

J. Sanders, H. Montgomery, D. Woods

Kardiale Anpassung an körperliches Training

The cardiac response to physical training

University College London, Centre for Cardiovascular Genetics, Rayne Institute, London

Zusammenfassung

Körperliche Belastung löst spezifische kardiale Reaktionen aus in Abhängigkeit von Art und Intensität der ausgeübten Belastung. Untersuchungen an Ausdauer- und Kraftsportathleten beschreiben einen Anstieg der linksventrikulären Masse (LVM). Dieser Anstieg beruht bei Ausdauersportlern auf einem Anstieg des linksventrikulären, enddiastolischen Durchmessers sowie der Wanddicke des linken Ventrikels, während er in isometrischen Sportarten auf eine Zunahme der Dicke des intraventrikulären Septums und der freien Wände zurückzuführen ist. Allerdings gibt es Anzeichen dafür, dass Ausmaß, Charakteristik und Zeitverlauf der Reaktion sportpezifisch sind, was die Ursache für widersprüchliche Ergebnisse unterschiedlicher Untersuchungen sein könnte.

Das menschliche Renin-Angiotensin-System beeinflusst das Wachstum des linken Ventrikels über Angiotensin II, das auf AT1 und AT2-Rezeptoren einwirkt, und die lokale Aldosteronsynthese. Ein Anstieg der LVM ist verbunden mit einem DD-Polymorphismus des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), das seinerseits zu einer geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit als das I-Allel korreliert ist. Allerdings existieren auch Daten, die keine Verbindung zwischen den verschiedenen ACE-Genotypen und Ausdauertraining nahelegen.

Diese Übersicht beleuchtet die Literatur zur kardialen Adaptation an körperliche Belastung, unter besonderer Berücksichtigung von Ausmaß und Zeitverlauf der Reaktion. Zusätzlich wird die Rolle des Renin-Angiotensin-Systems sowie die Beteiligung von ACE und seinen Wirkmechanismen an dieser Reaktion diskutiert.

Schlüsselwörter: ACE-Polymorphismus, Renin-Angiotensin-System, Kardiale Belastungsadaptation

Einleitung

Körperliches Training ist mit einer erniedrigten kardialen Sterblichkeit verbunden. Bei professionellen Ausdauersportlern wird über eine erhöhte Lebenserwartung von 4-5,7 Jahren berichtet (78) und körperliche Belastung im Beruf soll das relative Risiko einer tödlichen Herzerkrankung auf die Hälfte gegenüber sitzender Tätigkeit reduzieren (6). Die kardiovaskuläre Adaptation an regelmäßige körperliche Aktivität wird als „Sportherz“ bezeichnet (29, 71, 75). Die pathophysiologischen Mechanismen, die diesem Phänomen zugrundeliegen, sind komplex und umfassen mechanische (systolisch und diastolisch), kreislaufbezogene (hormonelle, autonome, nervale) und elektrophysiologische Anpassungen (22). Regelmäßige körperliche Aktivität ist mit einer Hypertrophie

Summary

Exercise produces specific cardiac responses dependent on the nature and intensity of the exercise undertaken. Studies examining athletes in endurance and power sports report an increase in left ventricular mass (LVM). Essentially, this increase is attributable to an increase in left ventricular end diastolic dimension and left ventricular wall thickness in endurance training, and increases in intraventricular septal and free wall thickness in isometric sports. However, the evidence suggests that the extent, pattern and timing, of the response is sport-specific, which would account for some of the disparities observed between studies.

The human renin-angiotensin system influences the left ventricular growth response through angiotensin II via AT1 and AT2 receptor mechanisms and also local aldosterone synthesis. Increased LVM is associated with the DD Angiotensin-Converting enzyme (ACE) polymorphism which in turn is linked to poorer physical performance than the I allele. However, conflicting data reports no association between the ACE insertion/deletion genotype and endurance training.

This review explores the literature concerning the cardiac response to exercise, including the relevance of the extent and timing of the response. Additionally, the role of the renin-angiotensin system, the involvement of ACE and its potential mechanisms of action in the response will be discussed.

Keywords: ACE polymorphism, renin-angiotensin system, cardiac response to exercise

und Kammerdilatation verbunden (36). Dabei zeigen alle Sportler eine linksventrikuläre Hypertrophie (57), das genaue Reaktionsmuster ist allerdings in den einzelnen Sportarten unterschiedlich (87). Ebenso können genetische Faktoren die kardiotope Antwort auf ein Training beeinflussen. Neuere Ergebnisse sprechen dafür, dass auch eine unterschiedliche Ausprägung des ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Gens eine Rolle spielt, dem auch eine Bedeutung für die Ausdauerleistungsfähigkeit nachgesagt wird (2, 56).

Diese Übersicht beleuchtet die Literatur zu den kardialen Adaptationen an körperliche Belastung, unter der Berücksichtigung von Ausmaß und Zeitverlauf dieser Reaktion. Zusätzlich werden die Rolle des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), sowie die Beteiligung von ACE und seine möglichen Wirkmechanismen diskutiert.

Morphologische Veränderungen infolge belastungsbedingter Linksherzhypertrophie

Spezifische Formen der Belastung stellen eine unterschiedliche kardiale Belastung dar. Isometrisches Training bedeutet Training gegen einen hohen Widerstand (Druckbelastung, wie z.B. Gewichtstraining, Rudern, Sprint) und beinhaltet einen größeren anaeroben Anteil als aerobes dynamisches Training (Volumenbelastung z.B. Langstreckenlauf, Schwimmen, Radrennen). Isometrisches Training führt zu einer erhöhten Afterload, die die systolische Funktion beeinflusst. Dies bewirkt einen Anstieg der linksventrikulären Wanddicke, während die Kammergröße gleich bleibt oder abfällt (konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie). Dynamische Belastung kann zu einem Anstieg der Preload und des diastolischen Stresses führen, was eine Zunahme sowohl des Kammervolumens wie auch der Wanddicke auslöst (exzentrische Hypertrophie). Eine pathologische linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität verbunden (45), erhöhter Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien (27,86), akuten kardialen Zwischenfällen (3, 10) sowie einer erhöhten Mortalität (5, 51) und plötzlichem Tod (31, 40). Im Gegensatz zur pathologischen LVH, bewirkt eine trainingsbedingte Zunahme der linksventrikulären Masse (65, 84) eine verbesserte myokardiale Funktion (80). Dies ist darauf zurückzuführen, dass anders als bei der pathologischen LVH, die diastolische und systolische Funktion bei der trainingsinduzierten LVH unbeeinträchtigt bleiben (11, 24, 95).

