

B. Wolfarth

Genetische Polymorphismen bei hochtrainierten Ausdauerathleten – die Genathlete-Studie

Genetic polymorphisms in endurance trained athletes – the Genathlete study

Abtlg. Rehabilitative und Präventive Sportmedizin, Medizinische Klinik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Zusammenfassung

Molekulargenetik und Molekularbiologie gewinnen in allen Teilbereichen der Medizin zunehmend an Bedeutung. Auch im Bereich der körperlichen Aktivität und Leistungsfähigkeit gibt es zwischenzeitlich konkrete Hinweise auf den Zusammenhang zwischen einzelnen Genen und der Ausprägung dieser Merkmale.

Schon in den frühen 70er Jahren konnte in Zwillingsstudien gezeigt werden, dass sowohl die Ausdauerleistungsfähigkeit, als auch die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) in hohem Maße genetisch determiniert sind. Unter heutigen Gesichtspunkten und mit den jetzt vorhandenen technischen Voraussetzungen besteht die Möglichkeit, mit DNA-Markern einzelne Gene zu untersuchen und deren Bedeutung für die Ausprägung einer bestimmten menschlichen Eigenschaft zu überprüfen. In zahlreichen unterschiedlichen Studienansätzen werden derzeit sowohl Kandidatengensuche als auch komplette Genomanalysen betrieben.

Eine dieser Studien ist die Genathlete-Studie. Hierbei handelt es sich um eine klassische Fall-Vergleichsstudie zwischen herausragenden Ausdauerathleten (elite endurance athletes = EEA) und Normalpersonen (sedentary controls = SC). Die EEA Kohorte besteht aus 296 Kaukasern mit einer $VO_{2max} \geq 75 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Die SC Gruppe schließt 289 nicht verwandte Kaukasier mit einer gemessenen $VO_{2max} \leq 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ein. Unterschiedliche molekularbiologische Methoden (Southern blot, PCR, autom. Sequenzierung) werden zur Untersuchung der Polymorphismen eingesetzt. Signifikante Assoziationen zwischen EEA Status und einzelnen Polymorphismen wurden in den Genen des Alpha-2A-adrenergen Rezeptors (ADRA2), der endotheliale Nitrooxid-Synthetase (NOS3) und dem Erythropoietin-Rezeptor (EPOR) gefunden. Kein signifikanter Zusammenhang fand sich für den I/D Polymorphismus im ACE Gen, sowie für diverse andere Kandidatengene der Ausdauerleistungsfähigkeit.

Schlüsselwörter: Molekulargenetik, Ausdauerleistungsfähigkeit, Genetische Polymorphismen, Kandidatengene, Fall-Vergleichsstudie

Einleitung und Grundlagen

Die Wissenschaft, insbesondere im Bereich der Medizin, war in den letzten Jahren geprägt durch die großen Fortschritte in der Entwicklung molekulargenetischer und molekularbiologischer Techniken. Durch diese Methoden werden natürlich auch im Bereich der Sportmedizin neue Erkenntnisse über

Summary

Molecular techniques are of increasing impact on medicine and science. We now have evidence for an association between single genes and various aspects of physical activity and performance. In the early 70s twin studies showed that genes play a role in the determination of endurance capacity and maximum oxygen uptake (VO_{2max}). Today, looking for the relevance for different phenotypes, we are able to identify specific genes and genetic variants. Different approaches are in use including the "candidate gene approach", as well as whole genome analysis to look for the role genes play in physical performance.

One of these studies is the Genathlete-study, a typical case-control-study of elite endurance athletes (EEA) and sedentary controls (SC). The EEA cohort consists of 296 Caucasian males with a $VO_{2max} \geq 75 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. The SC group includes 289 unrelated Caucasians with a measured $VO_{2max} \leq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Different molecular techniques (e.g. southern blotting, PCR, sequencing) are in use to investigate a wide range of genetic polymorphisms. So far, significant association between EEA Status and polymorphisms were seen in the gene encoding for the alpha-2A-adrenergic receptor (ADRA2A), the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) and the erythropoietin-receptor (EPOR). No association was seen between EEA status and the angiotensin-converting enzyme gene I/D-polymorphism (ACE I/D) and several other polymorphisms in candidate genes of endurance performance.

Keywords: Molecular genetics, endurance capacity, genetic polymorphism, candidate gene, case-control study

den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit auf der einen Seite, sowie der genetischen Grundlage für die Ausprägung dieser Merkmale auf der anderen Seite eröffnet.

In Bezug auf die körperliche Aktivität konnte die Arbeitsgruppe um Sokolowski 1997 einen viel beachteten Artikel veröffentlichen, in welchem ein Polymorphismus in dem

Gen der zyklischen Guanosin-Monophosphat (cGMP) abhängigen Proteinkinase (PKG) beschrieben wurde, der bei Fruchtfliegen das Aktivitätsverhalten entscheidend mitbeeinflusst (16). Anhand der genetisch determinierten PKG Aktivität konnten die Fliegen in träge Tiere (sog. Sitter) und hyperaktive Tiere (sog. Rover) unterschieden werden. Mit Hilfe gentechnischer Methoden war es möglich eine Transformation der Tiere vom trägen zum aktiven Individuum durchzuführen. Beim Menschen sind bis heute noch keine Gene bekannt, die eine ähnlich entscheidende Bedeutung für eine einzelne Eigenschaft aufweisen. Es ist allerdings durchaus vorstellbar, dass auch im komplexen menschlichen Genom Varianten vorliegen, welche die Grundlage für die zum Teil sehr unterschiedliche Ausprägung des Aktivitätsverhaltens und der Leistungsfähigkeit bilden. In diesem Zusammenhang ist natürlich die Ausdauerleistungsfähigkeit ein interessanter Phänotyp, welcher große interindividuelle Schwankungen zeigt. Ein Großteil dieser Unterschiede ist durch Art und Umfang des Trainings, sowie der maximalen Trainingsbelastung bedingt, welcher sich Ausdauerathleten unterziehen und deren Folge immense Leistungssprünge sein können. Auf der anderen Seite ist es Trainern wie Wissenschaftlern seit langem bekannt, dass reines Training nicht der einzige Faktor ist, der zu Höchstleistungen im Bereich der Ausdauerleistungsfähigkeit führt. Auf jeden Fall spielen Talent und vererbte Voraussetzungen eine signifikante Rolle für die unterschiedlichen Ausprägungen der maximal erreichbaren Ausdauerleistungsfähigkeit und die Möglichkeit körperliche Leistungsfähigkeit durch Training zu steigern.

