

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum Innere Medizin II
Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen M. Steinacker

Auswirkungen von hochintensivem körperlichem Training
(HIT) auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität
bei BRCA-Mutation

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Stefanie Heike Andreß

geboren in Stuttgart

2018

Amtierender Dekan der medizinischen Fakultät: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen M. Steinacker

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Radermacher

Tag der Promotion: 18.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Krebserkrankung	1
1.2 Tumorsuppressorgene	4
1.3 Genetische Prädisposition BRCA-Mutation.....	5
1.4 Schutzfaktor Thiole	11
1.5 Risikofaktoren für Brustkrebs	12
1.6 Interventionsmöglichkeiten bei BRCA-Mutation	15
1.7 Intervention Sport.....	17
1.8 Hypothesen und Fragestellungen dieser Dissertation.....	20
2. Methodik	23
2.1 Probanden, Patientenkollektiv	23
2.2 Studiendesign	24
2.3 Ablauf, Durchführung	26
2.4 Untersuchungen und Methoden.....	37
2.5 Auswertung	47
3. Ergebnisse	49
3.1 Psychologie: Fragebogen LOT-R.....	49
3.2 Sportphysiologie: Maximalkraft, Spiroergometrie (VO ₂ max, PIAS).....	51
3.3 Anthropometrie: allgemeine Daten, Ruheumsatz.....	54
3.4 Genexpression von p53 mittels qPCR.....	56
3.5 Thiolspiegel im Serum mittels ELISA	58
4. Diskussion	62
4.1 Psychologische Verfassung	62
4.2 O ₂ und Hypoxie, (an)aerobe Energieproduktion und Angiogeneseregulation	64

4.3 Glucose und IGFR-1	67
4.4 Hormone: Östrogene und ER α , Fettgewebe und Adipokine	69
4.5 Immunantwort: Zytokine Typ1 und 2, Myokine, IFN γ und Jak/STAT-Pathway	71
4.6 Oxidativer Stress: ROS, Entgiftung und Schäden.....	74
4.7 Plausibilität: Erwartungen aufgrund dieser Beobachtungen (4.2-4.6)	76
4.8 Thiole	77
4.9 P53.....	91
4.10 Kritische Reflexion, Limitationen und Optimierungspotential der Methodik.....	100
4.11 Nachsorge und Feedback der Teilnehmer	103
4.12 Schlussfolgerung	103
4.13 Weiterführende Fragestellungen	104
5. Zusammenfassung.....	107
6. Literaturverzeichnis.....	109
7. Anhang.....	126
7.1 LOT-R.....	126
7.2 Trainingsprotokoll.....	130
7.3: Übersicht der im Rahmen der BIJOU-Studie entstehenden Dissertationen.....	133
7.4: Zusammenfassung der Kernpunkte der Diskussion	135
8. Danksagung.....	136
9. Lebenslauf.....	137

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ACC:	Acetyl-CoA-Carboxylase
ACE-Hemmer:	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
α :	alpha, Irrtumswahrscheinlichkeit
APC:	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
ARNT:	Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator
ASK1:	Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1
ATM:	Ataxia Telangiectasia Mutated, eine Kinase, aktiviert die Tumorsuppressoren BRCA, p53 und PARP
ATP:	Adenosintriphosphat
ATR:	Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related
B-...:	BIJOU-Teilnehmer
BAM:	Belastungs- und Anpassungsmanagement, eine Studie des Bundesinstitut für Sportwissenschaft (BISp)
Bax:	Bcl-2-associated X Protein
Bcl-(2):	B-cell Lymphoma (2)
BMI:	Body Mass Index
BRCA:	Breast Cancer Associated Gene
BIJOU-Studie:	Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern
B-Zelle:	Bursa fabricii-/ bone marrow-Zelle, Zelle des Immunsystems
B2M:	β 2-Mikroglobulin
Ca ⁺⁺ :	Calciumion
CAL:	Kalibrator
CDK:	Cyclin Dependent Kinasis
CDKI:	Cyclin Dependent Kinasis Inhibitor
cDNA:	complementary DNA, deutsch: komplementäre DNS
CHEK2:	Checkpoint Kinase 2 Gen
CML:	Chronisch Myeloische Leukämie
CPT-1:	Carnitin-Palmitoyl-Transferase-1
CRP:	C-reaktives Protein, ein Entzündungsmarker
C _T :	Threshold Cycle, Schwellenzyklus, auch C(t)
CtIP:	CtBP-interacting Protein Transkriptionsfaktor, auch RBBP8: Retinoblastoma Binding Protein 8

CTRL-1:	Kontrolle, Chymotrypsin-like Protease
d:	Tag
DAMPS:	Damage Associated Molecular Patterns
DCIS:	Ductales Carcinoma In Situ
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
D-Penicillamin:	rechtsdrehendes Penicillamin
EKG:	Elektrokardiogramm
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPO:	Erythropoetin
ER α/β :	Östrogenrezeptor α/β
ERK1/2:	Extracellular Signal-Regulated Kinases
FAP:	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FGFR2:	Fibroblastic Growth Factor Receptor 2
G-...:	Gerät ...
GADD45:	Growth Arrest and DNA-Damage-inducible
GAPDH:	Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
GSH:	Glutathion
G0-, G1- Phase:	Gap-0/1/2-Phase
HER2/neu:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, auch erb-B2, c-erbB2
HIT:	High Intensive Training, hochintensives Training
HIF-1 α :	Hypoxia-induced Factor 1 α
HPRT:	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
HPV:	Humanes Papillomavirus
H ₂ O ₂ :	Wasserstoffperoxid
IAS:	Individuelle Anaerobe Schwelle
IFN γ :	Interferon gamma
IFR7:	Interferon Responsives Element
IGF:	Insulin-like Growth Factor
IGFR1:	Insulin-like Growth Factor Receptor 1
IGFBP:	Insulin-like Growth Factor Bindeprotein
IL:	Interleukin
Jak/STAT:	Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
KFA:	Körperfettanteil
LDH (1):	Laktatdehydrogenase (1)
LIA:	Low Intensive Activity, niedrig intensive Aktivität

LN2:	flüssiger Stickstoff
LOT-R:	Life Orientation Test Revised, ein psychologischer Fragebogen zur Stimmungslage (Optimismus-, Pessimismus- und bipolarer Gesamtscore)
MARIE-Studie:	Mammakarzinom Risikofaktoren Erhebung
MAP3Trial:	Evaluation of Examestan to Prevent Breast Cancer in Postmenopausal Women
MEK1/2:	Mitogen-activated Protein Kinasis, auch MAP2K, MEK, MAPKK
MHC I:	Major Histocompatibility Complex 1
MLH1:	MutL Homolog 1, eine Komponente eines Systems aus DNA mismatch repair (MMR) Proteinen
MRE11/RAD50/nbs1	
= MRN-Komplex:	Mre11-Rad50-Nbs1-Komplex, ein DNAsBruchReparaturkomplex
mRNA:	messenger Ribonukleinsäure
M.:	Musculus
MRT:	Magnetresonanztomographie
MSH2:	MutS Homolog 2, eine Komponente eines Systems aus DNA mismatch repair (MMR) Proteinen
MVD:	Mevalonate(Diphospho)Decarboxylase
NF-κB:	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' von aktivierten B-Zellen
NK-Zellen:	Natürliche Killerzellen, Bestandteil des angeborenen
NRF2:	Immunsystems NF-E2-related Nuclear Factor Erythroid 2, ein Transkriptionsfaktor
NTC:	No Template Control, Negativkontrolle in der qPCR
NO:	Stickstoffmonoxid
OD:	Odds Difference
OGTT:	oraler Glucosetoleranztest
O ₂ ⁻ :	Superoxidanion
p:	Wahrscheinlichkeit
PALB2:	Partner and Localizer of BRCA2
PARP:	Poly-ADP-Ribosyltransferase
PCR:	Polymerase-Kettenreaktion
PGC-1α:	Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Coactivator 1-α, auch PPARGC1A
PIAS:	Leistung an der Individuellen Anaeroben Schwelle
PI3K:	Phosphoinositid-3-Kinase

PMS1:	PMS(postmeiotic segregation)1 Homolog 1, eine Komponente eines Systems aus DNA mismatch repair (MMR) Proteinen
PMS2:	PMS(postmeiotic segregation)1 Homolog 2, eine Komponente eines Systems aus DNA mismatch repair (MMR) Proteinen
PR:	Progesteronrezeptor
PT-Schleusen:	Permeability Transition, Poren für Ionen in der Mitochondrienmembran
p21:	Protein 21, ein CDKI
p53:	Protein 53, auch TP53: Tumorsuppressorprotein 53
p65/RelA:	Untereinheit von NFκB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer) von aktivierten B-Zellen
q-Arm:	der längere Chromosomenarm
qPCR:	quantitative Polymerase Ketten Reaktion, auch Realtime(RT)-, Echtzeit-PCR
RAD51(C):	Cell Cycle Checkpoint Protein RAD51(C)
RB:	Retinoblastom, ein Tumorsuppressor
RDD:	Buffer, Puffer für effiziente an der Säule (on-column) Verdauung von DNA
REABUF A/B:	Reaktionspuffer A/B
1 RM:	One-Repetition-Maximum, maximale Last, mit der eine Wiederholung ausgeführt werden kann
RNA:	Ribonukleinsäure
ROS:	Reaktive Oxygen Spezies, Reaktive Sauerstoff Verbindungen
RPE:	Buffer RPE, ein 55 ml konzentrierter Puffer für das Waschen membrangebundener RNA
RPL13:	Ribosomales Protein L13
rpm:	rounds per minute
RW:	Puffer, ein harter Waschpuffer für RNA –Moleküle, es verbleiben mehr als 200 Basen an der Säule gebunden
R0:	vollständige Resektion, kein Resttumor
SAMPLE:	Probe
SH-Gruppe:	Thiolgruppe, Schwefel-Wasserstoff
S-Phase:	Synthese-Phase
STAR-Studie:	Study of Tamoxifene and Raloxifene
STAT1:	Signal Transducer and Activator of Transcription 1
SOD2:	Superoxiddismutase 2

TH1/2-Zelle:	T-Helferzelle 1/2, Zelle des Immunsystems
TNF α :	Tumornekrosefaktor α
TNRC9:	Trinucleotide-Repeat-Containing 9
TSP-1:	Thrombospondin 1
t-Test:	statistischer Test auf Signifikanz eines Unterschieds
UGT1A1, UGT1A9	
=UGTT:	UDP-Glucuronosyltransferase, markiert Proteine für den Abbau im Proteasom
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP:	vasoaktives intestinales Peptid
VO ₂ max:	maximale Sauerstoffaufnahme
XRERegulatoren:	Xenobiotic Response Element (Transkriptionsfaktoren)
Zn ⁺⁺ :	Zinkion
8-oxoG:	8oxoGuanin, ein Marker für die Lipidperoxidation, steigt bei Ausfall von BRCA an

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten der BIJOU-Studie am Universitätsklinikum Ulm, auf deren Basis nach zwei weitere Dissertationen in Vorbereitung sind (s. 7.3).

1.1 Krebserkrankung

1.1.1 Epidemiologie und Problematik von Krebserkrankungen

Tumorerkrankungen füllen in den westlichen Industriestaaten zunehmend die Krankenhäuser (International Agency for Research on Cancer, GLOBOCON 2012, 2016b) und sind mit 25 % in Deutschland nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache (dkfz: Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst 2015). Ihre Inzidenz nimmt stetig zu. Gründe hierfür sind neben der gestiegenen Lebenserwartung auch die Lebensgestaltung und die dadurch bedingte Zunahme des metabolischen Syndroms. Aber auch in der Behandlung dieser Erkrankungen werden stetig Fortschritte gemacht. War die Diagnose Krebs vor einigen Jahrzehnten noch fast ein Todesurteil, so gesundet heute die Mehrheit der Erkrankten nach erfolgter Behandlung (dkfz: Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst 2016).

1.1.1.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist mit ca. 71.000 Neuerkrankungen pro Jahr und somit 32 % der Krebserkrankungen der häufigste Tumor der Frau. Etwa 17.000 Frauen sterben jährlich in Deutschland und etwa 300.000 weltweit an den Folgen. (International Agency for Research on Cancer, Globocon 2012, 2016b) Die 5-Jahres-Überlebensprognose beträgt in Deutschland 86 bis 90 % (Eucker J et al. 2013). Zudem erkranken in Deutschland jährlich etwa 500 Männer an Brustkrebs (hil/aerzteblatt.de 2011).

Brustkrebs ist somit für 15 % der krebsassoziierten Todesfälle der Frau in Deutschland verantwortlich und rangiert damit auf Platz 2 hinter dem nicht so häufigen, aber mit einer deutlich höheren Letalität verbundenen Lungen- und Bronchialkarzinom (Robert Koch Institut, Neue Daten zu Krebs in Deutschland 2015; Gaber EWM 2011). Damit ist Brustkrebs die weltweit häufigste Tumorerkrankung und krebsbedingte Todesursache der Frau (Stewart BW et Kleihues P 2003) und auf Deutschland bezogen, beträgt das Lebenszeitrisiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken 12 % (Rhiem K et Schmutzler RK 2015). Dabei hat sich die Anzahl der Erkrankungen seit 1970 verdoppelt, wohingegen die Mortalität rückläufig ist (Katalinic A et Bartel C 2006).