Querschnittstudien (Tab. 1)**Morphologische kardiale Anpassungen an Training**

Ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) (52) sowie eine erhöhte Wanddicke des linken Ventrikels (75) treten sowohl bei dynamischem wie auch isometrischem Training auf und führen zu einer Zunahme der linksventrikulären Masse (65, 84). Das exakte Muster dieser Anpassung ist allerdings abhängig vom Verhältnis zwischen dynamischer und isometrischer Belastung.

Ein Anstieg der LVM bei Sportlern im Vergleich zu Kontrollpersonen wurde sowohl bei vermehrt dynamischer (62, 36, 5, 24) wie auch bei isometrischer (36,49) Belastung berichtet. Die Zunahme der LVM bei dynamischem Training ist auf die in dieser Belastungsform beobachteten Anstiege im LVEDD, dem Ventrikelvolumen (69) und der linksventrikulären Wanddicke zurückzuführen. Im Gegensatz dazu wird die erhöhte LVM bei isometrischem Training durch offensichtliche Anstiege in der Dicke des interventrikulären Septums und der freien Wand hervorgerufen. Da allerdings isometrisch trainierte Sportler im allgemeinen eine „normale“ Herzgröße aufweisen (65,93,94), muss an den Gebrauch von anabolen Steroiden gedacht werden, wenn anomale Dimensionen berichtet werden (16).

Zu wenig wird in diesen Studien der Einfluss des Körpergewichts diskutiert. Es wurden Ausdauerathleten beschrie-

ben, die ein höheres Körpergewicht als Kraftsportler hatten (93) so dass hier höhere Anstiege in der LVM erwartet und auch gefunden wurden (Tab. 1). Allerdings bleibt der Anstieg in der LVM bei Ausdauersportlern auch erhöht nach Bezug auf die LBM (lean body mass, fettfreie Masse) (50). Hinzu kommt, dass Ausdauersportler ein geringeres Körpergewicht als die normale Bevölkerung haben, so dass der in Querschnittstudien beschriebene Anstieg von 29% oder 60% abhängig davon ist, ob eine schwere oder eine leichte Kontrollgruppe verwandt wurde (50).

Da es sich bei den meisten Studien zur belastungsbedingten LVH um Querschnittsuntersuchungen, d.h. einen Vergleich zwischen Sportlern und Nichtsportlern, handelt, ist die Zusammensetzung der Kontrollgruppe von entscheidender Bedeutung, wenngleich selten untersucht. Auch sind standardisierte Indizes von LVM, Körperoberfläche und Körpergewicht notwendig, um beurteilen zu können, inwieweit die durch Belastung veränderte kardiale Morphologie von den Körperdimensionen beeinflusst ist. Daher ist es notwendig, die Natur des Trainingsreizes zu erforschen und die Muster und Skalierungen der reaktiven Hypertrophie (80, 84) wie auch die akute Antwort auf ein Training durch prospektive Untersuchungen zu erfassen.

Muster und Ausmaß der Hypertrophie-Antwort

Belastungsabhängige morphologische Charakteristika zeigt Tabelle 1. Bei Ausdauersportlern beruht die größere LVM auf einer Zunahme des LVEDD und der linksventrikulären Wanddicke. Die Dickenzunahme des intraventrikulären Septums sowie der freien Wand nach isometrischem Training ist – wie bereits diskutiert – möglicherweise auf einen nicht kontrollierbaren Medikamentenmissbrauch zurückzuführen. Die beschriebenen Unterschiede in den einzelnen Sportarten erfordern weitere Beweise für ein scheinbar sportspezifisches Muster der Hypertrophie-Antwort (4, 35, 49).

Prospektive Studien

Prospektive Studien (Tab. 1) verwenden generell weniger intensive Trainingsregime und zeigen so weniger starke Veränderungen in der kardialen Morphologie (80). Dies zeigt sich in einer nahezu unveränderten Dicke des linksventrikulären Septums (1) und der linksventrikulären Wand (1, 15). Ebenso wurden geringere Zunahmen der LVM nach weniger intensiven Belastungsformen beobachtet (15, 39, 85). Diese Anstiege werden zurückgeführt auf signifikante Anstiege der linksventrikulären Wanddicke (15, 85) und des LVEDD (15).

Weiterhin wurde über geringere Veränderungen nach geringeren Belastungen berichtet (100), die durch ein höheres Alter der Versuchspersonen (36,8 Jahre) und eine geringere körperliche Fitness bei Einstieg in die Untersuchung erklärt werden konnten. Trotzdem wurden signifikante Anstiege des LVEDD, aber nicht der Wanddicke bei reduziertem Trainingsprogramm berichtet (1). Solche Unterschiede könnten auf Differenzen in der Trainingsdauer, die einen Einfluss auf den Zeitverlauf der Reaktion haben könnten, und des Trainingsaufbaus beruhen (80).

Tabelle 1: Literaturauswahl zur kardialen Morphologie unter körperlicher Belastung