Die genetischen Determinanten der Ausdauerleistungsfähigkeit, wie auch jeder anderen Phänotypus, können mit unterschiedlichen wissenschaftlichen Ansätzen untersucht werden. Eine der Möglichkeiten ist die genetische Epidemiologie. Hierbei werden große Populationen untersucht, Familienstudien oder Stammbaumanalysen durchgeführt. Die Auswertung kann rein epidemiologisch erfolgen oder aber auch konkrete genetische Marker mit einbeziehen. Wie in vielen anderen Bereichen, so waren insbesondere die Familien- und Zwillingsstudien auch der Anfang der Forschung zur genetischen Basis der Ausdauerleistungsfähigkeit. Über die Beobachtung gehäuft familiären Auftretens bestimmter Phänotypen und einfacher deskriptiver Vererbungsstudien, entwickelten sich die angewandten Techniken später Schritt für Schritt über Segregationsanalysen hin zu den heute gängigen Assoziationsstudien und Linkage-Analysen (2).

Das derzeitige Hauptaugenmerk richtet sich auf vergleichende Studien der genetischen Epidemiologie, da bei diesen die interindividuellen Unterschiede untersucht werden können, die durch DNA-Sequenz-Variationen hervorgerufen werden (Tab.1). Für eine Reihe von Phänotypen, inklusive einiger Determinanten der Ausdauerleistungsfähigkeit, liegen nun erste Resultate vor.

Betrachtet man die Veröffentlichungen zu diesem Themenkomplex, so ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) bislang der bevorzugte Phänotyp zu dessen Vererbung in größeren Studien Aussagen gemacht wurden. Die ersten dieser Untersuchungen, die an eineiigen Zwillin-

gen durchgeführt wurden, ergaben für das Maß an Vererblichkeit extrem hohe prozentuale Werte (bis 90%), was einer nahezu komplett genetisch bedingten interindividuellen Varianz gleichkommt (11,10,10). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass diese extrem hohen Werte in erster Linie durch geringe Fallzahlen und ein häufig nahezu identes Umfeld der untersuchten Zwillinge bedingt waren. In einer aktuellen Literaturzusammenfassung über dieses Gebiet wird, nach Abgleich der Ergebnisse in Bezug auf Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körperzusammensetzung, für eine mögliche erbliche Komponente der VO₂max ein Wert zwischen 25-40% als realistisch diskutiert (2,5,5).

In einer großen Studie von *Bouchard und Mitarbeitern* wurden Brüderpaare, sowie eineiige und zweieiige Zwillinge in Bezug auf ihre maximale Ausdauerleistungsfähigkeit untersucht (4). Die Probanden, die einer hoch-intensiven 90minütigen Fahrradergometrie unterzogen wurden, zeigten eine deutlich höhere errechnete Wahrscheinlichkeit für die erbliche Komponente der maximalen Leistung in diesem speziellen Ausdauerstest (70%), als für die maximale Sauerstoffaufnahme (40%). Diese Resultate, wie auch zahlreiche andere Untersuchungen unterschiedlicher Determinanten des kardiovaskulären Systems und der Skelettmuskulatur legen nahe, dass es keinen einzelnen Phänotypus und mit Sicherheit keinen einzelnen Geneffekt als Erklärung für die zuvor beschriebenen interindividuellen Unterschiede im Bereich der Ausdauerleistungsfähigkeit gibt. Nach heutiger Ansicht handelt es sich vielmehr um ein heterogenes, polygenetisches Geschehen, mit zahlreichen Genvarianten, die in einer komplexen Interaktion zu den beobachteten interindividuellen Variationen führen.

Unter heutigen Gesichtspunkten und den jetzt vorhandenen technischen Möglichkeiten erscheint die Suche nach DNA-Markern, welche die Ausdauerleistungsfähigkeit und assoziierte Phänotypen determinieren, vielversprechend. Obwohl es in diesem Bereich schon zahlreiche Studien gibt, ist insgesamt nur sehr wenig darüber bekannt, welche Rolle hierbei einzelnen Genen oder genetischen Variationen zukommt (19).