1.1.2 Entstehung und Eigenschaften einer Krebszelle

Doch was sind die Gründe für die steigende Inzidenz? Zur Beantwortung dieser Frage muss man sich die Mechanismen der Krebsentstehung vor Augen führen. Ein Tumor ist eine bösartige Neubildung von Zellen und Geweben, basierend auf einem Ungleichgewicht zwischen Apoptose und Proliferation. Dieses verschiebt sich im Alter zunehmend in Richtung Zellproliferation. Ist also eine Tumorentwicklung die logische Folge der gestiegenen Lebenserwartung? Nicht aus jeder Neoplasie entsteht automatisch ein maligner Tumor. Bestes Beispiel hierfür ist die benigne Hyperplasie der Prostata des Mannes. Diese tritt im Alter aufgrund eines sich entwickelnden hormonell bedingten Ungleichgewichts zwischen Proliferation und Apoptose mit hoher Prävalenz auf, hat jedoch im Gegensatz zum Prostatakarzinom, das wiederum die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland ist, und somit das Pendant zum Brustkrebs der Frau, keinerlei malignes Potential. Die Tumorentstehung wird mit zunehmendem Alter zwar wahrscheinlicher, gerade im Bereich der Mammatumore ist jedoch eine große Zahl schon in jungem Alter erkrankter Frauen zu beobachten.

Grundlegend für die Entstehung einer Krebszelle ist nicht nur die gestiegene Proliferation, sondern auch die fehlende Ausdifferenzierung, die Anaplasie einer Zelle. Differenzierung bedeutet, dass eine Zelle reift, das heißt, sie legt auf dem Weg von einer Stammzelle zur spezialisierten Zelle mit spezifischer Funktion einen Großteil ihrer Fähigkeiten ab. Tut eine Zelle das nicht oder erlangt sie diese Eigenschaften im Zuge der Entdifferenzierung wieder, kommt es zur Anaplasie, der Ausbildung der für eine Krebszelle typischen Eigenschaften (Kumar V et al. 2013). Zu den Hallmarks einer Krebszelle gehören Eigenschaften, die alle dem ungestörten Wachstum des Tumors dienen.

Damit die Zelle nicht dem extern induzierten Zelltod zum Opfer fällt, besitzt sie zahlreiche Mechanismen, die Apoptose zu umgehen, verändert ihre Rezeptorexpression zugunsten wachstumsfördernder Hormone und exprimiert eine Telomerase, welche die Genomenden stetig nachsynthetisiert um die Seneszenz, den altersbedingten Zelltod, zu umgehen. Damit erlangt die Zelle die Eigenschaft der Immortalität (Kumar V et al. 2013).

Darüber hinaus vermehrt sich die Zelle. Dazu umgeht sie die Zellzyklusregulation und somit den Proliferationsstopp durch Cyclin Dependent Kinasis Inhibitoren (CDKIs). Diese ermöglichen durch Einleitung der G₀-Phase die Differenzierung und Reparatur der Zelle. Im Rahmen der malignen Entartung werden diese Kinasen entweder direkt inaktiviert oder aber ihre Aktivatoren, die Tumorsuppressorgene, werden ausgeschaltet. Um die Wachstumsdysregulation zu ermöglichen, benötigt ein Tumor rapide wachsende

Blutgefäße. Dazu betreibt er verstärkt Angiogenese. Ermöglicht wird dies durch Inaktivierung der Tumorsuppressorgene, welche dieser entgegenwirken (Kumar V et al. 2013).

Damit sich der Tumor ungestört ausbreiten kann, erlangt der maligne Klon einer sessilen Zelle im Zuge der Entdifferenzierung die Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung wieder (Kumar V et al. 2013).

Die maligne Entartung einer Zelle beruht auf Mutationen, widrigen zellulären Bedingungen und den daraus folgenden epigenetischen Veränderungen. Diese führen zu einer veränderten Genexpression. Diese beinhaltet die Aktivierung von Onkogenen, Inaktivierung von Tumorsuppressoren und Stoffwechselfysregulationen. Haben sich ausreichend Schäden angehäuft, damit die Zelle die genannten malignen Eigenschaften erlangt, entsteht ein bösartiger Tumor. Je höher die Anzahl dieser wiedererworbenen Eigenschaften, welche als Grad der Anaplasie bezeichnet wird, desto größer ist das maligne Potential einer Krebszelle (Kumar V et al. 2013).

1.1.2.1 Entstehung von Mutationen

All den malignen Veränderungen in einer Krebszelle liegen Schädigungen des Genoms zugrunde. Fortlaufend entstehen in einer Zelle Schäden, endogen bei der Replikation der DNA, exogen durch Umwelteinflüsse wie UV-Licht, ionisierende Strahlung, Karzinogene sowie intrinsische Faktoren wie Entzündung und Immunabwehr. Werden diese nicht adäquat erkannt und repariert, so entstehen Veränderungen im genetischen Bauplan der Zelle, die bei einer Zellteilung weitergegeben werden. Die Akkumulation solcher Mutationen führt zur malignen Entartung mit Veränderung der zellulären Eigenschaften, deren Resultat eine Krebszelle ist (Kumar V et al. 2013). Damit es nicht dazu kommt, beinhaltet die DNA Tumorsuppressorgene. Deren Aufgabe ist es Schäden zu verhindern, indem diese erkannt und behoben werden (Kumar V et al. 2013).

1.1.2.2 Epigenetische Veränderungen

Nicht nur durch Mutationen, auch durch die ständigen epigenetischen Veränderungen wird das Genexpressionsprofil verändert. Das epigenetische Muster wird fortlaufend durch neue Methylierungen, Phosphorylierungen und Acetylierungen von DNA und Histonen sowie das Entfernen dieser Gruppen modifiziert. Dadurch können die betreffenden Stellen des Genoms entweder transkribiert werden oder sie werden stillgelegt. Zelluläre Bedingungen wirken sich auf die Aktivität der Acetylasen und Deacetylasen aus. So können ungünstige Umstände wie Hypoxie, hohe Spiegel freier Glucose, Entzündung und oxidativer Stress zu

Dysregulationen wie dem Warburg-Effekt und folglich gesteigerter Proliferation, einer TypII Dyssymbiose und einer veränderten Genexpression führen. In Krebszellen wird häufig eine epigenetisch bedingte Stilllegung von Tumorsuppressoren beobachtet (Kumar V et al. 2013).

1.2 Tumorsuppressorgene

Aufgabe der Tumorsuppressoren ist es, die Entstehung einer Krebszelle zu verhindern. Sie kodieren für Proteine, die der Entstehung all dieser malignen Eigenschaften entgegenwirken, indem sie die genomische Stabilität wahren (Kumar V et al. 2013). Dazu leiten sie den Zellzyklusarrest ein, hemmen so die Proliferation, fördern die Differenzierung, detektieren und reparieren Schäden und leiten gegebenenfalls die Apoptose ein. Zudem wirken sie über Regulation des Stoffwechsels der Entstehung der für eine maligne entartete Zelle typischen Eigenschaften entgegen, fangen schädigende Substanzen ab und fungieren als Reparaturprotein. So verhindern sie die Entstehung von Schäden oder Fehlregulationen (Vogelstein B et al. 2010).

Der Übergang zwischen den Zellzyklusphasen wird von Cyclinen und cyclinabhängigen Kinasen gesteuert. Diese werden von CDKIs wie dem Tumorsuppressorgen Retinoblastom reguliert. Erkennen die CDKIs bei den Checkpunktkontrollen, an denen die Integrität der DNA vor und nach der DNA-Replikation überprüft wird, Fehler, leiten sie entweder die Reparatur oder bei zu großem Schaden die Apoptose der jeweiligen Zelle ein. Sind die CDKIs durch eine loss-of-function Mutation inaktiviert, ist der Zellzyklus entkoppelt, das bedeutet DNA-Schäden werden nicht behoben und die Zelle teilt sich weiter. Dabei werden die Mutationen weitergegeben und häufen sich. Andere Tumorsuppressoren wie BRCA und p53 spielen eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung und Reparatur von DNA-Schäden und verhindern so eine Akkumulation dieser Mutationen. Zudem verhindern sie durch Regulation des Wachstums, Beseitigung von Schäden, Bekämpfung widriger Bedingungen oder Auslösen der Apoptose die Entartung der Zelle (Kumar V et al. 2013).

Ihr Gegenspieler, die Protoonkogene, werden durch Mutationen aktiviert, fördern das Zellwachstum und unterdrücken die Differenzierung. In einer gesunden Zelle besteht ein Gleichgewicht zwischen proliferationsfördernden Onkogenen und proapoptotischen Tumorsuppressorgen. Letztere sind im gesunden Zustand einer Zelle aktiv. Um sie zu inaktivieren sind zwei loss-of-function-Mutationen notwendig (Kumar V et al. 2013).

1.2.1 p53

p53 ist ein zentrales Tumorsuppressorgen. Es scheint unmöglich, dass eine normale Zelle zur Krebszelle wird, ohne das p53-Netzwerk zu inaktivieren. Dieses Tumorsuppressorgen ist in etwa der Hälfte aller Tumore mutiert. In Tumorzellen liegt zwar gehäuft p53 vor, dieses ist jedoch mutiert und somit funktionslos. Damit unterliegt es nicht dem negativen feedback-loop und akkumuliert in der Zelle. Das lässt darauf schließen, dass eine zur Inaktivierung führende Veränderung von p53 zentraler Bestandteil der malignen Entartung ist (Vogelstein B et al. 2010).

1.2.2 BRCA

Die BRCA-Gene, die Breast Cancer Associated Genes, sind ebenfalls ein wesentlicher Teil des Tumorsuppressornetzwerks. Während BRCA1 und BRCA2 schon seit einigen Jahren bekannt sind, wurde mit BRCA3 erst kürzlich ein weiteres Hochrisikogen für Brustkrebserkrankungen identifiziert (Hinderland P 2013).

1.3 Genetische Prädisposition BRCA-Mutation

Eine besondere Gruppe der Krebserkrankungen stellen die genetisch bedingten Genmutationen im Tumorsuppressorsystem dar, welche mit einem stark erhöhten Erkrankungsrisiko (s. 1.3.1) einhergehen. Liegt eine Mutation vor, so ist das betreffende Genallel dysfunktional oder inaktiv. Ein prominentes Beispiel hierfür ist das Tumorsuppressorgen BRCA. Bei einer erblichen BRCA-Mutation ist bereits ein Allel aufgrund der Mutation zumindest teilweise funktionslos. Demnach reicht nach dem two-hit-Modell (Knudson AG Jr. 1971) bei den Betroffenen schon eine Noxe, welche das zweite Gen inaktiviert, für einen Ausfall von BRCA aus. Bei zwei intakten Allelen sind hierfür zwei Schädigungen nötig.

Eine homozygote Inaktivität des BRCA-Gens führt zum pränatalen Tod. Da bei BRCA-Mutationsträgern ein Allel des Gens mutiert und das andere intakt ist, kommt es zu einer starken Verminderung der Expression des entsprechenden Proteins. Durch den fortschreitenden Funktionsverlust des noch verbliebenen Allels entsteht eine Krebszelle (Knudson AG Jr. 1971).

Bei einer loss-of-function-Mutation bricht nicht nur direkt die Funktion des betroffenen Genallels weg, es resultieren auch Schädigungen aller zellulären Bestandteile. Bei Vorliegen einer BRCA-Mutation führen die beeinträchtigte Beseitigung von Noxen und

der Defekt in der DNA-Reparatur zur Anhäufung dieser Schäden (Joseph A et al. 2006; Yi YW et al. 2014). Betreffen diese weitere Tumorsuppressoren oder andere Komponenten des antineoplastischen Systems, kommt es zu weiteren Ausfällen. So führt eine Inaktivität von BRCA auch zu einer Beeinträchtigung von p53, da sich die beiden Proteine gegenseitig in ihrer Wirkung unterstützen (Yi YW et al. 2014). Dadurch potenzieren sich die Schäden. Haben sich in einer Zelle zu viele Defekte im antineoplastischen System angesammelt, so nehmen die onkogenen Mechanismen überhand. Da entstehende Schäden, insbesondere in Form von Mutationen der DNA, nicht mehr effektiv beseitigt werden, häufen sie sich immer weiter an, die Zelle entartet. Ein maligner Tumor kann daher entstehen, wenn neben dem Ausfall von BRCA1 durch die aus diesem Defekt resultierende genomische Instabilität weitere Mutationen wie die Inaktivierung von p53 und Aktivierung von Onkogenen hinzukommen (Brodie SG et Deng CX 2001).

1.3.1 Bedeutung einer Mutation

Bei Frauen mit einer heterozygoten BRCA-Mutation liegt das Lebenszeitrisiko für eine Brustkrebserkrankung bei 50 bis 80 % und für einen Ovarialtumor je nach Art der Mutation bei 20 bis 40 % (King MC et al. 2003). Bei einer Mutation von BRCA2, welche nur einen Teil der Aufgaben von BRCA1 betrifft, ist das Risiko etwas geringer (King MC et al. 2003). Das Risiko für andere Krebserkrankungen wie Prostata- und Pankreaskarzinome ist bei einer solchen Keimbahnmutation ebenfalls erhöht (Johannsson O et al. 1996; Lal G et al. 2000; Thompson D et al. 2002; Lynch HT et al. 2005; Dagan E et al. 2008; Al-Sukhni W et al. 2008; Kim DH et al. 2009; Stadler ZK et al. 2012; Iqbal J et al. 2012). Der Grund hierfür ist eine hohe Expression dieser Tumorsuppressorgene in den reproduktiven Organen. Das mittlere Erkrankungsalter ist ca. 20 Jahre früher als bei sporadischem Brustkrebs, die Tumore weisen bei Entdeckung häufiger ein aggressiveres Stadium auf, die Prognose ist vergleichsweise schlecht. Auch das Risiko einer Zweiterkrankung ist mit 64 % für BRCA1- und 52 % für BRCA2-Mutationsträger erheblich höher (Hinderland P 2013; DKG/Deutsche Krebshilfe, AWMF 2012).