Autor	Studiendesign	Probanden	Training	Ergebnisse
Ausdauersport				
De Maria (1978) (15)	prospektiv	24 m. Probanden	11 Wochen Walk/Jog/ Laufen 4/Woche	LVM erhöht um 22% Körpermaße nicht erhoben
Ehsani (1978) (22)	prospektiv	8 Wettkampfschwimmer	9 Wochen Schwimmen, nach 7 Monaten Ruhe	Zunahme LVEDD+6%, Wanddicke+7%, innerhalb 1 Woche
Zeldis (1978) (101)	prospektiv	10 Hockeyspielerinnen	normale Saison	LVM um mehr als 40% erhöht
Lengyel (1979) (44)	Cross-sectional	Schwimmer		LVEDD erhöht um weniger als 33%
Nishimura (1980) (61)	prospektiv	Profiradfahrer	Profess. Training	LVEDD erhöht in weniger als 1 Woche
Stein (1980) (89)	prospektiv	12 m. + 12 w. Radfahrer	14 Wochen Intervall- training	LV Dimensionen erhöht um 6%
Wolfe (1979) (100)	prospektiv	12 Männer (36,8 Jahre) 10 Kontrollpersonen (34,8 J.)	30 min Jog 4/Woche 6 Monate	Kein Effekt auf LVM, obwohl LVEDD erhöht
Bekaert (1981) (4)	Cross-sectional	14 Läufer/Radfahrer, 11 Kontrollpersonen		LVEDD Anstieg um 8-14% Kontrollpersonen mit geringerem KG
Adams (1981) (1)	prospektiv	25 m. Studenten vs 11 Kontroll- personen, Alter 22 Jahre	50 min Jog 5 Tage/W 12 Wochen	Keine Veränderung der Wanddicke Ergebnisse abhängig von Körpergewicht und Fettgehalt
Shapiro (1983) (85)	prospektiv	15 m. Probanden	6 Wochen Laufen 5/Woche für 30 min	LVM Anstieg um 28%. Anstieg in Woche 2
Fatini et al (2000) (23)	prospektiv	18 Profifußballer; 155 m. Kontrollpersonen	7 Monate innerhalb des Trainings	LVM erhöht bei allen bis auf 6 Athleten
Isometrische Belastung				
Kanakis (1980) (38)	prospektiv	9 m. Probanden im Alter von 18-27	10 W Widerstands- arbeit Bein, 5/Woche	LVM Anstieg von 12,6%
Wieling (1981) (97)	prospektiv	23 Ruderer (14 Senioren) 17 Kontrollpersonen	7 Monate	Septum +12%; LVEDD+4% nach Rudern
Pelliccia (1991) (65)	Cross-sectional	Spitzensportler Ruderer und Kanufahrer		Bei 7% Wanddicke >13
Pelliccia (1993) (66)	Cross-sectional	100 Spitzensportler aus Gewicht- heben, Bob, Ringen 26 entsprechende Kontrollpersonen		In 7% Anstieg der Septumdicke; 18% größere LVM bei Sportlern
Pelliccia (1994) (67)	Cross-sectional	Spitzensportler, Ruderer und Kanufahrer		In 13% LVEDD >60mm
George (1998)	Cross-sectional	15 weibl. Gewichtheber, 46 entspre- chende Kontrollpersonen		Gewichtheber zeigten 5% kleinere LVD, aber größere LVM. Alle Werte im Normbereich
Vergleich zwischen beiden Belastungsarten				
Longhurst (1980) (50)	Cross-sectional	17 Gewichtheber; 12 Langstrecken- läufer und Gewichtskontrollen		LVM stieg im selben Ausmaß wie LBM bei CWL. Langstreckenläufer hatten höhere LVM im Vergleich zu allen ande- ren nach Korrektur für LBM.
Urhausen (1989) (93)	Cross-sectional	7 Spitzenbodybuilder 7 Top-Ausdauerathleten		LVM and Wanddicke bei beiden gleich, Körpergewicht größer bei Ausdauerath- leten, LVM korreliert zu LBM nur bei BB
Spirito (1994) (87)	Cross-sectional	Spitzensportler aus 27 verschiedenen Sportarten		Größere Wanddicke bei Ausdauersport Größere Innenmaße bei isometr. Belast.

Zeitverlauf der belastungsbedingten Hypertrophie

Als Reaktion auf die Belastung steigt der LVEDD an und erreicht Maximalwerte innerhalb der ersten Woche bei Schwimmern (22) und Radfahrern (61) mit einem signifikanten Anstieg der linken Ventrikelwanddicke, der erst in der 5. Woche des Schwimmtraining beobachtet wird (22). Im Gegensatz dazu stehen Anstiege des LVEDD und der Wanddicke innerhalb von 8-11 Wochen (85, 39, 15, 64). Anstiege in der Septumdicke und des LVEDD bei Rudern traten nicht vor der 16. Woche auf (97).

Eine Rückbildung der kardialen Anpassungen durch Dekonditionierung zeigte sich nach 4 Tagen bei Läufern mit einer progressiven Reduktion des LVEDD von 9% und der linksventrikulären Wanddicke um 25% über 3 Wochen (22). Zusätzlich wurde ein signifikanter Abfall in der Wanddicke (15-33%) bei olympischen Ruderern nach 90 Tagen gesehen (53). Auch die LVM fiel ab, mit einer Reduktion von 20% bei Spitzensportlern nach 3-8 Wochen (54), wobei die LVM (85) und die linksventrikulären Dimensionen (84) letztendlich zum Ausgangswert zurückkehrten. Dies kann vermieden werden

durch Beibehalten der körperlichen Aktivität auf einem niedrigeren Niveau (18). Allerdings legt die beobachtete Rückbildung der kardialen Morphologie nach kurzen Perioden von Dekonditionierung bei Sportlern die initiale Entwicklung einer belastungsbedingten linksventrikulären Hypertrophie bei diesen Personen nahe (53).

Andere Faktoren, die das Wachstum des linken Ventrikels beeinflussen

Männliches Geschlecht ist mit einem verstärkten kardialen Wachstum bei Belastung verbunden (87), auch wenn weibliche Athleten ebenfalls eine Zunahme der LVM auf Training zeigen (26, 101). Ein Einfluss des Alters wird kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass beim jüngeren Menschen eine stärkere Hypertrophie hervorgerufen werden kann (100) was sich mit den Ergebnissen aus Tierstudien deckt (7). Aber auch das Gegenteil wurde vorgeschlagen (62, 87). Auch die Rasse könnte einen Einflussfaktor darstellen (58). Genetische Unterschiede und Differenzen in der Allel-Frequenz zwischen Kaukasiern und Chinesen (91) sowie zwischen Kaukasiern und Südasiaten (76) wurden berichtet, während sich keine Unterschiede zwischen gesunden Afrikanern und Schwarzen aus der Karibik und Kaukasiern feststellen ließen (9). Weiterhin könnten die Sportart, die Körperoberfläche (87) und vorheriges Training (77) das Ausmaß der belastungsbedingten Hypertrophie beeinflussen.

