDNF-Sekretion durch kontrahierende Skelettmuskelzellen.

Weiterführend untersuchten nur wenige Studien den möglichen Zusammenhang zwischen der BDNF-Konzentration und der kardiorespiratorischen Fitness. Hier zeigten sich in den bisherigen Studien heterogene Ergebnisse, sodass der Zusammenhang zwischen BDNF und der kardiorespiratorischen Fitness weitestgehend ungeklärt ist.

In unserer Analyse aus der Allgemeinbevölkerung (n = 1.607, 51 % weiblich) konnte in geschlechtsstratifizierten Regressionsmodellen gezeigt werden, dass nur bei Frauen eine erhöhte BDNF-Konzentration mit erhöhter  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2\text{@AT}$  sowie  $VO_2\text{peak/kg}$  assoziiert sind (Abbildung 4). Eine mögliche Erklärung bisheriger heterogener Ergebnisse beruht auf unterschiedlichen Studienpopulationen mit auffällig geringem bis fehlendem Frauenanteil in bisherigen Studien, individueller Korrektur von Störfaktoren sowie individueller Erfassung der körperlichen Aktivität und kardiorespiratorischer Fitness. Zur Darstellung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse zwischen BDNF und der kardiorespiratorischen Fitness bedarf es weiterer Untersuchungen. Beispielsweise gilt es spezifische Skelettmuskelfasertypen sowie den Einfluss der konkreten Östrogenmenge zu betrachten.



**Abbildung 4**

Assoziation zwischen BDNF und kardiorespiratorischer Fitness in der Allgemeinbevölkerung

*Schmalhofer, M.L., et al., Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population. Biomolecules, 2019. 9(10).*

## 6. Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Loellgen, H. and D. Loellgen, *Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen durch körperliche Aktivität*. Der Internist, 2011. **53**: p. 20-9.
2. Loellgen, H., A. Böckenhoff, and G. Knapp, *Physical Activity and All-cause Mortality: An Updated Meta-analysis with Different Intensity Categories*. International journal of sports medicine, 2009. **30**: p. 213-24.
3. Nyberg, G.A., et al., *Physical activity patterns measured by accelerometry in 6- to 10-yr-old children*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(10): p. 1842-8.
4. Ekelund, U., et al., *Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents*. Jama, 2012. **307**(7): p. 704-12.
5. Andersen, L.B., et al., *Physical activity and cardiovascular risk factors in children*. Br J Sports Med, 2011. **45**(11): p. 871-6.
6. Hansel, J. and P. Simon, *Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung durch Sport--was ist gesichert?* Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2007. **58**(2): p. 65.
7. Deibert, P., et al., *körperliche aktivität bei lebererkrankungen*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2010. **61**(9): p. 201.
8. Schmidt-Trucksäss, A., et al., *Effect of physical activity on the arterial wall*. 2008.
9. Graf, C. and M. Halle, *Die Bedeutung von körperlicher Aktivität bei koronarer Herzkrankheit*. Dtsch Z Sportmed, 2007. **58**(9): p. 322-327.
10. Francavilla, G., et al., *[Physical exercise and sport activities in patients with and without coronary heart disease]*. Monaldi Arch Chest Dis, 2007. **68**(2): p. 87-95.
11. Gregg, E.W., et al., *Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes*. Arch Intern Med, 2003. **163**(12): p. 1440-7.
12. Carek, P.J., S.E. Laibstain, and S.M. Carek, *Exercise for the treatment of depression and anxiety*. Int J Psychiatry Med, 2011. **41**(1): p. 15-28.
13. Schmermund, A., *Kardiorespiratorische Fitness*. Herz, 2004. **29**(4): p. 365-372.
14. Bouchard, C., S.N. Blair, and W.L. Haskell, *Physical activity and health*. 2012: Human Kinetics.
15. Thompson, P.D., et al., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. Circulation, 2003. **107**(24): p. 3109-16.
16. Mensink, G., *Bundes-Gesundheitssurvey: Körperliche Aktivität*. 2003, Robert Koch-Institut. p. 13.
17. Brandes, M., *Körperliche Aktivität oder Fitness: Was ist wichtiger für die Gesundheit?* Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2012. **55**(1): p. 96-101.
18. Caspersen, C.J., K.E. Powell, and G.M. Christenson, *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. Public Health Rep, 1985. **100**(2): p. 126-31.