Aktuelle Studien

Wie schon zuvor beschrieben, gibt es unterschiedliche Ansätze zur Untersuchung der Bedeutung genetischer Voraussetzungen für die Ausprägung individueller Eigenschaften. Bei der Untersuchung von genetischen Markern sind auf der einen Seite Querschnittsuntersuchungen von prospektiven Studien abzugrenzen. Des weiteren müssen Familienstudien von Studien mit nicht-verwandten Probanden unterschieden werden. Grundsätzlich ist eine prospektiv angelegte Familienstudie mit ausreichend großer Fallzahl sicherlich der optimale Ansatz für eine genetische Untersuchung, da hierbei alle Optionen der unterschiedlichen statistischen Untersuchungsmöglichkeiten gegeben sind. Im Bereich der körperlichen Aktivität und Trainierbarkeit werden diese Vorgaben derzeit allerdings nur von der HERITAGE-Studie erfüllt. Da die Kosten einer solchen Studie immens sind (bis dato > 20Mio. US\$) und der damit verbundene administrative Auf-

Tabelle 1: Große genetische Studien im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit

Autoren	Studie	Design	Probanden	Intervention
Bouchard C. et al.	HERITAGE	Prospektive Trainingsstudie, Familienstudie	99 weiße Familien (n = 476) 104 schwarze Familien (n = 248)	20 Wochen kontrolliertes Ausdauertraining
Bouchard C., Wolfarth B. et al.	GENATHLETE	Fall-Vergleichs-Studie, Ausdauerathleten vs. Kontrollpersonen	296 Ausdauerathleten 289 Kontrollpersonen	
Montgomery HE et al.		Prospektive Trainingsstudie	ca. 140 Armeeerkruten	10 Wochen allgemeines körperliches Trainingsprogramm

wand erheblich ist, wird auf absehbare Zeit sicherlich keine ähnliche Studie mehr durchführbar sein. Die wesentlich einfacher durchzuführenden Querschnittsstudien haben ihre Limitation in erster Linie in der z.T. schwierigen Kontrollmöglichkeit bezüglich der Einschlusskriterien, sowie der Voraussetzungen welche die Probanden in eine solche Studie mit einbringen. Zusätzlich ist bei einem Querschnittsdesign mit nicht-verwandten Probanden die Größe des Studienkollektivs von entscheidender Bedeutung. Hier müssen, in Abhängigkeit der Allelverteilung der zu untersuchenden genetischen Polymorphismen, hohe Fallzahlen realisiert werden um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Die aktuellen Studien aus diesem Bereich sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

HERITAGE-Studie

Die HERITAGE Studie ist als eine große Familienstudie mit sehr hohen Fallzahlen und größtmöglicher Standardisierung der Trainingsintervention angelegt (3). Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, sowohl Querschnitts-, als auch Längsschnittdaten zu untersuchen. Neben dem klassischen Kandidatengen-Ansatz lassen sich auf Grund dieses Designs zusätzlich Koppungs-(Linkage-)Analysen durchführen. Mit Hilfe dieser Untersuchungen lassen sich auch Auswertungen zwischen bisher unbekanntem Genen oder Genorten mit den untersuchten körperlichen Merkmalen durchführen.

Britische Rekruten-Studie

Die Rekruten-Studie der Arbeitsgruppe aus London untersucht ein Kollektiv von britischen Armeeerkruten (13). Die Probanden durchlaufen die 10-monatige Grundausbildung, die auch ein allgemeines körperliches Trainingsprogramm beinhaltet. Eine Standardisierung der Trainingsbelastung oder eine Quantifizierung der Trainingsreize ist bisher nicht beschrieben. Die Möglichkeit der Querschnittsanalyse ist auf Grund der beschränkten Fallzahl nur bedingt gegeben. Die Stärke dieser Studie liegt sicherlich im prospektiven Design und der Möglichkeit Assoziationen zwischen trainingsbedingten Veränderungen verschiedener körperlicher Merkmale und einzelnen genetischen Varianten zu analysieren.

Genathlete-Studie

Im folgenden soll die Genathlete Studie näher erläutert werden. Hierbei handelt es sich um eine klassische Fall-Vergleichs-Studie, bei der Ausdauerathleten mit außergewöhnlich hoher $VO_2\max$ in der Fallgruppe ($\geq 75 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) Normalperso-

nen mit niedrig bis normaler $VO_2\max$ in der Kontrollgruppe ($\leq 50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) gegenübergestellt werden. Als Untersuchungsstrategie wird der sog. Kandidatengenansatz (Candidate gene approach) gewählt, bei welchem einzelne genetische Varianten in ihrer Verteilung bezüglich des Phänotyps in den beiden Gruppen analysiert werden. Da für diese Art der Untersuchung große Kollektive benötigt werden, wurde diese Studie als internationale Multi-Center-Studie geplant. Die maximale Sauerstoffaufnahme als allgemein akzeptierter Parameter zur Beschreibung der allgemeinen Ausdauerleistungsfähigkeit wurde in der relativen, auf das Körpergewicht bezogenen Bewertung als Bezugsparameter gewählt, um die Vergleichbarkeit der Athleten aus unterschiedlichen Ausdauersportarten (z.B. Radfahren, Skilanglauf, Langstreckenlauf) unabhängig vom, zum Teil stark differierenden, absoluten Körpergewicht zu gewährleisten. Um Einflüsse durch regional unterschiedliche Verteilung einzelner genetischer Varianten auszuschließen, wird darauf geachtet, dass in beiden Gruppen eine vergleichbare Verteilung der regionalen Herkunft der Probanden gegeben ist (Tab. 2).