Weitere Einflussgrößen

Im Sport kann die Intensität und Quantität von Training/De-training die morphologische Reaktion beeinflussen (94). Da nur eine geringe Anzahl von Athleten untersucht wurde, könnten die beobachteten Veränderungen in jeder Sportart auf individuelle Faktoren oder spezifische Belastungsformen zurückzuführen sein. Dies könnte eine Ursache sein für die fehlenden Unterschiede in LVM, linksventrikulärer Wanddicke und dem Innendurchmesser zwischen Bodybuildern (n=7) und Ausdauersportlern (n=7) (93). In größeren Studien (66, 87) könnte der Einschluss von Sportarten, die nicht klar Ausdauer- oder Kraftbelastungen zuzuordnen sind, die insgesamt beobachteten Veränderungen beeinflusst haben.

Zusammenfassung

Die Literatur spricht eindeutig für eine Beziehung zwischen LVH und körperlichem Training. Diese Reaktion ist abhängig von der Belastungsform (isometrisch/dynamisch), aber möglicherweise dabei sogar noch sportspezifisch (z.B. Rudern, Schwimmen). Dies wird teilweise deutlich durch unterschiedliche Zeitverläufe der reaktiven Hypertrophie in verschiedenen Sportarten. Zu bedenken ist, dass kleine Probandenzahlen und gemischte Populationen innerhalb der Querschnittstudien für die weniger schlüssigen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes der kardialen Hypertrophie verantwortlich sein könnten. Weiterhin wird vermutet, dass zusätzlich zu der reinen belastungsbedingten Antwort ein genetischer Einfluss ursächlich für einige der beobachteten Diskrepanzen sein könnte (57).

Renin-Angiotensin-System (RAS) und Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)

Das menschliche Renin-Angiotensin System (RAS) reguliert in erster Linie die Homöostase des Kreislaufs. ACE senkt verschiedene Kinine, was über eine Aktivierung von Kinin BK2 Rezeptoren zu einer verminderten Vasodilatation führt. Zusätzlich löst ACE eine Vasokonstriktion aus über Bildung von Angiotensin II, welches beim Menschen auf AT1 and AT2 Rezeptoren wirkt (14). Ein genetischer Einfluss auf das RAS ist wahrscheinlich, da die Plasma ACE Konzentration abhängig vom Polymorphismus (Insertion/Deletion) des ACE Gens ist. Das Fehlen (Deletion, D allele) des 287 Basenpaares in Intron 16 (74) ist mit einer höheren Aktivität des zirkulierenden ACE verbunden (12) als seine Präsenz (Insertion, I allele).

Die Existenz eines lokalen RAS in Skelettmuskel (20), Myokard (21), Fett- (38) und Nierengewebe (32) legt eine zusätzliche Bedeutung des RAS außerhalb der Kreislaufregulation nahe. Angiotensin II gilt im Zusammenhang mit der LVH auch als bedeutender Faktor für das Zellwachstum (34, 92) über Mechanismen, die eine Down-Regulation der AT1- und AT2-Rezeptoren (72), sowie die lokale ventrikuläre Aldosteronsynthese einschließen (33, 79). Eine erhöhte kardiale ACE-Konzentration wird gefunden bei DD Polymorphismus (13), der seinerseits verbunden ist mit einer pathologisch erhöhten LVM (28, 37, 60, 68, 83). Obwohl einige Querschnittstudien diesen Befunden widersprechen (30, 46, 96), ist eine genetische Komponente bei der pathologischen Linksherzvergrößerung evident.

ACE Genotyp und belastungsbedingte LVH

Unter der Voraussetzung einer möglichen Beteiligung des RAS und einer genetischen Abhängigkeit bei der pathologischen Herzvergrößerung ist der Einfluss des ACE Polymorphismus auf die kardiale Anpassung an körperliches Training von großem Interesse. In einer Studie an 460 Soldaten, die einem identischen 11wöchigen intensiven Kraft- und Ausdauertraining ausgesetzt wurden, zeigte sich, dass das Training mit einem Wachstum des LV verbunden war und die Größe dieser Veränderungen eng mit dem ACE-Genotyp korrelierte (55). Die LVM nahm um 2,0 g, 38,5 g und 42,3 g für den II, ID und DD Genotyp zu. Das Auftreten einer elektrokardiographisch nachweisbaren LVH war ebenso Genotyp-abhängig, mit einer Erhöhung von 6/24 vor auf 11/24 nach dem Training bei Vorliegen des DD Genotyps, aber nur von 8/30 auf 9/30 beim Genotyp II. Die Ergebnisse lassen sich durch Unterschiede in der myokardialen ACE Expression (und eine Auswirkung auf die Wachstumssignaltransduktion auf intramyokardialer Ebene) oder durch eine erhöhte kardiale Arbeit, um die gleiche äußere mechanische Muskelarbeit zu erreichen, d.h. Unterschiede im muskulären Wirkungsgrad erklären. Das letzte Konzept wird dabei favorisiert, da eine geringere Leistung bei einem 1.5 Meilenlauf mit D Allelen unter den Armeeerkruten verbunden war (unveröffentlichte Daten). Allerdings wurde eine Verbindung des D Allel zu einer erhöhten LVM (23, 59) und einer erhöhten

Dicke des interventrikulären Septums und der Wand des linken Ventrikels (59) bei Ausdauerathleten gefunden.

Leistung and ACE Genotyp beim Menschen

Das I Allel des ACE Genpolymorphismus ist mit einer erhöhten Ausdauerleistungsfähigkeit verbunden. 78 Rekruten absolvierten ein identisches Training und führten zusätzlich wiederholte Ellbogenflexionen mit einer 15 kg-Hantel durch. Während die Ausgangsleistung unabhängig vom Genotyp war, verbesserte sich die Belastungsdauer signifikant bei II- und ID Genotyp, nicht aber bei D-Homozygoten (56). Ein höheres Vorkommen des I-Allels wurde für australische Ruderer (25) und verschiedene Profisportler (Radfahrer, Langstreckenläufer und Schwimmer) (2) berichtet.

Genauso wie für die kardialen morphologischen Veränderungen durch Training, könnten möglicherweise sportartspezifische Variationen im ACE-Genotyp bestehen. Obwohl eine sportspezifische Verbindung nicht gefunden wurde, war ein Anstieg in der I-Allel Häufigkeit von Kurz- über Mittel- zu Langstreckenläufern (0,35 zu 0,53 zu 0,62) zu beobachten (58). Interessanterweise bestand eine Überrepräsentation des D-Allels bei Kurzstreckenschwimmern, wo eher Kraft als Ausdauer erforderlich ist. Das gleiche traf zu für Sprinter im Vergleich zu Langstreckenläufern und Kontrollpersonen.