19. Bouchard, C., et al., *Familial aggregation of VO<sub>2</sub>max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study*. J Appl Physiol (1985), 1999. **87**(3): p. 1003-8.
20. Brage, S., et al., *Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children: the European Youth Heart Study (EYHS)*. Diabetes Care, 2004. **27**(9): p. 2141-8.
21. Lee, D.C., et al., *Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(4 Suppl): p. 27-35.
22. Whelton, S.P., et al., *Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Ann Intern Med, 2002. **136**(7): p. 493-503.
23. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary*. Nutr Rev, 2009. **67**(2): p. 114-20.
24. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
25. Stuart, R.J., Jr. and M.H. Ellestad, *National survey of exercise stress testing facilities*. Chest, 1980. **77**(1): p. 94-7.
26. Wonisch, M., *Spiroergometrie*, in *Sportkardiologie*, J. Niebauer, Editor. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 217-232.
27. Gitt, A.K., *Ergospirometrie*, in *Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis*, H. Löllgen and E. Erdmann, Editors. 2001, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 152-172.
28. Wasserman, K., et al., *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 1987. **7**(4): p. 189.
29. Winter, U., et al. *Methodische Aspekte der modernen, computerisierten Ergospirometrie (CPX): Rampenprogramm, konstanter Belastungstest und CO<sub>2</sub>-Respirationmethode*. 1994.
30. Lundby, C. and D. Montero, *Did you know-why does maximal oxygen uptake increase in humans following endurance exercise training?* Acta Physiol (Oxf), 2019. **227**(4): p. e13371.
31. Lundby, C., D. Montero, and M. Joyner, *Biology of VO<sub>2</sub> max: looking under the physiology lamp*. Acta Physiol (Oxf), 2017. **220**(2): p. 218-228.
32. Pfaffenberger, S., et al., *Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2013. **6**(6): p. 1073-1079.
33. Murphy, W.G., E. Tong, and C. Murphy, *Why do women have similar erythropoietin levels to men but lower hemoglobin levels?* Blood, 2010. **116**(15): p. 2861-2.
34. Murphy, W.G., *The sex difference in haemoglobin levels in adults—mechanisms, causes, and consequences*. Blood reviews, 2014. **28**(2): p. 41-47.
35. Åstrand, P.-O., et al., *Cardiac output during submaximal and maximal work*. Journal of Applied Physiology, 1964. **19**(2): p. 268-274.
36. Sparling, P.B., *A meta-analysis of studies comparing maximal oxygen uptake in men and women*. Res Q Exerc Sport, 1980. **51**(3): p. 542-52.
37. Diaz-Canestro, C., et al., *Sex differences in cardiorespiratory fitness are explained by blood volume and oxygen carrying capacity*. Cardiovascular Research, 2021.

38. Ekblom-Bak, E., et al., *Sex- and age-specific associations between cardiorespiratory fitness, CVD morbidity and all-cause mortality in 266.109 adults*. *Prev Med*, 2019. **127**: p. 105799.
39. Al-Mallah, M.H., et al., *Sex Differences in Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project*. *Mayo Clin Proc*, 2016. **91**(6): p. 755-62.
40. Huang, E.J. and L.F. Reichardt, *Neurotrophins: roles in neuronal development and function*. *Annu Rev Neurosci*, 2001. **24**: p. 677-736.
41. Martin, S.J., P.D. Grimwood, and R.G. Morris, *Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis*. *Annu Rev Neurosci*, 2000. **23**: p. 649-711.
42. Skriver, K., et al., *Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers*. *Neurobiol Learn Mem*, 2014. **116**: p. 46-58.
43. Nakahashi, T., et al., *Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor*. *FEBS Lett*, 2000. **470**(2): p. 113-7.
44. Kermani, P., et al., *Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors*. *J Clin Invest*, 2005. **115**(3): p. 653-63.
45. Willand, M.P., et al., *Electrical muscle stimulation elevates intramuscular BDNF and GDNF mRNA following peripheral nerve injury and repair in rats*. *Neuroscience*, 2016. **334**: p. 93-104.
46. Russo, A., et al., *Effect of Training Exercise on Urinary Brain-derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Performances in Overweight and Obese Subjects: A Pilot Study*. *Psychol Rep*, 2016.
47. Matthews, V.B., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase*. *Diabetologia*, 2009. **52**(7): p. 1409-18.
48. Yamamoto, H. and M.E. Gurney, *Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor*. *J Neurosci*, 1990. **10**(11): p. 3469-78.
49. Seifert, T., et al., *Endurance training enhances BDNF release from the human brain*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. **298**(2): p. R372-7.
50. Shimizu, E., et al., *Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*. *Biol Psychiatry*, 2003. **54**(1): p. 70-5.
51. Karege, F., et al., *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. *Psychiatry Res*, 2002. **109**(2): p. 143-8.
52. Pallavi, P., et al., *Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity*. *J Affect Disord*, 2013. **150**(2): p. 415-23.
53. Xiu, M.H., et al., *Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009. **33**(8): p. 1508-12.
54. Phillips, H.S., et al., *BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease*. *Neuron*, 1991. **7**(5): p. 695-702.
55. Parain, K., et al., *Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra*. *Neuroreport*, 1999. **10**(3): p. 557-61.
56. Ejiri, J., et al., *Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease*. *Circulation*, 2005. **112**(14): p. 2114-20.