Tabelle 2: Herkunft der Probanden der Genathlete – Studie

	Anzahl	Amerika	Deutschland	Finnland
EEA	296	77 (26,0%)	167 (56,4%)	52 (17,6%)
SC	289	94 (32,5%)	146 (50,5%)	49 (17,0%)

EEA = Athletengruppe (Elite Endurance Athletes), SC = Kontrollgruppe (Sedentary Controls), Anzahl der Probanden und prozentualer Anteil an der Subgruppe in Klammern

Genathlete – Material und Methoden

Probanden

Aktuell sind 585 Probanden in die Studie eingeschlossen. Es wurden nur männliche Probanden kaukasischer Herkunft rekrutiert, Einschlusskriterium für die Athletengruppe ist eine von $VO_2\max \geq 75 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, die Personen der Kontrollgruppe müssen eine gemessene $VO_2\max \leq 50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ aufweisen. Derzeit umfasst die Athletengruppe 296 Proban-

Tabelle 3: Deskriptive Daten der Untersuchungskollektive der Genathlete – Studie

	Anzahl	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	$VO_2\max$ ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)
EEA	296	21,7 ± 5,6	178,6 ± 6,1	69,4 ± 7,0	79,1 ± 3,5
SC	289	29,4 ± 12,5	177,7 ± 7,2	76,4 ± 11,3	39,4 ± 7,1

EEA = Athletengruppe (Elite Endurance Athletes), SC = Kontrollgruppe (Sedentary Controls), Mittelwerte ± Standardabweichung

den, die Kontrollgruppe besteht aus 289 Personen. Die Mittelwerte der deskriptiven Kenngrößen der Probanden sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung der Athleten der Genathlete – Studie nach Sportart

	Anzahl	%
Biathlon	84	28,4
Leichtathletik	36	12,2
Radsport	57	19,3
Skilanglauf	105	35,5
Sonstige	14	4,7
Gesamt	296	(100)

Athleten- und Kontrollgruppe wurden in Deutschland, Finnland und Nord-Amerika rekrutiert. (Tab. 3). Die Sportarten der Athleten entsprechen den klassischen Ausdauersportarten, wobei bedingt durch die Betreuungsschwerpunkte der beteiligten Institute ein hoher Anteil an Wintersportlern vertreten ist (Tab. 4). Eine Genehmigung der Studie durch die jeweiligen lokalen Ethikkommissionen der beteiligten internationalen Institute zur Durchführung genetischer Studien mit Ausdauerathleten liegt vor.

Tabelle 5: Auswahl aktuell untersuchter und zur Untersuchung anstehender Kandidatengene

Biologischer Bereich	Kandidatengene (Abkürzung)
Leistungsregulierende Hormone:	EPO, EPOR, β -ADR, α -ADR
Muskelstoffwechsel:	CKMM, mtDNA
Fettstoffwechsel:	LPL, LIPE, CPT
Wachstumsfaktoren:	GH, GHR, IGF-1
Zelluläre Mediatoren, Wachstumsregulatoren:	FOS, RAS, JUN, p53
Sonstige:	HSP 70, TNF- α , NOS3, ACE

EPO = Erythropoietin, EPOR = Erythropoietinrezeptor, β -ADR = beta-adrenerge Rezeptoren, α -ADR = alpha-adrenerge Rezeptoren, CKMM = Kreatinkinase Muskeltyp, mtDNA = mitochondriale DNA, LPL = Lipoproteinlipase, LIPE = hormonsensitive Lipase, CPT = Carnitin-Palmitoyl-Transferase, GH = Wachstumshormon, GHR = Wachstumshormonrezeptor, IGF-1 = insulin like growth factor 1, FOS, RAS, JUN, p-53 = Gruppe von zellulären Wachstumsregulatoren aus dem Bereich der Onkogene/Tumorsuppressorgene, HSP 70 = heat shock protein 70, TNF- α = tumor necrosis factor alpha, NOS3 = endotheliale Nitrooxid synthetase, ACE = Angiotensin-Konvertierungs-Enzym

Kandidatengene

Als Kandidatengene (siehe auch Glossar) werden Gene ausgewählt, die eine potentiell limitierende Rolle in der Steuerung folgender Prozesse haben: Sauerstofftransport, Substratoxidation, Herzgröße, Herzförderleistung (HZV), hormonelle Regulation, Zellwachstum und anderer verwandter Systeme (Tab. 5).

Untersuchungsmaterial

Die genomische DNA wird mit Standardmethoden aus EDTA-Vollblut der Probanden isoliert und bei -80°C dauerhaft gelagert.

Genotypisierung

Zur Untersuchung werden Polymorphismen im Sinne von Promotorvarianten, SNP's (single nucleotide polymorphism) aus kodierenden Bereichen, sowie Polymorphismen und Mikrosatelliten aus 5' und 3' nicht translizierenden Bereichen ausgewählt. Zur Detektion der entsprechenden DNA-Polymorphismen werden in der Regel nachfolgend aufgeführte Techniken eingesetzt: PCR (Polymerase Chain Reaction), RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), SSCP

(Single Strand Conformational Polymorphism), sowie die direkte Sequenzierung.

Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen werden mit dem Programm SPSS 11.01 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Alle quantitativen Phänotypen werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Mittels eines χ^2 -Tests wird überprüft, ob die beobachteten Genotypen der untersuchten Polymorphismen im Hardy-Weinberg Gleichgewicht vorliegen. Die Verteilung der Genotypen, Allelfrequenzen und der Allelträgerstatus zwischen beiden Gruppen werden mit einem χ^2 -Test untersucht. P-Werte $< 0,05$ werden als signifikant betrachtet.