Hierzu im Gegensatz stehen Untersuchungen, die keine Verbindung zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und Ausdauersportlern feststellen konnten (70, 90). Allerdings bestanden alle Kohorten aus Sportlern einer weiten Spanne an Disziplinen, von denen viele nicht als reine Ausdauersportarten zu bezeichnen sind. Auch wenn es nicht möglich ist, ein allgemeines Armeetraining zum Training spezialisierter Ausdauersportler zu extrapolieren, eröffnen die Armeebedingungen Vorteile für prospektive Studien. Alle Rekruten haben ein ähnliches Alter, gleiches Geschlecht, sind denselben Lebensbedingungen ausgesetzt und absolvieren dasselbe Training. Dies eliminiert, so weit wie möglich, Unterschiede in Quantität und Qualität des Trainings, die bei verschiedenen Sportdisziplinen und bei einzelnen Sportlern innerhalb ihrer Sportart beobachtet werden. Da der ACE Gen-Polymorphismus vermutlich eher ein Mediator von Umgebungsreizen als der alleinige Einflussfaktor ist, ermöglichen stabile und kontrollierte Bedingungen das Aufdecken der wahren Auswirkungen des Polymorphismus. Aus diesem Grund sind sportartspezifische Untersuchungen mit stärkerer Aufschlüsselung notwendig, um den wirklichen Effekt des ACE Genotyps bei Sportlern herauszufinden.

Metabolische Effizienz und verbesserte Leistungsfähigkeit

Während es klar scheint, dass eine Umgebungsinteraktion für das ACE-Gen mit physischem Training besteht, bleiben die Erklärungen für diese Verbindung spekulativ. Eine entscheidende Grundlage für eine verbesserte Leistungsfähigkeit stellt vermutlich eine verbesserte myokardiale metabolische Effizienz dar, die im Zusammenhang mit dem I-Allel über erhöhte lokale Bradykininspiegel als Folge niedrigerer Gewebe ACE Konzentrationen hervorgerufen wird. Erhöhte

Bradykininspiegel erhöhen die Konzentration an energiereichen Phosphaten und Glykogen und erniedrigen die Laktatkonzentration durch eine verbesserte kardiale Funktion (LV Druck und Kontraktilität) (47, 48). Die reduzierten ACE-Level könnten auch die lokale Konzentration an Stickoxiden erhöhen, was die Effektivität und so die kontraktile Funktion in Herz- und Skelettmuskel verbessern würde (8). Andere mögliche Mechanismen schließen Kinine ein, die zum einen die relative Verfügbarkeit an Glukose/freier Fettsäure - β -hydroxybutyrat (17, 42, 98) und den „Umgang“ mit Lactat (73) oder zum anderen die Substratbereitstellung über eine kurzfristige Vasodilatation (82), langfristige Veränderungen in der Kapillardichte (81) und der Aufnahme (19) verändern.

Weitere Unterstützung dieser These könnte erwachsen aus Bedingungen, unter denen ein geringerer Energieverbrauch für erhöhte externe Arbeit erforderlich ist, z. B. beim Stillen (88), diätabhängiger Verbesserung der Energiebereitstellung (43), angeborenen Herzfehlern (41) und Myokardinfarkt (99), sowie unter weiteren Bedingungen, die einen metabolischen Stress darstellen, u.a. instabile Angina pectoris, akute respiratorische Insuffizienz des Erwachsenen (ARDS) und schwere Pankreatitis (58).

Zusammenfassende Betrachtung

Die morphologische kardiale Adaptation an körperliches Training ist abhängig vom Trainingsreiz (Trainingstyp, Intensität und Dauer) und genetischen Einflüssen (ACE I/D Polymorphismus). Klarheit über eine mögliche sportartspezifische ACE Genotyp Ausprägung könnten kontrollierte, exakter unterteilte prospektive Studien liefern. Solche Studien würden nicht nur unser Wissen bezüglich belastungsbedingter kardialer Anpassungen erweitern, sondern auch zum Verständnis zugrundeliegender metabolischer Mechanismen beitragen, die auch außerhalb des Sports von Bedeutung sein könnten.

Die Arbeit wurde unterstützt durch die British Heart Foundation

Literatur

1. Adams TD, Yanowitz FG, Fisher G, Ridges JD, Lovell K, Pryor A: Non-invasive Evaluation of Exercise-Training in College-age Men. *Circulation* 64 (1981) 958-965
2. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, Cortina A, Fernandez-Garcia B, Rodriguez C, Braga S, Alvarez V, Coto E: Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Athletic Performance. *Eur J Appl Physiol* 82 (2000) 117-120
3. Aronow WS, Epstein S, Koenigsberg M: Usefulness of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Silent Ischaemia in Predicting New Cardiac Events in Elderly Patients With Systemic Hypertension or Coronary Artery Disease. *Angiology* 41 (1990) 189-193
4. Bakaert I, Pannier JL, Van de Weghe C, Van Derme JP, Clement DL, Pannier R: Non-Invasive Evaluation of Cardiac Function in Professional Cyclists. *Br Heart J* 45 (1981) 213-218
5. Benjamin EJ, Levy D: Why is Left Ventricular Hypertrophy so Predictive of Morbidity and Mortality? *Am J Med Sci* 317 (1999) 168-175
6. Berlin JA, Colditz GAA: Meta-Analysis of Physical Activity in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Epidem* 132 (1990) 612-628
7. Bloor CM, Pasyk S, Leon AS: Interaction of Age and Exercise on Organ and Cellular Development. *Am J Path* 58 (1970) 185-199