Die vergleichsweise schlechte Prognose dieser Tumore ist auf ihre Eigenschaften zurückzuführen. Sie weisen oft keine Hormonrezeptorexpression auf und sind besonders aggressiv. Tumore, die mit einer BRCA1-Mutation assoziiert sind, sind zu 80 % hormonnegativ. Das bedeutet, sie exprimieren weder Östrogenrezeptoren (ER) noch Progesteronrezeptoren (PR). Zudem sind sie fast immer auch Her2-negativ und damit triple negativ. Durch diese Hormonunabhängigkeit fällt ein wichtiger Therapieansatz weg. BRCA2 Tumore hingegen sind zu 70 % hormonrezeptorpositiv (Hinderland P 2013).

1.3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der über 1.000 Mutationen in den BRCA-Genen beträgt etwa 0,3 bis 0,5 %, die der drei typischen Mutationen in der Population der Ashkenazi Juden liegt bei ca. 3 % (Bürki N 2012).

In Deutschland beträgt das Lebenszeitrisiko für eine Frau, an Brustkrebs zu erkranken 12 %. 5 bis 10 % davon sind mit einer hereditären heterozygoten Mutation in einem der BRCA-Gene vergesellschaftet (DKG/Deutsche Krebshilfe, AWMF 2012).

Auch in sporadischen Mamma- und Ovariakarzinomen ist die Expression von BRCA1 vermindert oder das Protein fehlt komplett (Wilson CA et al. 1999; Esteller M et al. 2000). Die Anzahl der erworbenen Mutationen in Brustkrebszellen ist deutlich höher, etwa die Hälfte der sporadischen Mammatumore weist eine Mutation des Tumorsuppressorgens BRCA1 auf. Das unterstreicht einmal mehr die herausragende antineoplastische Rolle des BRCA-Gens (Hinderland P 2013).

1.3.3 Diagnose

Liegt eine Häufung insbesondere jung Erkrankter in einer Familie vor, so ist eine genetische Disposition in Form einer loss-of-function-Mutation des Tumorsuppressors BRCA wahrscheinlich. Liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit vor, Träger dieses genetischen Polymorphismus zu sein, so übernimmt die jeweilige gesetzliche Krankenkasse die Kosten für einen Gentest.

1.3.3.1 Molekularbiologische Testung der BRCA-Gene

Das Gen BRCA1 liegt auf Chromosom 17 im Genlokus q21.31 zwischen den Basenpaaren 41.196.311 bis 41.277.500 (UCSC 2016a), das Gen BRCA2 wird auf Chromosom 13 von den Basenpaaren 32889617 bis 32973809 codiert (UCSC 2016b). Da die genaue Lokalisation bekannt ist, kann dieser Bereich beispielsweise durch die Sequenzierung nach Sanger entschlüsselt und die Abfolge der Aminosäuren bestimmt werden.

1.3.4 Genetische Varianten, Vererbung

Für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind viele genetische Varianten bekannt, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Bis heute sind über 1.200 verschiedene Mutationen, Polymorphismen und Varianten von BRCA1 und über 1.300 von BRCA2 bekannt (National Human Genome Research Institute, Breast Cancer Information Core An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base 2016). Bestimmte Mutationen treten jedoch in bestimmten Bevölkerungsgruppen gehäuft auf. Deren Ursprung lässt sich

in den entsprechenden Populationen über mehrere Jahrhunderte zurückverfolgen. Diese Veränderungen werden als Gründermutationen bezeichnet. Meist handelt es sich dabei um Punktmutationen, Inzisionen oder Deletionen von einer oder zwei Basen (Bürki N 2012).

Zwei Drittel der hereditären Brustkrebsfälle liegt eine Mutation in einem der beiden BRCA-Gene zugrunde (Bürki N 2012). Ein Ausfall eines dieser Gene ist je nach Quelle für 25 bis über 50 % der mit einer single-gene Mutation assoziierten Krebserkrankungen verantwortlich (Hinderland P 2013). Eine Mutation des dritten Hochrisikogens, BRCA3, auch RAD51C, geht ebenfalls mit einem Brustkrebsrisiko von 60 bis 80 % und einem Risiko für Eierstockkrebs von 20 bis 40 % einher (Hinderland P 2013). Der Polymorphismus der BRCA-Gene folgt einem autosomal dominanten Erbgang und weist eine hohe Penetranz auf (Bürki N 2012).

Für knapp sechzig Genvarianten ist eine leichte Erhöhung der Tumorwahrscheinlichkeit bekannt. Die Gene ATM, welches p53 induziert (Banin S et al. 1998; Canman CE et al. 1998), PALB2 und CHEK2 gehen mit einem moderaten, ca. 2- bis 5-fach erhöhten Risiko einher. Mutationen dieser drei Gene sind für jeweils 1 bis 4 % der erblichen Brustkrebsfälle verantwortlich. Weitere Defekte betreffen die Gene p53, MSH2, MLH1, PMS1 und PMS2 (Hinderland P 2013).

1.3.5 Aufgaben von BRCA, Auswirkungen einer inaktivierenden Mutation

1.3.5.1 BRCA1

BRCA1 besitzt mehrere Funktionen zur Verhinderung der Tumorgenese. Eine wichtige Aufgabe von BRCA1 ist die Erkennung und exakte Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination (Volcic M et al. 2012; Venkitaraman AR 2001). Daneben ist dieser Tumorsuppressor an der Regulation der aeroben Stoffwechselwege sowie hypoxischer und glykolytischer Zustände, des Glucose- und Lipidmetabolismus (Jackson KC et al. 2014), der Hormonregulation (Fagan DH et al. 2008), der Immunabwehr (Benezra M et al. 2003) und der Beseitigung von Radikalen (Jackson KC et al. 2014) beteiligt. Bei Malignomen, die mit einer Mutation von BRCA1 assoziiert sind, liegen analog zu den Funktionen dieses Tumorsuppressors Schwachstellen vor.

Durch Interaktion mit HIF-1 α und ER α hält BRCA1 den Spiegel des für die Regulation der Angiogenese zuständigen VEGF im physiologischen Bereich (Kang HJ et al. 2006; Kawai H et al. 2002). Deshalb ist bei einer BRCA-Mutation die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt. Demzufolge begünstigt diese sowohl die Entstehung von Hypoxie als auch eine abnorme, übermäßige Angiogenese (Kang HJ et al. 2006; Kawai H et al. 2002).

Letztere resultiert in der Bildung der malignomtypischen, zentralen, fragilen Gefäße, welche die für die Tumorgenese essentielle, schnelle Proliferation ermöglichen. Die durch hypoxische Zustände bedingte, vermehrt anaerobe Energieproduktion in Form der Glykolyse führt zur Anhäufung freier Glucose. Aufgrund des hypoxiebedingten Wegfalls der weiterführenden aeroben Stoffwechselwege wird diese statt in die sauerstoffabhängigen, Energie produzierenden Wege in den anaeroben Pentose-Phosphat-Weg eingeschleust, welcher unmittelbar Nukleinsäuren produziert. Die gesteigerte Produktion dieser Zellbausteine fördert ebenfalls eine schnelle Proliferation. Zudem dient die vermehrt vorhandene freie Glucose als Substrat der Fettsäuresynthese. BRCA1 wirkt der proneoplastisch wirkenden Verfettung entgegen, indem es die Glucoseaufnahme und -verwertung drosselt (Jackson KC et al. 2014). Es hemmt den für die Glucoseaufnahme zuständigen IGF1R (Neuhausen SL et al. 2009). Durch seine hemmende Interaktion mit der ACC, dem Schlüsselenzym der Fettsäuresynthese, und dem CPT-1, einen Transporter für Fettsäuren (Jackson KC et al. 2014) steuert BRCA1 das Insulinsignaling und hemmt die Lipogenese. Folglich kommt es bei einer inaktivierenden Mutation von BRCA1 zu einer übermäßigen Produktion und der Akkumulation von Fetten. Dieser Aufbau von Fettgewebe (Jackson KC et al. 2014) fördert die Entstehung von Krebs, da dieses Gewebe endokrin aktiv ist. Die von ihm sezernierten Östrogene wirken insbesondere bei einer BRCA-Mutation proliferationsfördernd und damit proneoplastisch. Östrogene vermitteln über den ER α Proliferation und über den ER β Differenzierung. BRCA1 wirkt ersterem entgegen, da es durch negative Interaktion mit dem ER α die Zellteilung hemmt. Dieser Signalweg ist wesentlich an der Tumorgenese beteiligt (Fagan DH et al. 2008). Zudem produziert Fettgewebe Adipokine, welche proinflammatorisch wirken. Die durch diese ständigen Entzündungsreize ausgelöste chronische Immunreaktion (Typ 2) wirkt proneoplastisch, da sie mit einer langfristigen Produktion von ROS und Gewebsschädigung einhergeht. BRCA1 wirkt dieser entgegen, indem es die akute Reaktion (Typ 1) unterstützt und damit die Beendigung der schädigenden Entzündungsreaktion ermöglicht. Dazu interagiert es mit den Signalwegen der Mediatoren, die diese protektive Reaktion vermitteln, der Typ 1 Zytokine TNF α , IL-1 β (Benezra M et al. 2003) und IFN γ . Ersteres aktiviert NF κ B (Benezra M et al. 2003), einen Transkriptionsfaktor für Reparaturenzyme, letzteres aktiviert STAT1, welches zusammen mit BRCA1 den CDKI p21 induziert (Ouchi T et al. 2000). Durch den so eingeleiteten Zellzyklusstopp wird eine effektive Beseitigung der Pathogene ermöglicht. Zudem ist die Bekämpfung von Tumorzellen Aufgabe der Typ 1-Antwort (Rosen EM et al. 2006).

Auch die ständig anfallenden, Schäden verursachenden Radikale werden durch BRCA1 bekämpft. BRCA1 fungiert als Antioxidans (Banne A et al. 2003), es fängt diese

hochreaktiven Substanzen ab und entgiftet sie. Zudem induziert es weitere antioxidative Enzyme (Jackson KC et al. 2014). Damit limitiert es die radikalbedingten zellulären Beschädigungen, welche einen wesentlichen Faktor für die Tumorgenese darstellen. Außerdem erkennt und behebt BRCA bestehende Schäden. BRCA1 fungiert als Sensor und aktiviert NFκB (Ning S et al. 2011), wodurch die Rekrutierung der an der homologen Rekombination, dem einzigen exakten Mechanismus zur Behebung von DNA-Doppelstrangbrüchen, beteiligten Enzyme initiiert wird (Volcic M et al. 2012; Venkitaraman AR 2001). Folglich führt der Ausfall eines BRCA-Allels zur Akkumulation von DNA-Schäden. Darüber hinaus manipulieren die bei einer BRCA-Mutation vermehrt vorliegenden hypoxischen (Kang HJ et al. 2006) und glykolytischen Zustände direkt die Funktion des Tumorsuppressors p53 (Kremer H 2006). Diese Veränderungen können eine gesteigerte Proliferation und mangelnde Differenzierung bedingen und damit die Entstehung eines malignen Tumors auslösen.

Eine weitere Aufgabe von BRCA1 ist die Beseitigung potentieller Krebszellen. Ist die Zelle zu stark geschädigt und damit irreparabel, leitet die Rezeptortyrosinkinase BRCA1 die Apoptose ein. Durch seine E3-Ligase-Aktivität ist BRCA1 in der Lage einzelne Zellbestandteile zu ubiquitinylieren und so für den Abbau im Proteasom zu markieren (Mallery DL et al. 2002). Dementsprechend häufen sich diese Zellen bei einem Ausfall.

1.3.5.2 BRCA2

BRCA2 ist für die exakte Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination essentiell (Venkitaraman AR 2001). Der Reparaturkomplex dieses Verfahrens beinhaltet BRCA2 und RAD51. Das BRCA2-Protein bindet RAD51 und reguliert dessen Funktion. Es transportiert RAD51 zu Strangbrüchen in der DNA und stoppt die Replikation der Zelle. RAD51 bindet und schützt die einsträngige DNA und initiiert die homologe Rekombination (Jonuschies J 2014). BRCA2 ist nur an dieser einen Aufgabe der BRCA-Enzyme beteiligt. BRCA1 ist für diese unter anderem auf die Interaktion mit BRCA2 angewiesen.

1.3.6 Besonderheiten in der Therapie und Prävention

Das durch den Ausfall von BRCA entstehende Profil der Tumorzellen bringt therapeutische Besonderheiten mit sich. Tumore, die auf einer Mutation von BRCA1 oder BRCA2 basieren sprechen sehr gut auf platinhaltige Therapien an. Cisplatin verursacht Quervernetzungen in der DNA, die durch die intakten BRCA-Enzyme repariert werden (s. 1.3.5). Fällt dieser Mechanismus weg, so ist diese Zelle der Apoptose ausgesetzt. Außerdem wurde eine Studie zum Ansprechen von BRCA-Tumoren auf den PARP-

Inhibitor Olaparib 2013 in Phase 2 getestet. PARP ist ein DNA-Reparaturenzym, das in Tumorzellen mit defektem BRCA besonders aktiv ist (Hinderland P 2013). Zudem wurde für BRCA2-assoziierte Tumore generell ein verbessertes Ansprechen auf Chemotherapien nachgewiesen (Yang D et al. 2011). Dies alles belegt, dass Tumore mit BRCA-Mutation einige Besonderheiten aufweisen und daher im Hinblick auf die Therapie aber auch in der Prävention ein besonderes Vorgehen erfordern.