Genathlete – Erste Ergebnisse und Veröffentlichungen

Angiotensin-Convertierungs-Enzym (ACE)

Die wohl spektakulärste Veröffentlichung zu dem Themenkomplex körperliche Leistungsfähigkeit und genetische Polymorphismen ist eine 1998 von *Montgomery und Mitarbeitern* in *Nature* veröffentlichte Studie. In diesem Artikel wird ein Polymorphismus in dem das Angiotensin-Convertierungs-Enzym (ACE) kodierenden Gen, als ein genetischer Faktor dargestellt, welcher einen starken Einfluss auf die Ausprägung der menschlichen Leistungsfähigkeit haben soll (14). Innerhalb dieses Artikels werden zwei Experimente subsummiert, in welchen ein Zusammenhang zwischen einem Insertions-/Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens und Phänotypen der körperlichen Leistungsfähigkeit hergestellt werden konnte. Die erste Studie wurde mit Bergsteigern durchgeführt, welche in der Lage waren maximale Steighöhen über 7000m ohne externe Sauerstoffgabe zu bewältigen. Beim Vergleich der Genotypenverteilung und der Allelverteilung mit einem Kollektiv von 1906 britischen Männern fand sich eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen, mit einer ausgeprägten Häufung des Insertions-Allels in der Bergsteigergruppe. Im zweiten Experiment wurde der Leistungszuwachs innerhalb eines Kollektivs von Armee-Rekruten nach einem 10 wöchigen allgemeinen körperlichen Trainingsprogramm unter Berücksichtigung der ACE Genotypen untersucht. Bei 87 von anfänglich 123 Rekruten konnten vor und nach dem Trainingsprogramm zahlreiche Kraft- und Ausdauer Tests durchgeführt werden. In einem dieser Tests wurde die maximale Zeit gemessen, über welche die Probanden in der Lage waren, ein 15kg schweres Gewicht in wiederholter Ellbogenflexion auf und ab zu bewegen. Die Ausgangsleistung vor Trainingsbeginn wies keinen Unterschied in Bezug auf die unterschiedlichen Genotypen des ACE-Polymorphismus auf. Im Gegensatz dazu fand sich nach Beendigung des Trainings ein deutlicher Zusammenhang zwischen Leistungszuwachs und Genotypus, wobei die homozygoten Träger des Insertions-Allels, verglichen mit den homozygoten Trägern des Deletions-Allels, einen 11fach höheren Leistungszuwachs verzeichnen konnten.

Diese Befunde werden ergänzt durch eine weitere Veröffentlichung aus der gleichen Arbeitsgruppe, bei welcher eine Assoziation zwischen dem oben beschriebenen ACE-Polymorphismus und der trainingsbedingten Zunahme der linksventrikulären Masse gezeigt werden konnte (13). Hierbei wurde allerdings eine Assoziation des D-Allels mit der trainingsinduzierten Zunahme der linksventrikulären Masse gesehen.

Derzeit ist der physiologische Hintergrund für diese Ergebnisse noch völlig unklar, wobei ein Einfluss dieser genetischen Variation auf eine erst kürzlich nachgewiesene muskulär exprimierte Variante des ACE durchaus denkbar erscheint (26).

Die Ergebnisse in unserem Genathlete-Kollektiv erbrachten keinerlei Differenz bezüglich Genotypen- oder Allelverteilung zwischen Athletengruppe und Kontrollgruppe. Innerhalb der Athletengruppe fand sich zudem auch keine Häufung eines einzelnen Allels in Abhängigkeit zur $VO_2\text{max}$ (20). Des Weiteren konnte weder in der HERITAGE-Studie, noch in einer weiteren Interventionsstudie an einem großen Kollektiv amerikanischer Soldaten ein Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Kenngrößen der körperlichen Leistungsfähigkeit und diesem Polymorphismus nachgewiesen werden, sodass eine Bedeutung für den Bereich der Ausdauerleistungsfähigkeit sehr unwahrscheinlich ist und für den Bereich der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit zumindest zurückhaltend diskutiert werden sollte (18,25,18). Eine abschließende Beurteilung ist auf Grund der kontroversen Datenlage derzeit allerdings nicht möglich und wir brauchen weitere Untersuchungen dieser genetischen Region, bzw. der angrenzenden chromosomalen Regionen um diese Fragestellung abzuklären.

Erythropoietin-Rezeptor (EPOR)

Ein weiteres Kandidatengen, welches besondere Beachtung verdient ist das Erythropoietin-Rezeptor Gen (EPOR). Dieses Gen ist auf Chromosom 19p1.3 lokalisiert und enthält zahlreiche informative Mikrosatelliten (15). Die Arbeitsgruppe um *Juvonen* beschrieb Anfang der neunziger Jahre eine Familie mit autosomal dominanter Erythrozytose, welcher eine spezifische Mutation des EPOR zugrunde liegt (6,8). Diese Erkrankung ist gutartig und die betroffenen Familienmitglieder haben eine normale Lebenserwartung. Da ein Vertreter dieser Familie trotz, oder gerade wegen dieser Erkrankung und damit verbundenen Hämoglobinwerten um 22g/dl, mehrere Weltmeistertitel und Olympiasiege im Skilanglauf erringen konnte, spekulierte *Longmore* in einem Editorial in *Nature genetics*, ob diese EPOR Mutation evtl. Basis für eine außergewöhnliche Ausdauerleistungsfähigkeit sein könnte (12).

Vorläufige Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen im Rahmen der GENATHLETE Studie zu diesem Gen zeigen eine mögliche Assoziation zwischen einzelnen Varianten und der maximalen Sauerstoffaufnahme (32). Zum Zeitpunkt der damaligen Veröffentlichung konnte bei einem Kollektiv von 215 untersuchten Ausdauerathleten und 201 Kontrollpersonen eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Für ein bestimmtes Allel (185bp) des untersuchten Mikrosatelliten in dem EPOR Gen fand sich eine 3,5fach höhere Inzidenz in der Athletengruppe verglichen mit den Kontrollprobanden (32). Hier lässt sich auch ein ent-

sprechender biologischer Hintergrund ableiten, da der EPOR als zentrales Stellglied im Erythropoietin-Regelkreis einen erheblichen Einfluss auf die funktionellen Abläufe hat und auf der anderen Seite erhöhte Hämoglobinmengen bekanntermaßen die Ausdauerleistungsfähigkeit positiv beeinflussen. In derzeit laufenden Studien werden nun intermediäre Phänotypen (Hämoglobinmasse) untersucht, um den Einfluss dieser Genvarianten genauer überprüfen zu können.