8. Boss O, Samec S, Desplanches D, Mayet MH, Seydoux J, Muzzin P, Giacobino JP: Effect of Endurance Training on mRNA Expression of Uncoupling Proteins 1, 2 and 3 in the Rat. *FASEB J* 12 (1998) 335-339
9. Cappuccio FP, Cook DG, Atkinson RW, Strazzullo P: Prevalence: Detection and Management of Cardiovascular Risk Factors in Different Ethnic Groups in South London. *Heart* 78 (1997) 555-563
10. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH: Value of Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Mass in Predicting Cardiovascular Morbidity Events in Hypertensive Men. *Ann of Int Med* 105 (1986) 173-178
11. Colan SD, Sanders SP, MacPherson D, Borow KM: Left Ventricular Diastolic Function in Elite Athletes with Physiologic Cardiac Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 6 (1985) 545-549
12. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F: Angiotensin-I Converting Enzyme in Human Circulating Mononuclear Cells: Genetic Polymorphism of Expression in T-Lymphocytes. *Biochem J* 290 (1993) 33-40
13. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van-der-Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H: Angiotensin-Converting Enzyme in the Heart: Effect of the Deletion/Insertion Polymorphism. *Circulation* 92 (1995) 1387-1388
14. Danser AH, Saris JJ, Schuijt MP, van Kats JP: Is There a Local Renin-Angiotensin System in the Heart? *Cardiovasc Res* 44 (1999) 252-265
15. Demaria AN, Neumann A, Lee G, Fowler W, Mason DT: Alterations in Ventricular Mass and Performance Induced by Exercise Training in Man Evaluated by Echocardiography. *Circulation* 57 (1978) 237-243
16. DePiccoli B, Giada F, Benetton A, Sartori F, Piccolo E: Anabolic Steroid Use In Body Builders: An Echocardiographic Study of Left Ventricle Morphology and Function. *Int J Sports Med* 12 (1991) 408-12.
17. De Witt LM, Putney JW: Stimulation of Glycogenolysis in Hepatocytes by Angiotensin II May Involve Both Calcium Release and Calcium Influx *FEBS Lett.* 160 (1983) 259-263
18. Dickhuth HH, Horstmann T, Staiger J, Reindell H, Keul J: The Long-Term Involution of Physiological Cardiomegaly and Cardiac Hypertrophy. *Med Sci Sports Ex* 21 (1989) 244-249
19. Dietze G, Wicklamyr M, Bottger I, Schiffmann R, Geiger R, Fritz H, Mehnert H: The Kallikrein-Kinin System and Muscle Metabolism: Biochemical Aspects *Agents Actions* 10 (1980) 335-343
20. Dragovic T, Minhall R, Jackman HL, Wang L-X, Erdos EG: Kininase II-Type Enzymes: Their Putative Role In Muscle Energy Metabolism. *Diabetes* 45 (1996) S34-S37
21. Dzau VJ: Circulating Vs Local Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Homeostasis. *Circulation* 77 (1988) 14-113
22. Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC: Rapid Changes in Left Ventricular Dimensions and Mass in Response to Physical Conditioning and Deconditioning. *Am J Cardiol* 42 (1978) 52-56
23. Fatini C, Guazzelli R, Manetti P, Battaglini B, Gensini F, Vono R, Toncelli L, Zilli P, Capalbo A, Abbate R, Gensini GF, Galanti G: RAS Genes Influence Exercise-Induced Left Ventricular Hypertrophy: An Elite Athletes Study. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1868-1872
24. Finklehor RS, Hanak LJ, Bahler RC: Left Ventricular Filling in Endurance Trained Athletes. *J Am Coll Cardiol* 8 (1986) 289-293
25. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, Trent RJ: Elite Endurance Athletes and the ACE I Allele: The Role of Genes in Athletic Performance. *Hum Genetics* 103 (1998) 48-50
26. George KP, Batterham AM, Jones B: Echocardiographic Evidence of Concentric Left Ventricular Enlargement in Female Weight Lifters. *Eur J Appl Physiol and Occupat Physiol* 79 (1998) 88-92.
27. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liso Y: Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Ventricular Arrhythmias in the Absence of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 17 (1991) 1277-1282
28. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA: Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme is Independently Associated with Left Ventricular Mass and Geometric Remodeling in Systemic Hypertension. *Am. J. Cardiol.* 77 (1996) 1315-1319
29. Gott PH, Roselle HA, Crampton RS: The Athletic Heart Syndrome. *Arch. Int. Med.* 122 (1968) 340-344
30. Gu XX, Spaepen M, Guo C, Fagard R, Amery A, Lijnen P, Cassiman JJ: Lack of Association Between the I/D Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Essential Hypertension in a Belgium Population. *J. Hum. Hypertension* 8 (1994) 683-685
31. Haider AW, Larsen MG, Benjamin EJ, Levy D: Increased Left Ventricular Mass and Hypertrophy are Associated with Increased Risk for Sudden Death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32 (1998) 1460-1462.