Auf dem Gebiet der Prävention einer Krebserkrankung bei BRCA-Mutationsträgern ist bis jetzt sehr wenig bekannt, da diese Mutation noch nicht lange bekannt und diagnostizierbar ist. Nach Bekanntwerden der Tragweite dieses Defekts (s. 1.3.1) starteten in den letzten Jahren einige Studien. Die gewonnenen Daten der BRCA-mutierten Probanden wurden auch mit denen von Patienten mit intakter BRCA-Funktion verglichen, um die Aussagekraft der Ergebnisse erweitern zu können.

1.4 Schutzfaktor Thiole

Thiole sind Verbindungen, die eine Sulfhydrylgruppe (-SH), auch Thiolgruppe genannt, enthalten. Die positive Wirkung der Thiole war schon im vorletzten Jahrhundert bekannt. So beschrieb Fischer 1893 in seinem Werk „Die neueren Arzneimittel für Apotheker, Ärzte und Drogisten“ die vasokonstriktive Wirkung dieser reduzierenden Mittel und die Herstellung eines thiolhaltigen Gemischs zur allgemeinen Therapie von Hauterkrankungen. Skutetzky befasste sich in seiner 1924 erschienenen Veröffentlichung „Skutetzky-Starkenstein: Die neueren Arzneimittel und die pharmakologischen Grundlagen ihrer Anwendung in der ärztlichen Praxis“ detaillierter mit den Thiolen. Er beobachtete positive Effekte thiolhaltiger Salben bei dermatologischen Erkrankungen (Perutz NA et al. 2013).

Auch heute noch werden diese Proteine in der Medizin genutzt. Die Thiole Tiopronin, D-Penicillamin und Pyridoxin werden in der Nephrologie zur Auflösung von Struvitsteinen eingesetzt. Sie verbinden sich mit Cystein zu löslicheren Cystein-Disulfidkomplexen. Der zur Blutdrucksenkung eingesetzte ACE-Hemmer Captopril fängt durch seine Sulfhydrylgruppe freie Radikale ab (Belch JJ et al. 1991). Zudem werden sie bei Pilzkrankungen als Salbe verabreicht (Perutz NA et al. 2013).

Als Teil des körpereigenen Schutzsystems tragen Thiole zur Abwehr von Noxen und zum Erhalt der genomischen Stabilität bei. Die Thiole erfüllen viele Funktionen, die den Fehlregulationen in einer Krebszelle entgegenwirken. Zu ihren Aufgaben zählen die

Modifikation von Proteinen, die Steuerung der Gentranskription sowie die Regulation des Stoffwechsels. Thiole dienen als Marker für aerobe Stoffwechselwege, da ein hoher Thiolspiegel mit einem niedrigen Redoxpotential korreliert, welches die Permeabilität der mitochondrialen Membran und somit das Umschalten auf die aerobe Glykolyse sowie die Fähigkeit zur Apoptose oder Nekrose gewährleistet. Durch Stärkung dieser Wege wirken sie den für Malignome typischen Eigenschaften wie dem Warburg-Effekt und der Nukleinsäuresynthese, der Immortalisierung sowie der TypII Gegenregulation mit einer verminderten Produktion von NO und einer Zunahme der proneoplastisch wirkenden, chronischen Entzündung entgegen (Kremer H 2006; Thomas DJ et al. 2016). Da die Thiole auch als Radikalfänger und Antioxidans fungieren (Himmelfarb J et al. 2004), korreliert ihre Konzentration negativ mit dem Ausmaß von oxidativem Stress, zudem verhindern sie so die Entstehung von Schäden. Darüber hinaus fördern sie die Behebung von DNA-Schäden, indem sie die Aktivität der Proteine p53 und PARP, welche Zellschäden detektieren und beheben, fördern. Das Verhältnis von Thiolen zu ihrer oxidierten Form, den Disulfiden, reguliert die Aktivität des DNA-Reparaturenzyms PARP (Banne A et al. 2003). Da die Thiole die PARP direkt aktivieren, diese Gene vor Beschädigungen schützen und über das Redoxpotential (Banne A et al. 2003) hypoxische und glykolytische Zustände wiedergeben, welche zur Expression eines alternativen p53 führen (Kremer H 2006), repräsentieren sie die DNA-Reparaturkapazität (Banne A et al. 2003). Den verbliebenen Tumorsuppressoren kommt bei einem heterozygoten Ausfall des Tumorsuppressors BRCA aufgrund der funktionellen Ähnlichkeit dieser Gene eine besondere Bedeutung zu. Auf diese Weise wirkt ein hoher Thiolspiegel der Entstehung von Mutationen, welche den multiplen Eigenschaften einer malignen Krebszelle zugrundeliegen, entgegen.

1.5 Risikofaktoren für Brustkrebs

Da die Wahrscheinlichkeit einer Krebsentwicklung selbst bei Patienten mit BRCA-Mutation eine hohe Variabilität (s. 1.3.1) aufweist, liegt der Schluss nahe, dass neben diesem Gen noch weitere modulierende Einflussfaktoren existieren.

Weitere genetische Einflussfaktoren sind Polymorphismen des Rezeptors für den Insulin-like growth factor IGFR-1 und dessen Bindeprotein IGFBP sowie die Varianten des fibroblastic growth factor receptor FGFR2 und des TNRC9 (Buschek N 2016).

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind neben familiärer Disposition hohes Alter und eine höhergradige Mastopathie. Letztere kann in seltenen Fällen maligne entarten (Buschek N 2016).

Neben diesen Faktoren gibt es auch eine Reihe weiterer Einflüsse. Diese sind Teil des metabolischen Syndroms und können unter dem Begriff „Krebs als Wohlstandserkrankung“ zusammengefasst werden. Diese Faktoren stellen Angriffspunkte für die Prävention einer Erkrankung dar. Ernährung, Medikamenteneinnahme, Lebensgestaltung und psychische Verfassung spielen durch hormonelle Veränderungen eine wichtige Rolle, Noxen wie Rauchen und Alkohol führen zu einer erhöhten Radikalproduktion.

Ist das zelleigene Reparatursystem durch den Verlust einiger Komponenten beeinträchtigt, so führen diese Mechanismen früher und häufiger zu Zellentartungen.

1.5.1 Umwelt

Es ist bekannt, dass ein Geburtsdatum nach 1940 aufgrund der veränderten Umweltfaktoren (King MC et al. 2003) mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht. Frauen, die nie schwanger waren (Manders P et al. 2011) oder ihr erstes Kind nach dem 30. Lebensjahr bekamen, haben ebenfalls ein größeres Risiko (Buschek N 2016).

1.5.2 Lebensstil

Bei Frauen ohne erbliche Mutation wurde bereits eine Risikoreduktion durch körperliche Aktivität, gesunde Ernährung sowie Vermeidung einer Gewichtszunahme gezeigt. Bei bereits Erkrankten wurden das Rückfallrisiko und die Mortalität um 50 % reduziert (Berufsverband der Frauenärzte e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 2016).

1.5.2.1 Ernährung

Übermäßiger Alkoholkonsum (>20 g/d) erhöht das Risiko, möglicherweise durch eine Erhöhung der Sexualhormone wie Östrogen, um 30 % (Women's Health Initiative 2007). Rauchen bewirkt ebenfalls eine 30%ige Risikosteigerung (Lynch BM et al. 2011; Reynolds P et al. 2004). Übermäßiger Verzehr von rotem Fleisch geht auch mit einer Zunahme des Risikos für eine Krebserkrankung einher (Lappe JM et al. 2007). Des Weiteren werden ein Mangel an Jod (Aceves C et al. 2005) sowie an Sonnenlicht und Vitamin D (Gessner C 2007) als prädisponierende Faktoren diskutiert.

1.5.2.2 Körperliche Aktivität

Körperliche Inaktivität wirkt sich negativ aus (Fessler B 2013). Im Alter von 45 Jahren lässt diese die Inzidenz bei BRCA-Mutationsträgern im Vergleich zur Kontrollgruppe von 45 auf 63 % steigen (Manders P et al. 2011).

1.5.2.3 Körperfettanteil

Auch Übergewicht (durch einen erhöhten Fettgewebsanteil) spielt eine zentrale Rolle (Reynolds P et al. 2004). Ein BMI über 25 geht mit einem 1,5-fachen Risiko einher, eine Gewichtszunahme ab 20 % ist ebenfalls ungünstig (Manders P et al. 2011). Frauen mit deutlichem Übergewicht haben ein 2,5-faches Risiko im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (Women's Health Initiative 2007).

Fettgewebe ist sehr stoffwechselträge, produziert aber Hormone wie Adipokine, welche zu einer entzündlichen Stoffwechsellage beitragen. Diese fördert wiederum die Entstehung von DNA-Schäden, die dann durch die verschiedenen Reparaturenzyme behoben werden müssen, um einer malignen Entartung der Zelle zuvorzukommen. Bei einer loss-of-function-Mutation der BRCA-Gene fällt der Goldstandard der Reparatur von Doppelstrangbrüchen, die homologe Rekombination, welche zur Restitutio ad integrum führt, weg. Daher gehen solche Schäden und folglich auch eine vermehrt entzündliche Stoffwechsellage aufgrund eines Fettgewebsüberschusses mit einer erhöhten genomischen Instabilität einher.

1.5.3 Östrogene

Zu den nicht beeinflussbaren Risiken zählen neben einer Mutation des Tumorsuppressorgens BRCA eine frühe erste Menarche (vor dem 12. Lebensjahr) und späte Menopause (nach dem 50. Lebensjahr), also eine lange Exposition des Gewebes gegenüber Hormonen wie Östrogen. Auch eine exogene Zufuhr dieser Hormone, ausgenommen oraler Kontrazeptiva, erhöht das Risiko. Hierauf zielt die präventive prämenopausale Entfernung der Ovarien ab, da diese Östrogene produzieren (Buschek N 2016).

Der MARIE-Studie (Mammakarzinom Risikofaktoren Erhebung) zufolge erhöht die Einnahme von Hormonersatzpräparaten das Risiko einer Brustkrebserkrankung um 37 % (Chang-Claude J et al. 2011).

1.5.4 Psychologie

Stress führt zu einer Aktivierung des Sympathikus, was sich über verschiedene Mediatoren negativ auf die Stoffwechsellage auswirkt, da alle nicht lebensnotwendigen Funktionen unterdrückt werden. Zudem wird eine oxidative Stressantwort ausgelöst. Durch psychisches Wohlbefinden lässt sich hier eine Verbesserung erzielen.

Die psychische Komponente kann durch das Training im Rahmen der Studie ebenfalls positiv beeinflusst werden (Thomas RJ et al. 2016). Nicht zuletzt kann das Selbstwertgefühl gefördert werden. Die Teilnehmer lernen, dass ihr Körper etwas leisten kann, das stärkt die durch die Diagnose BRCA-Mutation oftmals beeinträchtigte Psyche. Auch das Gespräch mit anderen Betroffenen kann zum Wohlbefinden beitragen. In diesem Zuge gibt es zahlreiche Selbsthilfegruppen. Schon das Bewusstsein, etwas für die eigene Gesundheit getan zu haben, kann sich positiv auf die Gefühlslage auswirken.

1.6 Interventionsmöglichkeiten bei BRCA-Mutation

1.6.1 Früherkennung

Standardmaßnahme für BRCA-Mutationsträger ist derzeit ein ausgedehntes Screeningprogramm. Dieses dient der Früherkennung von Mammatumoren bereits im lokal begrenzten Stadium eines DCIS. In diesem Stadium ist eine kurative R0-Resektion möglich (Hinderland P 2013).

Das Screeningprogramm startet ab dem 25. Lebensjahr beziehungsweise 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie. Es beinhaltet halbjährliche Tastuntersuchungen und Sonographien der Brüste sowie jährliches Röntgen und Mammographien ab dem 30. Lebensjahr. Ein MRT der Brüste wird vom 25. bis zum 55. Lebensjahr empfohlen. Die Kombination dieser drei Verfahren erreicht eine nahezu 100%ige Sensitivität. Zudem ist halbjährlich eine Tastuntersuchung und Sonographie der Ovarien möglich, diese Untersuchungen sind jedoch nicht sehr sensitiv (Hinderland P 2013).

Neben einer intensivierten Vorsorge zur Krebserkennung kommen zur Vermeidung von Brustkrebserkrankungen insbesondere chirurgische Maßnahmen, eine Hormontherapie und Lebensstilveränderungen in Betracht.

1.6.2 Chirurgie

Es besteht die Möglichkeit einer chirurgischen Prophylaxe. Die Schauspielerin Angelina Jolie beispielsweise ließ sich öffentlichkeitswirksam prophylaktisch beide Brüste entfernen. Auch eine Ovariectomie ist eine Option.