57. Jabbari, M., S. Kheirouri, and M. Alizadeh, *Decreased Serum Levels of Ghrelin and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Premenopausal Women With Metabolic Syndrome*. *Lab Med*, 2018. **49**(2): p. 140-146.
58. Chaldakov, G.N., et al., *Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases?* *Med Sci Monit*, 2003. **9**(10): p. Hy19-21.
59. Takashio, S., et al., *Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(2): p. 243-9.
60. Manni, L., et al., *Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes*. *Int J Cardiol*, 2005. **102**(1): p. 169-71.
61. Mrówczyński, W., *Health Benefits of Endurance Training: Implications of the Brain-Derived Neurotrophic Factor-A Systematic Review*. *Neural Plast*, 2019. **2019**: p. 5413067.
62. Hayley, S., et al., *Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide*. *Neurosci Lett*, 2015. **600**: p. 12-6.
63. Kato-Semba, R., et al., *Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls*. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2007. **25**(6): p. 367-372.
64. Ziegenhorn, A., et al., *Serum neurotrophins—A study on the time course and influencing factors in a large old age sample*. *Neurobiology of aging*, 2007. **28**: p. 1436-45.
65. Ivanova, T., et al., *Estrogen stimulates brain-derived neurotrophic factor expression in embryonic mouse midbrain neurons through a membrane-mediated and calcium-dependent mechanism*. *Journal of neuroscience research*, 2001. **66**(2): p. 221-230.
66. Baudry, M., X. Bi, and C. Aguirre, *Progesterone—estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection*. *Neuroscience*, 2013. **239**: p. 280-294.
67. Sohrabji, F., R.C. Miranda, and C.D. Toran-Allerand, *Identification of a putative estrogen response element in the gene encoding brain-derived neurotrophic factor*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. **92**(24): p. 11110-4.
68. Singh, M., E.M. Meyer, and J.W. Simpkins, *The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats*. *Endocrinology*, 1995. **136**(5): p. 2320-2324.
69. Berchtold, N.C., et al., *Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus*. *European Journal of Neuroscience*, 2001. **14**(12): p. 1992-2002.
70. Coelho, F.M., et al., *Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012. **54**(3): p. 415-20.
71. Bos, I., et al., *No exercise-induced increase in serum BDNF after cycling near a major traffic road*. *Neurosci Lett*, 2011. **500**(2): p. 129-32.
72. Tang, S.W., et al., *Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects*. *Neurosci Lett*, 2008. **431**(1): p. 62-5.
73. Erickson, K.I., et al., *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(7): p. 3017-22.

74. Ferris, L.T., J.S. Williams, and C.L. Shen, *The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function*. Med Sci Sports Exerc, 2007. **39**(4): p. 728-34.
75. Coelho, F.G., et al., *Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly*. Arch Gerontol Geriatr, 2013. **56**(1): p. 10-5.
76. Ruscheweyh, R., et al., *Physical activity and memory functions: an interventional study*. Neurobiol Aging, 2011. **32**(7): p. 1304-19.
77. Rojas Vega, S., et al., *Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans*. Brain Res, 2006. **1121**(1): p. 59-65.
78. Lin, X., et al., *Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Am Heart Assoc, 2015. **4**(7).
79. Currie, J., et al., *Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women*. Neurosci Lett, 2009. **451**(2): p. 152-5.
80. Nofuji, Y., et al., *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men*. Neurosci Lett, 2008. **437**(1): p. 29-32.
81. Jung, S.H., et al., *Association among basal serum BDNF, cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in untrained healthy Korean men*. Eur J Appl Physiol, 2011. **111**(2): p. 303-11.
82. Cho, H.C., et al., *The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO(2)max performance in healthy college men*. Neurosci Lett, 2012. **519**(1): p. 78-83.
83. Völzke, H., *Study of Health in Pomerania (SHIP)*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6): p. 790-794.
84. Wittchen, H.-U., *Diagnostisches Expertensystem für Psychische Störungen: DIA-X Interviews*. 2007: Harcourt Test Servives.
85. Jones, N.L., et al., *Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test*. Am Rev Respir Dis, 1985. **131**(5): p. 700-8.
86. Chan, K.L., K.Y. Tong, and S.P. Yip, *Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects*. Neurosci Lett, 2008. **447**(2-3): p. 124-8.
87. Goltz, A., et al., *Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vitamin D with Depression and Obesity: A Population-Based Study*. Neuropsychobiology, 2017. **76**(4): p. 171-181.
88. Patterson, S.L., *Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1beta, BDNF and synaptic plasticity*. Neuropharmacology, 2015. **96**(Pt A): p. 11-8.
89. Kaminsky, L.A., et al., *Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease - The past, present, and future*. Prog Cardiovasc Dis, 2019. **62**(2): p. 86-93.
90. Glaser, S., et al., *Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. **17**(4): p. 469-76.
91. Pappasavvas, T., et al., *Depression Symptom Severity and Cardiorespiratory Fitness in Healthy and Depressed Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Sports Med, 2016. **46**(2): p. 219-30.
92. Chacon-Fernandez, P., et al., *Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes*. J Biol Chem, 2016. **291**(19): p. 9872-81.