Muskuläre Kreatin-Kinase (CKMM)

Zahlreiche Befunde wurden zuletzt zum Kreatin-Kinase Gen (CKMM), lokalisiert auf Chromosom 19q13.2-13.3, veröffentlicht (7). *Rivera et al.* konnten bei Untersuchungen innerhalb der HERITAGE Studie zeigen, dass eine Assoziation zwischen CKMM Genotypen und der Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme im Rahmen eines 20 wöchigen Ausdauertrainingsprogramms besteht (21). Hierbei handelt es sich um die erste Studie, die in einem derart großen Probandenkollektiv (n=160) einen Zusammenhang zwischen Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme unter körperlichem Training und einem einzelnen genetischen Polymorphismus nachweisen konnte.

In der statistischen Analyse erklärte der Genotyp des untersuchten CKMM NcoI Polymorphismus bis zu 10% der Varianz in der Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme unter dem durchgeführten 20wöchigen Ausdauertraining. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse konnte die gleiche Arbeitsgruppe in Linkage Untersuchungen für diesen Genort ebenfalls in der HERITAGE Studie präsentieren. Bei sib-pair-Analysen fand sich eine Kopplung für die korrigierte (Alter, Geschlecht, BMI und Vortrainings- $VO_2\text{max}$) Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme und den Genort CKMM (23). Im Kontrast zu diesen beiden Untersuchungen fand sich in der Genathlete-Kohorte kein Hinweis auf eine unterschiedliche Allelverteilung in den beiden Gruppen (22). Eine abschließende Wertung dieser Befunde ist sicherlich erst durch zusätzliche Untersuchungen an weiteren unabhängigen und großen Kollektiven möglich.

Alpha-2A-adrenerger Rezeptor (ADRA2A)

Aufgrund seiner Funktion in der Steuerung der Lipolyse ist das Gen, welches den alpha-2A-adrenergen Rezeptor (ADRA2A) codiert, eines der Kandidatengene für die Ausdauerleistungsfähigkeit. Für einen DraI Polymorphismus in diesem Gen konnte eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Allele in den beiden Kollektiven der GENATHLETE Studie nachgewiesen werden (31). Das Ergebnis dieser Studie kann als diskrete Assoziation eines polymorphen Genabschnitts mit dem Merkmal aerobe Kapazität gewertet werden. Da es sich bei der Ausdauerleistungsfähigkeit um ein sehr komplexes Merkmal handelt, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich kein einzelner Geneffekt finden lässt. Vielmehr handelt es sich bei diesen komplexen Phänotypen um polygenetisch determinierte Kenngrößen, welche durch viele Gene beeinflusst werden, sodass Ergebnisse wie für den ADRA2A-Polymorphismus beschrieben, in größerer Zahl zu erwarten sind. Es ist daher denkbar, dass wir in einigen Jahren eine größere Anzahl an unterschiedlichen Genen identi-

fiziert haben, welche in direktem oder indirektem Zusammenspiel die genetische Determinante der körperlichen Aktivität und Leistungsfähigkeit erklären werden (27).

Endotheliale Nitrooxid-Synthetase (NOS3)

Erst kürzlich konnte im Genathlete Kollektiv ein Zusammenhang zwischen einem Mikrosatelliten-Marker im Gen für die endotheliale Nitrooxid-Synthetase (NOS3) nachgewiesen werden (30). In diesem Fall fand sich die signifikante Häufung eines bestimmten Allels der untersuchten NOS3-CA-Wiederholung in der Athletengruppe. Die Interpretation solcher Befunde ist nicht einfach, da die Bedeutung der Mikrosatelliten bis heute noch nicht eindeutig geklärt ist. In diesem Fall ist anzunehmen, dass der Unterschied zwischen beiden Kohorten als indirekter Marker für eine Variante innerhalb des codierenden Abschnitts des NOS3 Gens, oder eines eng benachbarten Gens (sog. Linkage-Disequilibrium, s. Glossar) zu werten ist. In weiteren Untersuchungen muss nun geklärt werden, in wie weit hier die verantwortlichen Genvarianten identifiziert werden können und welche physiologische Konsequenz sich hieraus ergibt. Wie schon zuvor beim Erythropoietin-Rezeptor-Gen erwähnt, ist hierbei die Untersuchung informativer intermediärer Phänotypen (z.B. Blutdruck, LV-Masse, peripher arterieller Widerstand) ein vielversprechender Ansatz.

Wertung und Ausblicke

Neben den oben genannten ausführlich diskutierten Ergebnissen der Untersuchungen am Genathlete-Kollektiv, wurden noch zahlreiche andere Polymorphismen in unterschiedlichen Kandidatengen untersucht (Tab. 5) und zum größten Teil als vorläufige Ergebnisse an kleineren Teilkollektiven veröffentlicht (17,24,29,28,33). Betrachtet man die Bedeutung einer ausreichenden statistischen Voraussetzung bezüglich der Größe des Probandenkollektivs für die Zuverlässigkeit von Aussagen bezüglich einer Genotypen-Phänotypen Interaktion, so muss man auch die Ergebnisse aus unserer eigenen Studie an den z.T. noch kleinen Teilkollektiven vorsichtig interpretieren. Bei der zwischenzeitlich erreichten Studiengröße mit annähernd 600 Probanden ist dieses Problem für die meisten zu untersuchenden Polymorphismen mit günstiger Allel- und Genotypenverteilung sicherlich besser zu lösen und man kann in Zukunft Ergebnisse aus dieser Studie mit größerer Sicherheit als Hinweis auf eine tatsächliche Bedeutung einer genetischen Variante für die Ausprägung der Bezugsgröße der maximalen Sauerstoffaufnahme werten.