Doch sind solch drastische Maßnahmen wirklich erforderlich? Sie bedeuten einen nachdrücklichen Eingriff in das Leben und die Psyche der Frau. Nicht zu vergessen ist, dass jede Operation auch Risiken mit sich bringt. Diese Maßnahmen stoßen regional auf unterschiedliche Akzeptanz. In Deutschland ist diese vergleichsweise niedrig, wohingegen sich in den USA etwa ein Drittel der betroffenen Frauen zur Mastektomie und zwei Drittel zur Ovariectomie entschließen. Empfohlen wird eine Entfernung der Brüste ab dem 25. Lebensjahr, eine Ovariectomie nach abgeschlossenem Kinderwunsch ab dem 35. bis 40. Lebensjahr. Aber auch diese Maßnahmen bieten keinen vollständigen Schutz gegen die Entstehung eines Tumors, da immer Restgewebe im Körper verbleibt. Eine prämenopausale Ovariectomie bietet, vermutlich aufgrund der Unterbindung der Hormonproduktion, welche die Entstehung aller möglichen Tumorentitäten fördert, einen höheren Schutz als eine spätere Operation (Hinderland P 2013).

Diese Tatsache lässt vermuten, dass betroffene Frauen von einer prophylaktischen antihormonellen Therapie nach abgeschlossenem Kinderwunsch profitieren könnten (Hinderland P 2013).

1.6.3 Hormontherapie

Die antihormonelle Therapie wird in den USA bereits in mehreren Studien erprobt. Ein Ansatz ist das Antiöstrogen Tamoxifen, welches in der vom National Cancer Institute durchgeführten STAR-Studie (Study of Tamoxifene and Raloxifene) die Inzidenz von Brustkrebs um 38 % senkte und daraufhin zur Prophylaxe zugelassen wurde. Seine Wirksamkeit beschränkt sich aber vermutlich auf BRCA-Mutationsträger. In dieser amerikanischen Studie wurde die Wirkung von Raloxifen (Vogel VG et al. 2010), einem Osteoporosemedikament mit antiöstrogener Wirkung, untersucht. Dieses brachte jedoch als Zusatz zu Tamoxifen keine weitere Risikoreduktion. Da es kann es unter der Therapie mit Tamoxifen zu Thrombosen und Uteruskarzinomen kommen kann, ist dieses Medikament als reine Prophylaxe in Deutschland nicht zugelassen (Hinderland P 2013).

Eine weitere Möglichkeit ist die Gabe eines Aromatasehemmers. Hier stehen die Präparate Exemestan, Anastrozol und Letrozol zur Verfügung. Diese inhibieren die Östrogenproduktion. Diese Pharmaka wurden im Rahmen des MAP3Trials (Evaluation of Exemestan to Prevent Breast Cancer in Postmenopausal Women) getestet. Ihre

Wirksamkeit bei bereits Erkrankten ist schon mehrfach nachgewiesen worden, auch prophylaktisch sind sie vermutlich wirksam. Aufgrund der genannten Nebenwirkungen besteht hierfür in Deutschland aber keine Zulassung (Hinderland P 2013).

Durch diese Studien wurde mehrfach gezeigt, dass eine Reduktion des weiblichen Sexualhormons Östrogen mit einer Reduktion des Risikos an Krebs zu erkranken einhergeht. Auch die Tatsache, dass ein kürzerer Abstand zwischen Einsetzen der Periode bis zur Menopause mit einem verminderten Risiko korreliert, lässt diesen Schluss zu, da während dieser Zeit vermehrt Östrogen produziert wird (Hinderland P 2013).

Das bestärkt einen Ansatz einer Prophylaxe durch Sport. Durch eine Verminderung des Östrogen produzierenden Fettgewebes zugunsten von Muskulatur soll der Östrogenspiegel gesenkt werden.

Zudem wird die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva diskutiert. Es liegen Studien vor, die einen protektiven Effekt der Hormonpräparate im Bezug auf die Entwicklung eines BRCA-assoziierten Ovarialkarzinoms propagieren, sowohl in der Allgemeinbevölkerung (Whittemore AS et al. 1992), als auch im Speziellen bei Trägern einer BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation. Hier wurde bei einer Einnahme über mindestens 6 Jahre eine 60%ige Risikoreduktion gezeigt (Decensi A et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studie sind aber aufgrund der sehr geringen Anzahl an Probanden mit Vorsicht zu genießen. Zudem basieren diese Studien rein auf retrospektiven Daten. Außerdem liegt eine Studie mit widersprüchlichen Ergebnissen vor (Modan B et al. 2001). Eine weitere Studie vermutet sogar eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch Einnahme dieser Präparate (Grabrick DM et al. 2000).

1.7 Intervention Sport

1.7.1 Mangel an Alternativen

Die prophylaktischen Möglichkeiten haben alle auch Nachteile. Das intensivierete Früherkennungsprogramm dient lediglich der Erkennung des Tumors in einem frühen Stadium, hat aber keinen Einfluss auf dessen Entstehung. Die chirurgische Entfernung von Brüsten und Eierstöcken stellt einen erheblichen Eingriff in das Leben der Betroffenen dar. Medikamentöse Ansätze wie die Gabe von Östrogeninhibitoren zeigen lediglich einen geringen Effekt und gehen mit Nebenwirkungen einher.

Aufgrund des enormen Lebenszeitrisikos einer Krebserkrankung und dem Fehlen einer kausalen Behandlung besteht bei dem Kollektiv der BRCA-Mutationsträger jedoch ein dringender Bedarf einer präventiven Maßnahme. Daher wäre es wünschenswert, der Tumorentstehung auf andere, mit weniger unerwünschten Nebeneffekten verbundene Weise, entgegenzuwirken. Eine vielversprechende Interventionsstrategie ist das Konzept Sport gegen Krebs.

Die Interventionsstrategie Sport zeichnet sich in erster Linie durch das Fehlen der doch erheblichen Nebenwirkungen der beschriebenen Maßnahmen aus. Zudem wurden die vielfältigen positiven Aspekte von körperlicher Aktivität bereits beschrieben (Friedenreich CM et al. 2010; Thomas RJ et al. 2016; Safdar A et al. 2016). Sie fördert nicht nur das subjektive Wohlbefinden, sondern verbessert auch messbar die Stoffwechsellage und beeinflusst die Expression bestimmter Gene (Thomas RJ et al. 2016).

1.7.2 Allgemeine Senkung der Mortalität

Regelmäßige körperliche Aktivität geht mit einer höheren Lebenserwartung und einem geringeren Risiko für chronische Erkrankungen einher (Safdar A et al. 2016). Die positiven Auswirkungen von Sport im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte wie Myokardinfarkte sind bereits bekannt, dadurch sinkt die Mortalität. Sport dient bekanntermaßen zur Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness. Diese korreliert negativ mit der Sterberate, da sie an der Haupttodesursache in westlichen Ländern, dem Herz-Kreislauf-System, ansetzt. Damit sinkt das Risiko an Ereignissen wie einem Herzinfarkt zu versterben (Erikssen G et al. 1998; Hambrecht R et al. 2005).

1.7.3 Sport gegen Krebs

Auch auf die Entstehung und Progression von Malignomen hat körperliche Aktivität eine hemmende Wirkung. Sport zählt zu den Lebensstilfaktoren, die mit einem geringeren Krebsrisiko, niedrigeren Rückfallraten und besserem Überleben assoziiert sind (Thomas RJ et al. 2016). Es hat sich gezeigt, dass Sport in der Jugend mit einem späteren Erkrankungsalter einhergeht. Im Mausexperiment wurde dadurch eine höhere Expression der Tumorsuppressoren BRCA1 und p53 auf mRNA-Ebene erzielt (Wang M et al. 2009).

Körperliche Aktivität beeinflusst indirekt den Vitamin D-Haushalt, die Sonnenlichtexposition und die psychische Verfassung positiv. Direkte Effekte betreffen IGF, epigenetische Effekte auf die Genexpression und DNA-Reparatur, vasointestinales Peptid (VIP), oxidativen Stress und antioxidative Signalwege, Hitzeschockproteine, Testosteron, Irisin, Immunität, chronische Entzündung und ROS, Energiemetabolismus

und Insulinresistenz (Thomas RJ et al. 2016). Sport bewirkt positive Veränderung auf zellulärer und systemischer Ebene. Diese beruhen auf Anpassungen der prä- und posttranskriptionellen Signalprozesse, der Translationsregulation und der Aktivitätssteigerung von Schlüsselproteinen der Energieversorgung (Egan B et al. 2016).

Sport fördert die mitochondriale oxidative Kapazität und steuert die zelluläre Redox-Dynamik. So wird mitochondrialer Dysfunktion und genomischer Instabilität, welche Charakteristika von Krebs darstellen, entgegengewirkt (Safdar A et al. 2016). Durch die Förderung der aeroben Energieproduktion nehmen die schädigenden hypoxischen und glykolytischen Zustände ab. Da weniger Glucose vorhanden ist, werden weniger Nukleinsäuren für die Zellteilung produziert, folglich wird die Differenzierung gefördert. Zudem sinkt die, durch die überschüssige Glucose bedingte Lipidproduktion und -speicherung. Der Abbau von Fettgewebe zugunsten von Muskulatur resultiert in einer verminderten Produktion proliferatorischer und proinflammatorischer Hormone. Da der Glucosemetabolismus verbessert und einer Insulinresistenz entgegengewirkt wird, werden Hyperglykämien und -insulinämien vermieden. Diese würden eine verminderte Aktivität der AMPKinase bedingen und damit die Produktion des proliferatorisch, antiapoptotisch, proentzündlich und somit proneoplastisch wirkenden Resistin fördern. Indem durch Sport die Produktion von IGF-1 verringert wird, werden die durch dieses Hormon induzierten, für Krebszellen typischen Eigenschaften Zellwachstum, Inhibition der Apoptose und Angiogenese umgangen. Zudem aktivieren die entstehenden Katecholamine unter anderem die NK-Zellen und stärken somit die Immunabwehr gegen maligne Zellen. Durch diese Aktivierung der Immunzellen sinkt der Bedarf an inflammatorischen Biomarkern, welche ebenfalls diese aktivierende Funktion erfüllen. So wird der schädigenden chronischen Inflammation entgegengewirkt. Außerdem werden als Reaktion auf die sportinduzierte Zunahme von oxidativem Stress vermehrt antioxidative Enzyme produziert. Diese Begrenzung der ROS führt dazu, dass weniger DNA-Schäden entstehen. Darüber hinaus unterdrückt körperliche Aktivität über epigenetische Effekte die Expression der Onkogene der RAS-Familie und bewirkt eine erhöhte Expression der Tumorsuppressoren BRCA1 und BRCA2, auch bei Vorliegen einer BRCA-Mutation, sowie p53, einem Schlüsselgen der DNA-Reparaturprozesse (Thomas RJ et al. 2016). Auch die durch das Training beeinflusste psychische Komponente stellt einen Faktor für den Erfolg einer Krebstherapie dar (s. 1.5.4) (Thomas RJ et al. 2016).

1.7.4 Besondere Bedeutung der Angriffspunkte bei BRCA-Mutation

Die genannten Risikofaktoren wiegen bei Trägern einer BRCA-Mutation aufgrund des Wegfalls der entgegenwirkenden Schutzmechanismen dieses Tumorsuppressors besonders

schwer. Das legt einen besonders hohen Nutzen einer Intervention an diesen Punkten nahe. Da sich Sport analog zu den Funktionen von BRCA (s. 1.3.5) durch Veränderung der Hormonproduktion und des Energiestoffwechsels, Drosselung entzündlicher Prozesse sowie Modifikationen auf Ebene der Genexpression (s. 1.7.3) positiv auf das Risiko einer Krebserkrankung auswirkt, soll durch diese Intervention direkt an den durch die Mutation entstandenen Schwachstellen angegriffen werden.

1.7.5 Einfluss von Sport in Zahlen: Publikationen

Die protektive Wirkung von körperlicher Aktivität wurde zwar bereits durch Studien belegt, wie dieser Effekt zustande kommt, ist bislang jedoch noch weitgehend unbekannt.

Zusätzliche genetische und/oder umweltbedingte Risikofaktoren sind mögliche Erklärungen dafür, dass das Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs bei erblicher BRCA-Mutation je nach Schätzung zwischen 20 und 80 % variiert (Neuhausen SL et al. 2009). Demzufolge besteht trotz vorhandener, unumkehrbarer heterozygoter Inaktivität dieses Gens durch Optimierung des weiteren Risikoprofils die Möglichkeit therapeutisch einzugreifen.

Der MARIE-Studie (Mammakarzinom Risikofaktoren Erhebung) zufolge kann das Risiko einer Brustkrebserkrankung durch körperliche Aktivität gesenkt werden. Durch Freizeitaktivität ab dem 50. Lebensjahr wurde eine Risikoreduktion um 19 % erreicht (Chang-Claude J et al. 2011).

Einer weiteren Studie zufolge ist durch Sport, auch bei einer hereditären BRCA-Mutation, eine Risikoreduktion um 25 % möglich (Lynch BM et al. 2011).

1.8 Hypothesen und Fragestellungen dieser Dissertation

Der genetische Polymorphismus der BRCA-Mutationsträger löst im Laufe ihres Lebens sehr wahrscheinlich eine Krebserkrankung aus. Bisher sind weder kausale Behandlungsstrategien zur Behebung dieses Gendefekts noch nebenwirkungsarme, effektive Maßnahmen zur Prophylaxe einer Krebserkrankung bekannt. Die Mutation wirkt sich negativ auf antikanzerogene, zelluläre Mechanismen wie die Reparatur von DNA-Schäden, die Immunabwehr sowie die Entgiftung von Radikalen und die Verminderung der Produktion dieser schädigenden Substanzen durch Stoffwechselregulationen (s. 1.3.5) aus.