93. Huang, T., et al., *The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review*. Scand J Med Sci Sports, 2014. **24**(1): p. 1-10.
94. Dinoff, A., et al., *The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis*. Eur J Neurosci, 2017. **46**(1): p. 1635-1646.
95. Swardfager, W., et al., *Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease*. Brain Behav Immun, 2011. **25**(6): p. 1264-71.
96. Rasmussen, P., et al., *Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise*. Exp Physiol, 2009. **94**(10): p. 1062-9.
97. Heyman, E., et al., *Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression*. Psychoneuroendocrinology, 2012. **37**(6): p. 844-51.
98. Zoladz, J.A., et al., *Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men*. J Physiol Pharmacol, 2008. **59 Suppl 7**: p. 119-32.
99. Vega, S.R., et al., *pH buffering does not influence BDNF responses to exercise*. International journal of sports medicine, 2012. **33**(01): p. 8-12.
100. Griffin, É.W., et al., *Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males*. Physiology & behavior, 2011. **104**(5): p. 934-941.
101. Prange-Kiel, J., et al., *Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons*. Hippocampus, 2003. **13**(2): p. 226-34.
102. Kretz, O., et al., *Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis*. J Neurosci, 2004. **24**(26): p. 5913-21.
103. Gould, E., et al., *Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood*. J Neurosci, 1990. **10**(4): p. 1286-91.
104. Lundsgaard, A.M. and B. Kiens, *Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 195.
105. Frontera, W.R., et al., *Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study*. J Appl Physiol (1985), 2000. **88**(4): p. 1321-6.

## **6.2 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum, Unterschrift

## 6.3 Publikation

Der folgende wissenschaftliche Artikel liegt dieser Arbeit zugrunde und ist auf der nachfolgenden Seite auszugsweise reproduziert.

Schmalhofer ML<sup>1,2</sup>, Markus MRP<sup>1,2</sup>, Gras JC<sup>1,2</sup>, Kopp J<sup>1,2</sup>, Janowitz D<sup>3</sup>, Grabe HJ<sup>3,4</sup>, Groß S<sup>1,2</sup>, Ewert R<sup>1</sup>, Gläser S<sup>5</sup>, Albrecht D<sup>6,7</sup>, Eiffler I<sup>8</sup>, Völzke H<sup>2,6</sup>, Friedrich N<sup>2,9</sup>, Nauck M<sup>2,9</sup>, Steveling A<sup>10</sup>, Könemann S<sup>1,2</sup>, Wenzel K<sup>1,2</sup>, Felix SB<sup>1,2</sup>, Dörr M<sup>1,2</sup>, Bahls M<sup>1,2</sup>. Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population. *Biomolecules*. 2019 Oct 20;9(10):630. doi: 10.3390/biom9100630. PMID: 31635145; PMCID: PMC6843272.