In den vergangenen 10 Jahren wurde in vielen Teilbereichen der Medizin, zum Teil mit erheblichem finanziellen Aufwand, die Durchführung genetischer Studien betrieben. Insbesondere im Bereich der multifaktoriell bedingten „Volkskrankheiten“ wie Adipositas, Arterielle Hypertonie, Typ-II Diabetes oder Arteriosklerose ist nach anfänglicher Euphorie durch viele positive Assoziationsergebnisse aus kleinen Studienkohorten eine gewisse Ernüchterung eingetreten. Die meisten frühen Befunde wurden zwischenzeitlich in großen Populationsstudien oder Meta-Analysen revidiert. Klassisches

Beispiel hierfür ist der Insertions-/Deletions-Polymorphismus im ACE-Gen, der mit zahlreichen kardiovaskulären Krankheitsbildern assoziiert schien und dessen Bedeutung zwischenzeitlich sehr zurückhaltend interpretiert wird, da in keiner großen Studie mit Probandenzahlen > 500 Personen die initialen Ergebnisse bestätigt werden konnten (1,9).

Welche Konsequenzen müssen nun aus diesen Erfahrungen gezogen werden? Sicherlich ist in diesem Forschungsbereich die Auswahl der zur Untersuchung anstehenden Kollektive von entscheidender Bedeutung. Neben stringenten Ein- und Ausschlusskriterien und der unbedingten Voraussetzung einer ausreichenden Fallzahl muss insbesondere bei Fall-/Vergleichsstudien auch der Auswahl der Kontrollgruppe besondere Beachtung geschenkt werden. Hier muss gefordert werden, dass Kontrollkollektive nach den gleichen strengen Kriterien ausgewählt und untersucht werden wie die Fallgruppen. In der Vergangenheit wurden hier häufig unreflektiert Kontrollgruppen nur aufgrund der lokalen Verfügbarkeit eingesetzt, ohne eine vernünftige Beschreibung bezüglich Herkunft oder phänotypischen Merkmalen zu geben.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in unabhängigen Studien. Ein Assoziations- oder Kopplungsergebnis welches nur in einer Studie gefunden wurde und in anderen Studien nicht reproduziert werden konnte, ist immer mit Vorsicht zu interpretieren. Dies ist auch einer der Hintergründe, weshalb in unserer internationalen Arbeitsgruppe (*Bouchard und Mitarbeiter*), neben HERITAGE mit dem Genathlete-Kollektiv eine zweite Studie etabliert wurde. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, sozusagen als interne Qualitätskontrolle, Ergebnisse der einen Studie in einem großen Kollektiv mit anderem Studiendesign aber ähnlichen Zielparametern zeitnah zu überprüfen.

Was bringt die Zukunft im Bereich der Molekulargenetik? Sicherlich wird der Trend zu großen nationalen oder internationalen Multicenter-Studien gehen, da weder der finanzielle Aufwand, noch die Fallzahlanforderungen innerhalb einzelner Institutionen zu bewältigen sind. Des Weiteren werden neue Techniken im Bereich der Genomanalyse (z.B. Mikroarrays, high-throughput Sequenzierung) die Möglichkeiten verbessern, große Kollektive in überschaubarer Zeit auf eine große Anzahl an genetischen Varianten zu untersuchen. Neben der Assoziation von externen Merkmalen wird zusätzlich die Frage nach der direkten Bedeutung einzelner genetischer Varianten zu klären sein. In diesem Bereich ist eine Verschmelzung der molekulargenetischen („Genomics“) und der molekularbiologischen (z.B. „Proteomics“) Forschung zu erwarten. Werden genetische Unterschiede in Studien gefunden, muss im nächsten Schritt die physiologische Konsequenz dieser Varianten geklärt werden und umgekehrt ist es natürlich wünschenswert, dass entsprechende Unterschiede von Phänotypen, z.B. auf Ebene der Proteinexpression durch Ergebnisse genetischer Untersuchungen ursächlich erklärt werden. Auch wenn große Hoffnungen mit dieser Forschungsrichtung verbunden sind und sicherlich exzellente Perspektiven für die Zukunft bestehen, muss man zum jetzigen Zeitpunkt konstatieren, dass man in weiten Bereichen der molekularen Medizin immer noch am Anfang der Entwicklung steht.

Bezüglich des Genathlete-Kollektivs wird eine weitere Zunahme der Probandenzahl angestrebt, da hierdurch auch Kombinationsuntersuchungen im Sinne von Haplotypen-Analysen innerhalb einzelner Gene oder über verschiedene Gene hinweg möglich werden. Zusätzlich eröffnet sich durch eine große Fallzahl die Möglichkeit, Teilanalysen des Kollektivs durchzuführen, um die Stringenz der Untersuchungen, z.B. bezüglich spezifischer Anforderungen einzelner Sportarten, zu erhöhen. Unabhängig davon ist allerdings zum jetzigen Zeitpunkt bereits eine Studie vorhanden, die eine robuste Datenbasis für genetische Untersuchungen aufweist und mit dazu beitragen kann, die genetischen Grundlagen aufzuklären, die notwendig sind, um eine extrem hohe $VO_2\text{max}$ zu erzielen.