Als Marker für den zellulären Stoffwechsel und die genomische Stabilität (s. 1.4) kann der Thiolspiegel im Serum herangezogen werden. Da die Expression des Tumorsuppressors p53 durch proneoplastische Bedingungen (z.B. Hypoxie, Entzündung, oxidativer Stress) vermindert wird, korreliert diese mit dem Thiolspiegel (s. 4.8.3.6). Zudem besitzt p53 ähnliche Funktionen wie BRCA. Daher kann ein Anstieg der Expression von p53 möglicherweise eine Aktivitätsminderung von BRCA kompensieren. Eine positive Beeinflussung dieser Mechanismen durch hochintensives körperliches Training (HIT) wäre begrüßenswert.

Anhand dieser Literaturlage sollten im Rahmen dieser Dissertation die folgenden Hypothesen näher untersucht werden (s. auch **Abb. 1**):

1. Hochintensives körperliches Training (HIT) wirkt sich positiv auf die psychologische Verfassung aus.
2. Hochintensives körperliches Training (HIT) führt zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage durch Zunahme der aeroben Energiegewinnung und Veränderung der Körperzusammensetzung hin zu mehr Muskulatur. Diese Veränderungen werden durch sportphysiologische und anthropometrische Parameter (insbesondere maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max), Leistung an der individuell anaeroben Schwelle (PIAS), Maximalkraft, Ruheumsatz) wiedergegeben.
3. Durch hochintensives körperliches Training (HIT) wird der oxidative Stress vermindert und die DNA-Reparaturkapazität gestärkt, was zu einer Reduktion von DNA-Schäden führt. Dadurch sinkt der Bedarf an BRCA, die Funktionsminderung dieses Tumorsuppressors wiegt weniger schwer. Zugleich steigt so die Aktivität des zweiten, nicht mutierten BRCA-Allels sowie anderer Tumorsuppressoren. Folglich sinkt das Risiko einer Krebserkrankung. Repräsentativ für die genannten Veränderungen kommt es zu einem mittels ELISA nachweisbaren Anstieg des Thiolspiegels im Serum. Zudem werden diese Entwicklungen durch eine erhöhte Expression des Tumorsuppressors p53 auf Genebene wiedergegeben, welche mit einer qPCR nachgewiesen werden kann.

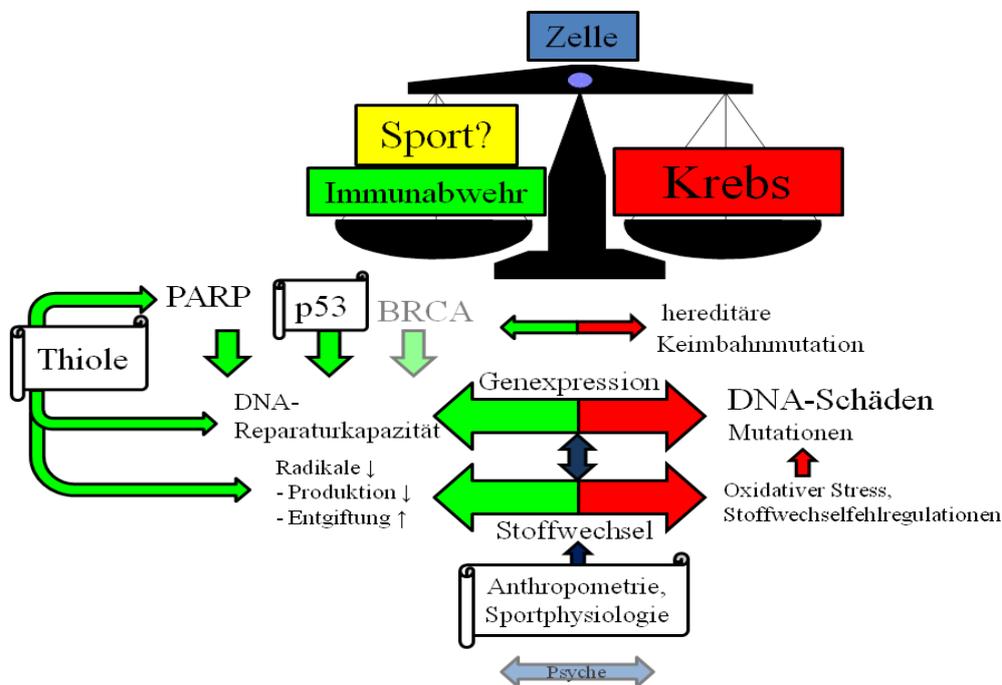


Abb. 1: Studienhypothese: Effekte von hochintensivem körperlichem Training (HIT) auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität bei BRCA-Mutation.

PARP: Poly-ADP-Ribosyltransferase, p53: Tumorsuppressorprotein 53, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Als Intervention wurde eine randomisierte, kontrollierte Kohortenstudie durchgeführt (im Rahmen der Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern (BIJOU)), deren beiden Arme ein hochintensives körperliches Training (HIT) und eine Kontrollintervention mit niedrig intensiven Übungen (LIA) sind. Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen des Trainings auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität. Dafür wurde als primären Endpunkt der Thiolspiegel im Serum gemessen und als sekundärer Endpunkt die Expression des Tumorsuppressors p53 auf Genebene gewählt.

Zur Verifizierung der Hypothesen wurden anhand der Ergebnisse der Intervention die folgenden Fragestellungen beantwortet:

1. Wie verändert sich die psychologische Verfassung (Optimismus/Pessimismus, Gesamtscore mittels LOT-R) durch hochintensives körperliches Training (HIT)?
2. Welche Auswirkung hat hochintensives körperliches Training (HIT) auf sportphysiologische und anthropometrische Parameter ($VO_2\text{max}$, PIAS, Maximalkraft, Ruheumsatz)?
3. Wie wird der Thiolspiegel im Serum durch hochintensives körperliches Training (HIT) beeinflusst (Thiolspiegel im Serum mittels ELISA)?
4. Welchen Effekt hat hochintensives körperliches Training (HIT) auf die Expression des Tumorsuppressors p53 auf Genebene (p53-mRNA mittels qPCR)?

2. Methodik

2.1 Probanden, Patientenkollektiv

Für die fortlaufende BIJOU-Studie wurden Frauen und Männer mit diagnostizierter BRCA-Mutation unabhängig von Vorerkrankungen und Alter gesucht.

Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte BRCA-Mutation sowie die Bereitschaft, regelmäßig am Training teilzunehmen. Ausschlusskriterien waren eine aktuelle Therapie aufgrund eines Malignoms sowie psychische oder sonstige Erkrankungen, die einem Training in der Gruppe oder einer regelmäßigen Teilnahme im Weg stehen. Eine bestehende Schwangerschaft stellte aufgrund der veränderten Hormonlage ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Zusätzliches körperliches Training während des Interventionszeitraums sollte unterbleiben.

In die Pilotphase der Studie wurden insgesamt 16 Teilnahmen eingeschlossen, davon 10 in der hochintensiv trainierenden Interventionsgruppe („HIT-Gruppe“) und 6 in der Kontrollgruppe, deren Teilnehmer niedrig intensive Übungen absolvierten („LIA-Gruppe“). Da aufgrund der geschlechtsspezifischen Voraussetzungen mehr Frauen die Diagnose BRCA-Mutation erhalten, wurden für diese Studie mehr weibliche als männliche Teilnehmer rekrutiert. In die HIT-Gruppe wurden 2 Männer eingeschlossen, in die LIA-Gruppe 1 Mann (**Tab. 1**).

Tab. 1: Teilnehmerverzeichnis: Studienteilnehmer der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016) mit Codierung, Gruppenzuordnung, Geschlecht und Alter. Die Probanden B-16, B-20 und B-21 haben beide Studienarme absolviert und wurde daher mit A und B gekennzeichnet.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, w: weiblich; m: männlich, B-...: BIJOU-Teilnehmer, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Teilnehmer	Gruppe	Geschlecht	Alter (Jahre)
B-3	HIT	w	43
B-4	HIT	m	30
B-5	HIT	w	21
B-7	HIT	w	26
B-8	LIA	w	45
B-10	HIT	w	30
B-12	HIT	m	40
B-13	HIT	w	25
B-14	LIA	m	53
B-16A	LIA	w	39
B-16B	HIT	w	40
B-18	LIA	w	42
B-20A	LIA	w	49
B-20B	HIT	w	50
B-21A	LIA	w	50
B-21B	HIT	w	50

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und genehmigt (Antrag Nr. 141/14).

Die Probanden wurden über das Ziel der Studie, die Durchführung sowie die Untersuchungen, insbesondere die Muskelbiopsie und ihre Risiken, aufgeklärt. Jeder Proband gab schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Ziel der Studie

In der BIJOU-Studie wurde der Effekt von hochintensivem körperlichem Training zur Prävention einer Krebserkrankung bei BRCA-Mutationsträgern untersucht. Da die Probanden zum Zeitpunkt der Studie nicht erkrankt waren, handelt es sich um eine

primärpräventive Intervention. Bisher ist noch keine zufriedenstellende Präventionsstrategie für diese Patienten bekannt (s. 1.5.1). Der Effekt von hochintensivem körperlichem Training bei einem solchen Kollektiv wurde noch nicht untersucht.

Diese Arbeit betrachtet die Pilotphase der Studie, die zwischen 2014 und 2016 durchgeführt wurde.

2.2.2 Aufbau der Studie

Zur Untersuchung der Trainingseffekte innerhalb des Patientenkollektivs der BRCA-Mutationsträger wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen, die HIT- (high intensive training) und die LIA- (low intensive activity) Gruppe, randomisiert. Die Interventionsgruppe HIT absolvierte ein hochintensives Kraft- und Ausdauertraining, die Kontrollgruppe LIA niedrigintensive Übungen wie Wirbelsäulengymnastik, Entspannung und Achtsamkeit. Um durch die Rahmenbedingungen der Studienteilnahme bedingte Einflüsse wie die den Teilnehmern entgegengebrachte Aufmerksamkeit und das Gefühl, etwas für die Gesundheit getan zu haben, auszuschließen, wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen verglichen. Deshalb wurden die beiden Interventionsprogramme HIT und LIA identisch aufgebaut, sie unterscheiden sich lediglich in den im Training durchgeführten Übungen.

Es handelt sich somit um eine zweiarmige, randomisiert kontrollierte Kohortenstudie der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin der Universität Ulm. Zudem bestand eine Kooperation mit peripher gelegenen Fitnessstudios. Teilnehmer mit ansonsten weiter Anreise konnten dort ihre Trainingseinheiten nach Plänen, die von der Sportmedizin der Uniklinik Ulm erstellt wurden, absolvieren. Die Probanden mussten dann lediglich zu den Untersuchungen nach Ulm kommen.

2.2.3 Rekrutierung

Zur Bekanntmachung der Studie wurde das Angebot auf der Homepage der Sektion eingestellt und mittels Flyern in anderen Kliniken bekannt gemacht. Dazu wurden alle Frauenkliniken der Brustkrebszentren im Umkreis von 100 km von Ulm aus angeschrieben. Des Weiteren wurde das Projekt in Selbsthilfegruppen und bei verschiedenen Anlässen wie z. B. dem BRCA-Informationstag an der Universität Ulm vorgestellt.

Aufgrund des Datenschutzes durften die BRCA-Mutationsträger nicht persönlich kontaktiert werden, sondern mussten über den Umweg der Frauenkliniken und Brustkrebszentren auf die Studie aufmerksam gemacht werden. Zudem betrifft diese

Mutation nur etwa 0,3 bis 0,5 % der Bevölkerung (Bürki N 2012) und viele dieser Fälle sind nicht diagnostiziert, was das Potenzial an Probanden verringert.

Um erste Ergebnisse zu analysieren, wurde die Pilotphase der Studie nach 2,5 Jahren geschlossen.

2.2.5 Randomisierung

Nach Anmeldung und erfolgter Einverständniserklärung wurden die Teilnehmer zunächst in die HIT- oder LIA-Gruppe randomisiert. 3 Probanden durchliefen zusätzlich nach Abschluss der Intervention und einer anschließenden Wash-Out-Phase das andere Training.

2.3 Ablauf, Durchführung

2.3.1 Studienplanung

Die Studie beinhaltete drei Untersuchungen zur Datenerhebung, eine zu Beginn, eine in der Mitte und eine am Ende der Interventionsphase. Der Abstand zwischen letztem Training und der abschließenden Muskelbiopsie wurde auf 1 bis 3 Tage festgesetzt. Da sich das Genexpressionsprofil schnell verändert, wird so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

Zwischen der prä- und postinterventionellen Biopsie lag eine 6-wöchige Trainingsintervention. Zu Halbzeit dieser, also nach 3 Wochen, fand die Zwischenuntersuchung statt. Beide Gruppen trainierten drei Mal pro Woche, eine Einheit dauerte ca. 60 bis 70 Minuten. Die intermittierenden Einheiten wurden möglichst gleichmäßig über die Woche verteilt, um dazwischen einen Regenerationszeitraum zu schaffen; d.h. die Trainingstage waren i.d.R. Montag, Mittwoch und Freitag.

Der Ablaufplan der Studie ist in **Abbildung 2** schematisch dargestellt.