32. Harris RC, Cheng HF: The Intra-Renal Renin-Angiotensin System: A Paracrine System for the Local Control of Renal Function Separate from the Systemic Axis. *Exp Nephrol* 4 (1996) 2-7
33. Hirano S, Imamura T, Matsuo T, Ishiyama Y, Kato J, Kitamura K, Koizawa Y, Eto T: Differential Responses of Circulating and Tissue Adrenomedullin Gene Expression to Volume Overload. *J Cardiol Failure* 6 (2000) 17-22
34. Huckle WR, Earp HS: Regulation of Cell Proliferation and Growth by Angiotensin II. *Prog Growth Fact Res* 5 (1994) 2
35. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM: The Athletic Heart Syndrome. *New Eng J Med* 313 (1985) 24-32
36. Ikaheimo MJ, Palatsi JJ, Takkunen JT: Noninvasive Evaluation of the Athletic Heart: Sprinters Versus Endurance Runners. *Am J Cardiol* 44 (1979) 24-30
37. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M: DD Genotype of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene is a Risk Factor for Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 90 (1994) 2622-2628
38. Jonsson JR, Game PA, Head RJ, Frewin DB: The Expression and Localisation of the Angiotensin-Converting Enzyme mRNA in Human Adipose Tissue. *Blood Press* 3 (1994) 72-75.
39. Kanakis C, Hickson RC: Left Ventricular Response to Program of Lower-Limb Strength Training. *Chest* 78 (1980) 618-621
40. Kannel WB, Abbott RD: A Prognostic Comparison of Asymptomatic Left Ventricular Hypertrophy and Unrecognized Myocardial Infarction: The Framingham Study. *Am Heart J* 111 (1986) 391-397
41. Kemp GJ, Thompson CH, Stratton JR, Brunotte F, Conway M, Adamopoulos S, Arnolda L, Radda GK, Rajagopalan B: Abnormalities in Exercising Skeletal Muscle in Congestive Heart Failure can be Explained in Terms of Decreased Mitochondrial ATP Synthesis, Reduced Metabolic Efficiency and Increased Glycogenolysis. *Heart* 76 (1996) 35-41
42. Kneer NM, Lardy HA: Regulation of Gluconeogenesis by Norepinephrine, Vasopressin and Angiotensin II: A Comparative Study in the Absence and Presence of Extracellular Calcium. *Arch Biochem Biophys* 225 (1983) 187-195
43. Kulkarni RN, Shetty PS: Net Mechanical Efficiency During Stepping in Chronically Energy-Deficient Human Subjects. *Ann Hum Biol* 19 (1992) 421-425
44. Lengyel M, Gyarfus I: The Importance of Echocardiography in the Assessment of Left Ventricular Hypertrophy in Trained and Untrained School Children. *Acta Cardiol* 34 (1979) 63-69
45. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W: Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322 (1990) 1561-1566
46. Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, Rao VS, Pfeffer MA, Ordovas JM, Schaefer EJ, Wilson AF, Wilson PWF, Vasan RS, Myers RH, Levy D: Absence of Association or Genetic Linkage Between Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Left Ventricular Mass. *N Engl J Med* 334 (1996) 1023-1028
47. Linz W, Scholkens B, Han YF: Beneficial Effects of the Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Ishaemic Hearts in Rats. *J Cardiovasc Pharm* 8 (1986) S91-S99
48. Linz W, Wiemer G, Scholkens BA: Role of Kinins in the Pathophysiology of Myocardial Ischaemia. In *Virto and In Vivo Studies*. *Diabetes* 45 (1996) S51-S58
49. Lombardo RMR, Traina M, Rotolo A, Raineri M, Raineri AA: Cardiac Hypertrophy in Athletes. *N Engl J Med* 324 (1991) 1813-1814
50. Longhurst JC, Kelly AR, Gonyea WJ, Mitchell JH: Echocardiographic Left Ventricular Masses in Distance Runners and Weight Lifters. *J Appl Physiol* 48 (1980) 154-162
51. Maisie BM, Tubau JF, Szlachcic J, O'Kelly BF: Hypertensive Heart Disease: The Critical Role of Left Ventricular Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharm* 13. (1989) 18-24
52. Maron BJ: Structural Features of the Athlete Heart as Defined by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 7 (1986) 190-203
53. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M: Reduction in Left Ventricular Wall Thickness after Deconditioning in Highly Trained Olympic Athletes. *Br Heart J* 69 (1993) 125-128
54. Martin WH, Coyle EF, Bloomfield SA, Ehsani AA: Effects of Physical Deconditioning after Intense Endurance Training on Left Ventricular Dimensions and Stroke Volume. *J Am Coll Cardiol* 7 (1986) 982-989
55. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, Statters D, Jubb M, Girvain M, Varnava A, World M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ, Humphries S: Association of Angiotensin-Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism with Change in Left Ventricular Mass in Response to Physical Training. *Circulation* 96 (1997) 741-747
56. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb M, World M, Thomas EL, Brynes AE,

- Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE: Human Gene for Physical Performance. *Nature* 393 (1998) 221-222
57. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE: Comparative Left Ventricular Dimensions in Trained Athletes. *Ann Int Med* 82 (1975) 521-524
 58. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery M: Human Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and Endurance Performance. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1313-1316
 59. Nagashima J, Musha H, Takada H, Awaya T, Oba H, Mori N, Ohmiya K, Nobuoka S, Murayama M: Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism on Development of Athlete's Heart. *Clin Cardiol* 23 (2000) 621-624
 60. Nakano Y, Oshima T, Hiraga H, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M: DD Genotype of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene is a Risk Factor For Early Onset of Essential Hypertension in Japanese Patients. *J Lab Clin Med* 131 (1998) 502-506
 61. Nishimura T, Yamada Y, Kawai C: Echocardiographic Evaluation of Long-term Effects of Exercise on Left Ventricular Hypertrophy and Function in Professional Bicyclists. *Circulation* 61 (1980) 832-840
 62. Nishimura M, Milsted A, Block CH, Brosnihan KB, Ferrario CM: Tissue Renin-Angiotensin Systems in Renal Hypertension. *Hypertension* 20. (1992) 158-167
 63. Parker BM, Londeree BR, Cupp GV, Dubiel JP: The Noninvasive Cardiac Evaluation of Long Distance Runners. *Chest* 73 (1978) 376-381
 64. Paulsen W; Boughner RO, Ko P, Cunningham DA, Persaud JA: Left Ventricular Function in Marathon Runners: Echocardiographic Assessment. *J Appl Physiol* 51 (1981) 881-886
 65. Pellicia A, Mron BJ, Spataro A, Proschan M, Spirito P: The Upper Limit of Physiologic Cardiac Hypertrophy in Highly Trained Elite Athletes. *N Engl J Med* 324 (1991) 295-301
 66. Pellicia A, Spataro A, Caselli G, Maron BJ: Absence of Left Ventricular Wall Thickening in Athletes Engaged in Intense Power Training. *Am J Cardiol* 72 (1993) 1048-1054
 67. Pellicia A, Maron BJ, Spataro A, Caselli G: Determination of Maximum Limits of Physiologically-Induced Left Ventricular Cavity Enlargement Due to Training: Echocardiographic Assessment in 1000 Elite Athletes. *Circulation* 90 (1994) 1-165
 68. Prasad N, O'Kane KP, Johnstone HA, Wheeldon NM, McMahon AD, Webb DJ, MacDonald TM: The Relationship Between Blood Pressure and Left Ventricular Mass in Essential Hypertension is Observed Only in the Presence of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Allele. *QJM* 87 (1994) 659-662
 69. Pyorala K, Karvonen MJ, Taskinen P, Takkunen JHK, Peltohallio P: Cardiovascular Studies on Former Endurance Athletes. *Am J Cardiol* 20 (1967) 191-205
 70. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau J, Maier-Len D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Perusse L, Keul J, Bouchard C: No Association Between the Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Elite Endurance Athlete Status. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1571-1575
 71. Raskof WJ, Goldman S, Cohn K: The 'Athletic Heart'. Prevalence and Physiological Significance of Left Ventricular Enlargement in Distance Runners. *JAMA* 236 (1976) 158-162
 72. Regitz-Zagrosek V, Fielitz J, Fleck E: Myocardial Angiotensin Receptors in Human Hearts. *Basic Res Cardiol* 93 (1998) 37-42
 73. Reisenleiter F, Kat N, Gardemann A: Control of Hepatic Carbohydrate Metabolism and Haemodynamics in Perfused Rat Liver by Arterial and Portal Angiotensin II. *J Gastro Hepatol* 8 (1996) 279-286
 74. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin-I-Converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels. *J Clin Invest* 86 (1990) 1343-1346
 75. Rost R: The Athlete's Heart. *Eur Heart J* 3 (1982) 193-198
 76. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, Wicks PD, Cook DG, Cappuccio FP: A Population Study of Ethnic Variations in the Angiotensin-Converting Enzyme I/D Polymorphism: Relationships with Gender, Hypertension and Impaired Glucose Metabolism. *J Hypertension* 17 (1999) 657-664
 77. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Wildenthal K, Chapman CB: Response to Exercise after Bedrest and after Training. *Circulation* 38 (1968) 1-78
 78. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J: Increased Life Expectancy of World Class Male Athletes. *Med Sci and Sports Ex* 25 (1993) 237-244
 79. Sato A, Suzuki Y, Saruta T: Effects of Spironolactone and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor on Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension Res* 22 (1999) 17-22
 80. Schaible TF, Scheur J: Cardiovascular Adaptions to Chronic Exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 27 (1985) 297-324
 81. Schieffer B, Wollert KC, Berchtold M, Saal K, Schieffer E, Hornig B, Riede UN, Drexler H: Development and Prevention of Skeletal Muscle Structural Alterations after Experimental Myocardial Infarction. *Am J Physiol* 269 (1995) H1507-H1513
 82. Schultz T, Lears D, Westbie D, Gerich J, Rushakoff R, Wallen J: Glucose Delivery: A Clarification of its Role in Regulating Glucose Uptake in Rat Skeletal Muscle. *Life Sci* 20 (1977) 733-736
 83. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA: Association Between a Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Left Ventricular Hypertrophy. *N Engl J Med* 330 (1994) 1634-1638
 84. Shapiro LM: Physiological Left Ventricular Hypertrophy. *Br Heart J* 52 (1984) 130-135
 85. Shapiro LM, Smith RG: Effect of Training on Left Ventricular Structure and Function. An Echocardiographic Study. *Br Heart J* 50 (1983) 534-539
 86. Siegal D, Cheitlin MD, Black DM, Seely D, Hearst N, Hulley SB: Risk of Ventricular Arrhythmias in Hypertensive Men with Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Cardiol* 65 (1990) 742-747
 87. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, Caselli, Biffi A, Vecchio C, Maron BJ: Morphology of the 'Athlete's Heart' Assessed by Echocardiography in 947 Elite Athletes Representing 27 Sports. *Am J Cardiol* 74 (1994) 802-806.
 88. Spurr GB, Dufour DL, Reina JC: Increased Muscular Efficiency During Lactation in Colombian Women. *Eur J Clin Nutrition* 52 (1998) 17-21
 89. Stein RA, Micheilli D, Diamond J, Horwitz B, Krasnow N: The Cardiac response To Exercise Training: Echocardiographic Analysis at Rest and During Exercise. *Am J Cardiol* 46 (1980) 219-225
 90. Taylor RR, Mamotte CDS, Fallon K, van Bockxmeer FM: Elite Athletes and the Gene for Angiotensin-Converting Enzyme. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1035-1037
 91. Thomas GN, Young RP, Tomlinson B, Woo KS, Sanderson JE, Critchley JA: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms and Hypertension in Hong Kong Chinese. *Clin Exp Hypertension* 22 (2000) 87-97
 92. Touyz RM, Deng LY, Wu XH, Schiffrin EL: Angiotensin II Stimulates DNA and Protein Synthesis in Vascular Smooth Muscle Cells from Human Arteries: Role of Extracellular Signal-Related Kinases. *J Hypertension* 17 (1999) 907-916
 93. Urhausen A, Kindermann W: One and Two Dimensional Echocardiography in Body Builders and Endurance-Trained Subjects. *Int J Sports Med* 10 (1989) 139-144
 94. Urhausen A, Kindermann W: Echocardiographic Findings in Strength and Endurance Trained Athletes. *Sports Med* 13 (1992) 270-284
 95. Urhausen A, Monz T, Kindermann W: Echocardiographic Criteria of Physiological Left Ventricular Hypertrophy in Combined Strength and Endurance Trained Athletes. *Int J Cardiol Imaging* 13 (1997) 43-52
 96. West MJ, Summers KM, Burstow DJ, Wong KK, Huggard PR: Renin and Angiotensin-Converting Enzyme Genotypes in Patients with Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21 (1994) 207-210
 97. Wieling W, Borghols EA, Hollander AP, Danner SA, Dunning AJ: Echocardiographic Dimensions and Maximal Oxygen Uptake in Oarsmen During Training. *Br Heart J* 46 (1981) 190-195
 98. Wicklmayr M, Dietze G, Gunther B, Schifmann R, Bottger R, Geiger H, Fritz H, Mehnert H: The Kallikrein-kinin System and Muscle Metabolism - Clinical Aspects. *Agents Actions* 10 (1980) 339-343
 99. Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Woods R, Hayward M, Martin J, Humphries SE, Montgomery HE: Physiology: The ACE Gene and Muscle Performance. *Nature* 403 (2000) 614
 100. Wolfe LA, Cunningham DA, Rechnitzer PA, Nichol PM: Effects of Endurance Training on Left Ventricular Dimensions in Healthy Men. *J App. Physiol* 47 (1979) 207-212
 101. Zeldis SM, Morganroth J, Rubler S: Cardiac Hypertrophy in Response to Dynamic Conditioning in Female Athletes. *J Appl Physiol* 44 (1978) 849-852

Korrespondenzadresse:
UCL Centre for Cardiovascular Genetics
3rd Floor, Rayne Institute
5 University Street, London, WC1E 6JJ
Email: j.sanders@ucl.ac.uk

Deutsche Übersetzung: U. Künstlinger