Literatur

1. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A: ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites [see comments]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 484-492.
2. Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, Boulay MR: Genetics of aerobic and anaerobic performances. [Review] [110 refs]. *Exerc Sport Sci Rev* 20 (1992) 27-58.
3. Bouchard C, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J: The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 721-729.
4. Bouchard C, Lesage R, Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Perusse L, Theriault G, Leblanc C: Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc* 18 (1986) 639-646.
5. Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC, Rice T, Perusse L, Gagnon J, Borecki I, An P, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Province M, Rao DC: Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 88 (2000) 551-559.
6. de la Chapelle A, Sistonen P, Lehtvasiloi H, Ikkala E, Juvonen E: Familial erythrocytosis genetically linked to erythropoietin receptor gene. *Lancet* 341 (1993) 82-84.
7. Echegaray M, Rivera MA: Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance genetic and molecular evidence. *Sports Med* 31 (2001) 919-934.
8. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, Ruutu T: Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood* 78 (1991) 3066-3069.
9. Keavney B, McKenzie C, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L, Delepine M, Lathrop M, Peto R, Collins R: Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Lancet* 355 (2000) 434-442.
10. Klissouras V: Heritability of adaptive variation. *J Appl Physiol* 31 (1971) 338-344.
11. Klissouras V, Pirnay F, Petit JM: Adaptation to maximal effort: genetics and age. *J Appl Physiol* 35 (1973) 288-293.
12. Longmore GD: Erythropoietin receptor mutations and Olympic glory [news]. *Nature Genetics* 4 (1993) 108-110.
13. 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.
14. 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 [letter]. *Nature* 393 (1998) 221-222.
15. Noguchi CT, Bae KS, Chin K, Wada Y, Schechter AN, Hankins WD: Cloning of the human erythropoietin receptor gene. *Blood* 78 (1991) 2548-2556.
16. Osborne KA, Robichon A, Burgess E, Butland S, Shaw RA, Coulthard A, Pereira HS, Greenspan RJ, Sokolowski MB: Natural behavior polymorphism due to a cGMP-dependent protein kinase of *Drosophila*. *Science* 277 (1997) 834-836.
17. Plarr K, Wolfarth B, Gagnon J, Perusse L, Rivera MA, Rauramaa R, Boulay MR, Keul J: Variants of a dinucleotide polymorphism in the LDL receptor gene in endurance athletes and sedentary controls. *Int J Sports Med* 20 (1999) 27 (Abstract).
18. Rankinen T, Perusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C: Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1029-1035.
19. Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C: The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2001 update. *Med Sci Sports Exerc* 34 (2002) 1219-1233.
20. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz 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.
21. Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, Perusse L, Chagnon M, Chagnon Y, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C: Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and $VO_2\text{max}$ in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 1311-1317.
22. Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, Chagnon M, Simoneau JA, Perusse L, Boulay MR, Gagnon J, Song TM, Keul J, Bouchard C: Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 1444-1447.
23. Rivera MA, Perusse L, Simoneau JA, Gagnon J, Dionne FT, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Province M, Rao DC, Bouchard C: Linkage between a muscle-specific CK gene marker and $VO_2\text{max}$ in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 698-701.
24. Rivera MA, Wolfarth B, Dionne FT, Chagnon M, Simoneau JA, Boulay MR, Song TM, Perusse L, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Keul J, Bouchard C: Three mitochondrial DNA restriction polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 687-690.
25. Sonna LA, Sharp MA, Knapik JJ, Cullivan M, Angel KC, Patton JF, Lilly CM: Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US Army basic training. *J Appl Physiol* 91 (2001) 1355-1363.
26. Vaghy PL, Russell JS, Lantry LE, Stephens RE, Ward PE: Angiotensin and bradykinin metabolism by peptidases identified in cultured human skeletal muscle myocytes and fibroblasts. *Peptides* 16 (1995) 1367-1373.
27. Wolfarth B: Polymorphism and exercise performance. *Eur J Sport Sci* 1 (2001)
28. Wolfarth B, Plarr K, Simoneau JA, Boulay MR, Dionne FT, Gagnon J, Chagnon YC, Perusse L, Keul J, Bouchard C: Comparison of DNA variants in three genes of lipid metabolism in endurance athletes and controls. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 7 (Abstract).
29. Wolfarth B, Plarr K, Simoneau JA, Boulay MR, Jakob E, Dionne FT, Gagnon J, Perusse L, Keul, Bouchard C: Apolipoprotein E (APOE) Genotyping in Elite Endurance Athletes (EEA) and Sedentary Controls (SC). *Int J Sports Med* 18 (1997) 25 (Abstract).
30. Wolfarth B, Rankinen T, Chagnon YC, Perusse L, Boulay MR, Rivera MA, Rauramaa R, Keul J, Bouchard C: Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and Elite Endurance Athlete Status: The Genathlete Study. *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) 230 (Abstract).
31. Wolfarth B, Rivera MA, Oppert JM, Boulay MR, Dionne FT, Chagnon M, Gagnon J, Chagnon Y, Perusse L, Keul J, Bouchard C: A polymorphism in the alpha2-adrenoceptor gene and endurance athlete status. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1709-1712.
32. Wolfarth B, Simoneau JA, Jakob E, Boulay MR, Chagnon YC, Perusse L, Dionne FT, Gagnon J, Keul J, Bouchard C: Association between a tetranucleotide (GGAA)_n repeat in the erythropoietin receptor gene and endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 51 (Abstract).
33. Wolfarth B, Ye P, Simoneau JA, Boulay MR, Gagnon J, Chagnon M, Perusse L, Keul J, Bouchard C: DNA Variants in the Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-alpha) Gene and Heat Shock Protein 70 (HSPA1) Genes in Endurance Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 28 (1996) 56 (Abstract).

Korrespondenzanschrift:

Dr. Bernd Wolfarth, Universitätsklinik Freiburg
Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin
Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg

Fax: +497612707470, Email: wolf@msm1.ukl.uni-freiburg.de