Studienplan

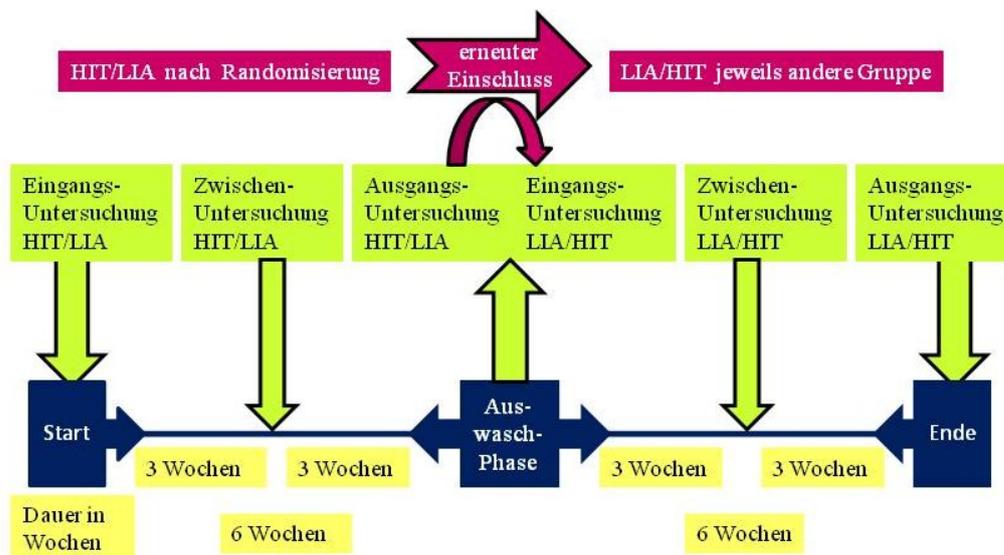


Abb. 2: Studienplan der BIJOU-Studie im Überblick.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

2.3.2 Eingangs-, Zwischen- und Ausgangsbefragung

Im Rahmen der Eingangsbefragung wurde zunächst nach erfolgtem Arztgespräch die Einverständnis- und Übereignungserklärung für das entnommene Biomaterial von den Probanden unterzeichnet. Dann wurden eine Lungenfunktion, ein Echokardiogramm und ein Ruhe-EKG durchgeführt, um die Sporttauglichkeit der Teilnehmer sicherzustellen.

Beim Lungenfunktionstest atmet der Proband durch ein Mundstück, mithilfe dessen die Atemkurve aufgezeichnet wird. Auch der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidgehalt der Luft werden bestimmt, um eine Aussage über den Gasaustausch in der Lunge treffen zu können.

In Ruhe wurde ein Tiffenau-Atemtest absolviert. Der Tiffenau-Wert beschreibt die maximal innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmete Luftmenge in Litern. Bei dieser Untersuchung atmet der Proband ebenfalls durch das Mundstück, das den Luftfluss misst. Der Proband atmet zuerst normal, dann einmal möglichst viel Luft aus, darauf folgt eine maximale Einatmung und anschließend eine schnellst mögliche Ausatmung. Dieser Test wurde drei Mal wiederholt.

Um die Leistungsfähigkeit der Teilnehmer zu evaluieren, führten alle Probanden zu Beginn und am Ende der Trainingsintervention einen gerätegeführten Maximalkrafttest sowie eine Spiroergometrie durch. Beim Maximalkrafttest wurde das one-repetition-maximum

(1 RM) bestimmt, die maximale Last mit der ein Teilnehmer an einem Gerät eine Wiederholung zu absolvieren imstande ist. Die Spiroergometrie diente der Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit (Belastungsintensität und -zeit) der Teilnehmer auf dem Ergometer, der maximalen Ventilation sowie des maximalen Sauerstoffflusses. Mittels Laktat- und Glucosewerten wurde die Stoffwechsellage skizziert und zwischen aerobem und anaerobem Metabolismus differenziert.

Außerdem erfolgten eine Muskelbiopsie, eine Blut- und eine Speichelentnahme. Die Proben wurden eingefroren, um später im Labor einheitlich ausgewertet zu werden. Zudem wurden ausgewählte Parameter einer jeweiligen Blutprobe in der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm untersucht.

Im Rahmen der Anthropometrie wurden Körpergewicht und -größe sowie Körperfettanteil und Taillenumfang gemessen.

An Tag 2 wurden die Probanden nüchtern einbestellt, um eine Ruheumsatzmessung und einen OGTT (oraler Glucosetoleranztest) durchzuführen.

Während der dadurch entstandenen Wartezeit haben die Teilnehmer einen Fragebogen ausgefüllt, mit dem ihre mentale Situation und ihre momentane Lebensqualität ermittelt wurden. Hierfür wurde der LOT-R Fragebogen verwendet, aus dem sich ein Optimismus- und ein Pessimismus-Score sowie ein Gesamtscore, dessen Pole Optimismus und Pessimismus sind, errechnen lassen.

Bei der Zwischenuntersuchung nach Halbzeit der Trainingsintervention fanden eine venöse Blut- und eine Speichelentnahme statt. Auch diese Proben wurden tiefgefroren, um später darin enthaltene forschungsrelevante Gentranskripte und ihre Proteine zu bestimmen.

Diese Untersuchungen wurden in der HIT- und LIA-Gruppe gleichermaßen durchgeführt.

2.3.3 Trainingsintervention

2.3.3.1 HIT-Training

Das hochintensive Training bestand aus einem Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer an drei Tagen pro Woche, zwei Mal wöchentlich fand anschließend ein Krafttraining im Geräteraum statt.

2.3.3.1.1 Ausdauertraining

Im Rahmen des Ausdauertrainings auf dem Fahrradergometer absolvierten die Teilnehmer je Einheit 10 Intervalle mit hochintensiver Belastung. Dazwischen lagen Pausen, in denen leistungsdiagnostische Daten erhoben wurden (**Abb. 3**).

HIT: Ausdauertraining

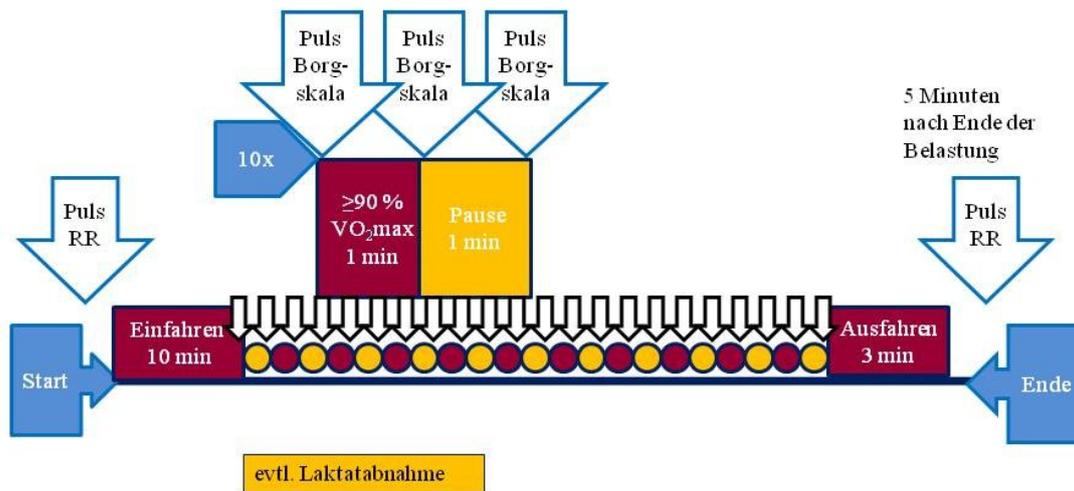


Abb. 3: Trainingsprotokoll Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer im Rahmen des hochintensiven Trainings (HIT).

HIT: high intensive training, RR: Blutdruck, VO_2max : maximale Sauerstoffaufnahme, min: Minute

Das Ausdauertraining auf dem Radergometer begann mit 10 Minuten Einfahren bei niedriger Intensität (50 % der maximalen Sauerstoffaufnahme). Anschließend folgten 10 Intervalle à einer Minute bei mindestens 90 % der zu Beginn ermittelten maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max). Zum Schluss folgten 3 Minuten Ausfahren bei niedriger Intensität (Belastung analog zum Einfahren). Zwischen den einzelnen Intervallen wurde jeweils eine Pause von 1 Minute gemacht.

Dabei sollte stets eine Trittfrequenz von 75 Umdrehungen pro Minute eingehalten werden, um die Belastung anhand der Wattzahl festlegen zu können.



Abb. 4: Fotografische Momentaufnahme eines exemplarischen Ausdauertrainings dargestellt an der Doktorandin.

Vor jeder Einheit wurden noch das aktuelle Gewicht sowie der Blutdruck der Probanden gemessen.

Vor der Belastung sowie zu Beginn und am Ende der Pausen haben die Teilnehmer mit Hilfe einer Pulsuhr ihre Herzfrequenz abgelesen und notiert. Nach jedem der Intervalle schätzten die Probanden die subjektiv empfundene Belastung mithilfe der Borgskala, welche von 6 (sehr, sehr leicht) bis 20 (sehr, sehr anstrengend) reicht (s. **Tab. 2** in 2.3.3.1.3, S. 36), ein. Diese Werte dienten mit den körperlichen Parametern als Richtwert für den Verlauf der Belastungsintensität und gegebenenfalls eine Steigerung dieser. Bei manchen Einheiten wurden zudem zu mehreren Zeitpunkten Kapillarblutentnahmen zur Bestimmung der Laktat- und Glucosewerte durchgeführt. Anhand dieser konnte die Belastung objektiv erfasst und entsprechend den Vorgaben angepasst werden.

5 Minuten nach Belastungsende wurde erneut der Blutdruck gemessen. Zudem beurteilten die Teilnehmer nach jedem Training die muskuläre Belastung, die allgemeine Belastung sowie das Auftreten von Dyspnoe und Angina pectoris jeweils auf einer Skala von 1 bis 10.

2.3.3.1.2 Krafttraining

Das Krafttraining wurde an sechs verschiedenen Geräten durchgeführt, davon beanspruchten drei Übungen Arme und Oberkörper sowie drei den Beinapparat. Konkret wurde an den Geräten Beinpresse, Kniestrecker, Kniebeuger, Rudergerät, Latissimus-Zug hinter den Nacken und Brustpresse trainiert (**Abb. 5**).

HIT: Krafttraining

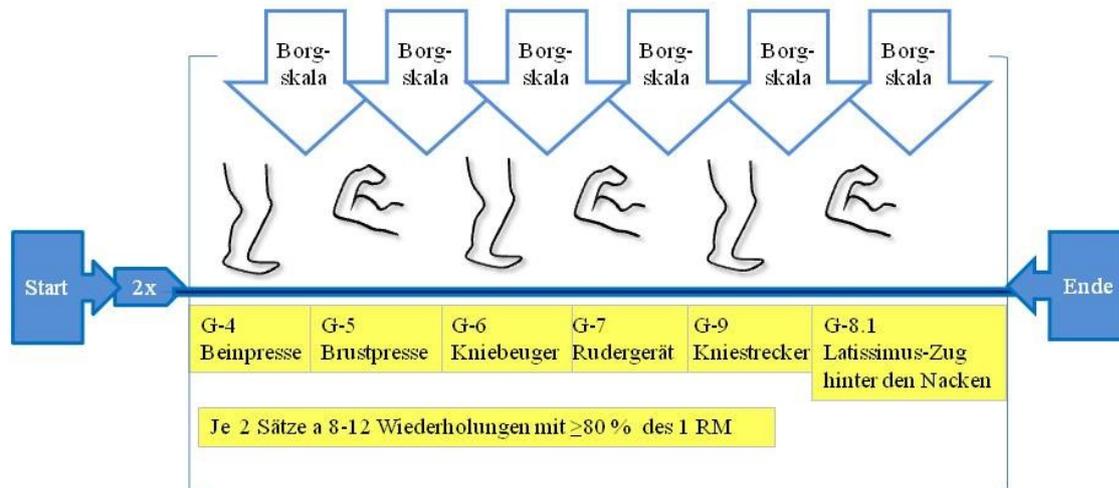


Abb. 5: Trainingsprotokoll Krafttraining im Rahmen des hochintensiven Trainings (HIT), beispielhafte Reihenfolge.

HIT: high intensity training, G-...: Gerät, 1 RM: one-repetition-maximum

Abwechselnd wurde je eine Übung der Beine und der Arme durchgeführt. Dadurch wurde die Ruhephase der jeweiligen Muskelgruppen für das Training anderer Muskeln genutzt. Hier wurde zu Beginn mit mindestens 80 % der Maximalkraft trainiert. An jedem Gerät wurden 2 Sätze à 8 bis 12 Wiederholungen durchgeführt. Dieses Programm wurde zwei Mal durchlaufen. Die Bewegung gegen das Gewicht sollte jeweils 3 Sekunden, die Rückbewegung 6 Sekunden dauern.

Nach jedem Gerät, also jedem hochintensiven Belastungsintervall, erfolgte eine kurze Pause und die Belastung wurde von den Teilnehmern analog zum Ausdauertraining anhand der Borgskala eingeschätzt. Diese Werte waren hier die alleinigen Anhaltspunkte für eine mögliche Steigerung der Gewichte. Waren die Probanden in der Lage gewesen, mehr als 12 Wiederholungen auszuführen, so wurde das Gewicht gesteigert.



Abb. 6: Fotografische Momentaufnahme einer Übung an der Beinpresse (G-4).

G-...: Gerät

Bei der Beinpresse (G-4) sitzt der Proband auf dem Gerät, den Rücken und Kopf an die Rückenpolster gelehnt, die Hände umgreifen die Griffe auf Kopfhöhe seitlich des Sitzpolsters. Die Füße stehen parallel auf der Abdruckfläche. In Ausgangsposition bilden Ober- und Unterschenkel einen Winkel von 90° . Die Knie bleiben während der gesamten Übung in hüftbreitem Abstand. Nun werden die Knie gegen den Widerstand gestreckt und somit der Oberkörper auf dem Schlitten nach hinten geschoben. Dabei sollen die Knie stets leicht gebeugt und der Kopf hinten angelegt bleiben.