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine B, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>2</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>3</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>4</sup>DZNE (German Centre for Neurodegenerative Diseases), partner site Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Vivantes Klinikum Spandau, 13407 Berlin, Germany

<sup>6</sup>Institute for Community Medicine, University Medicine, 17475 Greifswald, Germany

<sup>7</sup>Leibniz Institute for Plasma Science and Technology, 17489 Greifswald, Germany

<sup>8</sup>Institute for Cell Biology and Anatomy, University Medicine Greifswald, 17487 Greifswald, Germany

<sup>9</sup>Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>10</sup>Department of Internal Medicine A, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany



Article

# Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population

Marie-Lena Schmalhofer <sup>1,2,\*</sup>, Marcello R.P. Markus <sup>1,2</sup>, Jan C. Gras <sup>1,2</sup>, Juliane Kopp <sup>1,2</sup>, Deborah Janowitz <sup>3</sup>, Hans-Jürgen Grabe <sup>3,4</sup>, Stefan Groß <sup>1,2</sup>, Ralf Ewert <sup>1</sup>, Sven Gläser <sup>5</sup>, Diana Albrecht <sup>6,7</sup>, Ina Eiffler <sup>8</sup>, Henry Völzke <sup>2,6</sup>, Nele Friedrich <sup>2,9</sup>, Matthias Nauck <sup>2,9</sup>, Antje Steveling <sup>10</sup>, Stephanie Koenemann <sup>1,2</sup>, Kristin Wenzel <sup>1,2</sup>, Stephan B. Felix <sup>1,2</sup>, Marcus Dörr <sup>1,2</sup> and Martin Bahls <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine B, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; marcello.markus@uni-greifswald.de (M.R.P.M.); jan.c.gras@googlemail.com (J.C.G.); nane.kopp@gmail.com (J.K.); stefan.gross1@uni-greifswald.de (S.G.); ewert@uni-greifswald.de (R.E.); stephanie.koenemann@uni-greifswald.de (S.K.); kristin.wenzel@uni-greifswald.de (K.W.); felix@uni-greifswald.de (S.B.F.); marcus.doerr@uni-greifswald.de (M.D.)

<sup>2</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; voelzke@uni-greifswald.de (H.V.); nele.friedrich@med.uni-greifswald.de (N.F.); matthias.nauck@med.uni-greifswald.de (M.N.)

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; deborah.janowitz@med.uni-greifswald.de (D.J.); hansj.grabe@med.uni-greifswald.de (H.-J.G.)

<sup>4</sup> DZNE (German Centre for Neurodegenerative Diseases), partner site Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Vivantes Klinikum Spandau, 13407 Berlin, Germany; Sven.Glaeser@vivantes.de

<sup>6</sup> Institute for Community Medicine, University Medicine, 17475 Greifswald, Germany; diana.albrecht@inp-greifswald.de

<sup>7</sup> Leibniz Institute for Plasma Science and Technology, 17489 Greifswald, Germany

<sup>8</sup> Institute for Cell Biology and Anatomy, University Medicine Greifswald, 17487 Greifswald, Germany; ina.eiffler@uni-greifswald.de

<sup>9</sup> Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany

<sup>10</sup> Department of Internal Medicine A, University Medicine Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; antje.steveling@uni-greifswald.de

\* Correspondence: marielena.schmalhofer@t-online.de (M.-L.S.); martin.bahls@uni-greifswald.de (M.B.); Tel.: +49-3834-868-0647 (M.B.)

Received: 28 August 2019; Accepted: 16 October 2019; Published: 20 October 2019



**Abstract:** The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was initially considered to be neuron-specific. Meanwhile, this neurotrophin is peripherally also secreted by skeletal muscle cells and increases due to exercise. Whether BDNF is related to cardiorespiratory fitness (CRF) is currently unclear. We analyzed the association of serum BDNF levels with CRF in the general population (Study of Health in Pomerania (SHIP-TREND) from Northeast Germany;  $n = 1607$ , 51% female; median age 48 years). Sex-stratified linear regression models adjusted for age, height, smoking, body fat, lean mass, physical activity, and depression analyzed the association between BDNF and maximal oxygen consumption ( $VO_2$ peak), maximal oxygen consumption normalized for body weight ( $VO_2$ peak/kg), and oxygen consumption at the anaerobic threshold ( $VO_2$ @AT). In women, 1 mL/min higher  $VO_2$ peak,  $VO_2$ peak/kg, and  $VO_2$ @AT were associated with a 2.43 pg/mL (95% confidence interval [CI]: 1.16 to 3.69 pg/mL;  $p = 0.0002$ ), 150.66 pg/mL (95% CI: 63.42 to 237.90 pg/mL;  $p = 0.0007$ ), and 2.68 pg/mL (95% CI: 0.5 to 4.8 pg/mL;  $p = 0.01$ ) higher BDNF serum concentration, respectively. No significant associations were found in men. Further research is needed to understand the sex-specific association between CRF and BDNF.