Die Atmung erfolgt wenn die Kniegelenke wieder gebeugt werden, also bei Rückkehr in die Ausgangsposition.

Dabei werden der M. rectus femoris, M. vastus lateralis, M. vastus medialis, M. intermedius, M. gluteus sowie die ischiokrurale Muskulatur trainiert.



Abb. 7: Fotografische Momentaufnahme einer Übung an der Brustpresse (G-5).

G-...: Gerät

An der Brustpresse (G-5) lehnen Kopf und Rücken, vor allem die Lendenwirbelsäule, fest am Rückenpolster. Dann werden die Handgriffe durch das Fußpedal nach vorne geholt und das Gewicht übernommen. Nun werden die Griffe gegen den Widerstand nach vorne geführt, dabei bleiben die Ellbogen stets leicht gebeugt. Anschließend werden die Griffe bis auf Brusthöhe zurückgeführt.

Die Einatmung erfolgt während die Arme Richtung Körper zurückbewegt werden.

Hierbei werden der M. pectoralis minor und major, M. deltoideus Pars clavicularis, M. biceps brachii, M. brachialis, M. supraspinatus, M. subscapularis, M. serratus anterior, M. infraspinatus und M. teres minor beansprucht.



Abb. 8: Fotografische Momentaufnahme einer Übung am Kniebeuger (G-6).

G-...: Gerät

Beim Kniebeuger (G-6) steht der Proband auf dem Gerät. Brust und Oberschenkel lehnen am Polster und verlieren den Kontakt zu diesem während der Bewegung nicht. Der Oberkörper ist leicht nach vorne gebeugt, die Hände umgreifen die Griffe. Bei der Übung wird das Kniegelenk gegen den auf dem Unterschenkel lastenden Widerstand gebeugt, bis ein Winkel von ca. 90° zwischen Ober- und Unterschenkel entstanden ist. Dabei kann der Fuß optional gestreckt werden.

Die Atmung erfolgt während das Kniegelenk in die Ausgangsposition zurückkehrt.

Durch diese Übung werden der M. biceps brachii, M. semitendinosus, M. semimembranosus und bei Plantarflexion zusätzlich der M. triceps surae trainiert.



Abb. 9: Fotografische Momentaufnahme einer Übung am Kniestrecker (G-9).

G-...: Gerät

Der Kniestrecker (G-9) besteht aus einem Sitz und einem beweglichen Widerstand. Der Rücken, vor allem die Lendenwirbelsäule, lehnt gerade und fest am Rückenpolster. Dabei werden die Bauchmuskeln leicht angespannt. Nun wird das Knie gegen den sich oberhalb des Fußes am Schienbein befindlichen Widerstand gestreckt, jedoch nicht überstreckt; es verbleibt in Endposition leicht gebeugt. Danach wird das Knie langsam wieder gebeugt.

Die Einatmung erfolgt während der Beugung.

Hier werden der M. rectus femoris, M. vastus lateralis, M. vastus medialis und M. intermedius belastet.



Abb. 10: Fotografische Momentaufnahme einer Übung am Latissimus-Zug hinter den Nacken (G-8.2).

G-...: Gerät

Ein weiteres Gerät stellte der Latissimus-Zug hinter den Rücken (G-8.2) dar. Hier sitzt der Proband mit dem Gesicht zum Gerät, der Bauch lehnt an das Polster. In dieser Position wird die Stange mit gestreckten Armen im Obergriff gefasst. Der Körper ist mit gestrecktem Rücken leicht nach vorne gebeugt. Mit den Armen wird nun die Stange hinter dem Kopf bis in den Nacken gezogen. Dabei werden die Ellbogen gleichmäßig nach außen geführt. Die Schulterblätter bewegen sich dabei zur Wirbelsäule hin.

Die Einatmung erfolgt bei Streckung der Arme Richtung Decke.

Trainierte Muskeln sind der M. rhomboideus, M. biceps brachii, M. brachialis und M. latissimus dorsi.



Abb. 11: Fotografische Momentaufnahme einer Übung am Rudergerät (G-7).

G-....: Gerät

Außerdem wurde am Rudergerät (G-7) trainiert. Hierbei lehnt der Oberkörper in sitzender Position vorne am Brustposter, der Rücken ist gerade aufgerichtet, die Füße stehen auf dem Boden. Durch Druck auf das Fußpedal werden die Hebel zum Körper herangezogen. Mit den Armen wird das Gewicht bis auf Brusthöhe herangezogen. Anschließend werden die Arme wieder gestreckt. Dabei sollen die Ellbogengelenke nicht überstreckt werden. Während der gesamten Bewegung bleiben die Handgelenke gerade.

Die Einatmung erfolgt während die Arme gestreckt, also vom Körper weg bewegt, werden.

An diesem Gerät werden der M. rhomboideus, M. biceps brachii, M. brachialis, M. delta Pars spinalis sowie der Rückenstrecker benötigt.

2.3.3.1.3 Belastungseinschätzung

Die subjektive Belastungseinschätzung der Teilnehmer auf der Borgskala (**Tab. 2**) diene der Trainingssteuerung.

Tab. 2: Borgskala zur subjektiven Belastungseinschätzung durch die Teilnehmer.

Borgskala	
6	
7	sehr, sehr leicht
8	
9	sehr leicht
10	
11	recht leicht
12	
13	etwas anstrengender
14	
15	anstrengend
16	
17	sehr anstrengend
18	
19	sehr, sehr anstrengend
20	

(Borg G 1998)

2.3.3.1.4 Trainingssteuerung

Die Belastung wurde auf Grundlage der in der Eingangsuntersuchung erbrachten Maximalwerte errechnet. Zu Beginn wurde die hochintensive Belastung anhand dieser Werte festgesetzt. Mithilfe der Puls-, Blutdruck- und Laktatwerte wurde die Leistungsentwicklung objektiv, mithilfe der Angaben auf der Borgskala subjektiv erfasst. Nach jedem Training wurden die Belastungen für die nächste Einheit angepasst. Dabei wurden eine entsprechende Herzfrequenz sowie ein Belastungswert auf der Borgskala um 15 angestrebt.

2.3.3.1.5 Trainingsablauf HIT in Ulm

Zur Betreuung und Instruktion der Teilnehmer waren pro Trainingseinheit ein bis zwei Mitglieder des Studienteams eingeteilt. Eine Trainingsgruppe bestand aufgrund der Gerätevorgaben aus maximal sechs Personen. Zu Beginn bekamen die Probanden jeweils einen individuellen Trainingsplan (s. 7.2) für das Ausdauer- und gegebenenfalls das Krafttraining. In diesem nahmen sie dann die Eintragungen der Pulswerte und der

Einschätzung auf der Borgskala vor. Nach dem Training übergaben die Teilnehmer ihr ausgefülltes Trainingsprotokoll an die Betreuer.

2.3.3.2 LIA-Gruppe

Die Teilnehmer der LIA-Gruppe absolvierten im Rahmen der an der Sektion beziehungsweise im entsprechenden Fitnessstudio angebotenen Kurse niedrig intensive Übungen. Diese umfassten Entspannungsübungen, Wirbelsäulengymnastik und Achtsamkeit.

Wie in der HIT-Gruppe fanden drei Einheiten pro Woche mit einer Dauer von ca. 60 bis 70 Minuten statt. Damit wurde diesen Probanden die gleiche Aufmerksamkeit und Zuwendung zuteil wie den Patienten der HIT-Gruppe. Die Teilnehmer absolvierten die Eingangs-, Zwischen- und Ausgangsuntersuchung analog zu den Teilnehmern der HIT-Gruppe.

Durch diesen gleichartigen Aufbau der Studienarme bestanden somit vergleichbare Rahmenbedingungen für alle Teilnehmer, da sich die beiden Interventionsgruppen lediglich durch die Art des Trainings unterschieden. So wurden durch diese bedingte Störfaktoren, die beispielsweise die psychologische Komponente betreffen können, minimiert.

2.4 Untersuchungen und Methoden

2.4.1 Psychologischer Fragebogen LOT-R

Mithilfe des LOT-R wurde die aktuelle Stimmungslage der Teilnehmer erfasst. Dieser Fragebogen zur mentalen Verfassung (s. 7.1) untergliederte sich in 10 Fragen, die jeweils mit einem Wert von 0 für „Trifft nicht zu“ bis 4 für „Trifft voll zu“ beantwortet wurden. Aus verschiedenen Items wurden dann der Pessimismus- und der Optimismus-Score berechnet. Beide Scores reichten von 0 für eine minimale Ausprägung bis 12 für eine maximale Ausprägung. Zudem wurde der eindimensionale Gesamtscore berechnet, der von 0 bis 24 reicht und dessen Pole Pessimismus und Optimismus sind. Dabei zeigen kleine Werte eine eher pessimistische Stimmungslage an, große Werte stehen für mehr Optimismus.

2.4.2 Untersuchungen zur Körperkonstitution

2.4.2.1 Anthropometrie

Bei der Ein- und Ausgangsuntersuchung wurde der Körperfettanteil der Probanden bestimmt. Zudem wurden im Rahmen dieser Termine sowie vor jedem Training das aktuelle Gewicht und die Größe festgehalten.

2.4.2.2 Ruheumsatzmessung

Zur etwa einstündigen Ruheumsatzmessung musste der Proband nüchtern sein und größere körperliche Anstrengungen zuvor vermeiden. Deswegen wurde diese Messung als Erstes am Morgen durchgeführt. Dabei befand sich der Proband bei Indifferenztemperatur liegend in einem Raum. Die Bestimmung des Ruheumsatzes erfolgte mittels Spiroergometrie. Der Proband trug dabei eine Maske, durch die er ein- und ausatmete. So wurde jeder Atemzug aufgezeichnet und die Sauerstoffaufnahme sowie die Kohlenstoffdioxidabgabe bestimmt. Aus dem Verhältnis dieser Werte lässt sich der Ruheumsatz errechnen. Der Ruheumsatz wurde im Verhältnis zum Körpergewicht angegeben.

Anhand des Ruheumsatzes können Aussagen zum täglichen Energiebedarf, dem Grundumsatz, dem Fettstoffwechsel sowie dem Verhältnis von Fett- und Kohlenhydratverbrennung im Ruhezustand getroffen werden. Das ist nicht nur im Hinblick auf eine Ernährungsberatung sinnvoll, sondern kann auch zur Trainingsoptimierung genutzt werden, bei der effektiv Muskulatur aufgebaut werden soll (Stiegler P et Cunliffe A 2006).

2.4.3 Sportphysiologische Untersuchungen

Die Trainingsstudie zielte unmittelbar darauf ab, eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erreichen. Zur Beurteilung des Trainingseffekts wurden vor Beginn und nach Ende der Trainingsintervention eine Spiroergometrie und ein Maximalkrafttest durchgeführt.

2.4.3.1 Spiroergometrie

Im Rahmen der Spiroergometrie wurden die Teilnehmer auf dem Fahrradergometer progressiv bis zum Abbruch aufgrund von Erschöpfung belastet. Dabei wurde die maximale Belastung in Watt gemessen, die der Proband auf dem Fahrrad zu treten imstande ist.

Während der Belastung wurden über eine Maske Ventilation und Sauerstoffaufnahme gemessen. So wurden die Leistung an der respiratorischen Schwelle in Watt, die maximale

Sauerstoffaufnahme in Litern pro Minute und die maximale Ventilation in Litern pro Minute bestimmt. Aus diesen Daten wurde der respiratorische Quotient bestimmt. Diese Werte dienen der Beurteilung der respiratorischen Kapazitäten der Lunge.

Zudem wurde den Teilnehmern in regelmäßigen Abstand Kapillarblut zur Bestimmung des Laktats entnommen. Anhand dieser Werte wurde eine Laktatkurve erstellt. Dabei wurden die Leistung (in Watt) an der aeroben Schwelle (Laktat threshold) und der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) sowie bei einem Laktatwert von 2, 3 und 4 Millimol pro Liter gemessen. Außerdem wurden der Laktatwert (in mmol/l) an der individuellen anaeroben Schwelle und der maximal erreichte Laktatwert bestimmt.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann eine Aussage über den Stoffwechsel getätigt werden, indem zwischen aerob und anaerob differenziert wird. Mithilfe des respiratorischen Quotienten RER, dem maximal erreichten Laktatwert und der Borgskala wurde überprüft, ob die Probanden sich voll ausbelastet haben. Ein RER ab 1,1 ist der valideste Marker hierfür. Zudem sind ein maximaler Laktatwert über 8 mmol/l sowie eine Einschätzung auf der Borgskala von 16 bis 20 Kriterien für eine Ausbelastung.

2.4.3.2 Maximalkrafttest

Beim Maximalkrafttest wurde an jedem Gerät das maximale Gewicht bestimmt, mit dem der Teilnehmer imstande ist, eine Wiederholung auszuführen. Der Test wurde an jedem der sechs Geräte durchgeführt, an denen das Krafttraining stattfand. Für den Kniebeuger und Kniestrecker wurden jeweils getrennte Werte für das rechte und das linke Bein ermittelt.

2.4.4 Methoden: Materialgewinnung

2.4.4.1 Muskelbiopsie

Am Anfang und am Ende der Studie wurden den Teilnehmern Muskelproben entnommen, die dann im molekularen Muskellabor der Sportmedizin untersucht wurden. Aus diesen wurde Gesamt-RNA isoliert, anhand derer mittels qPCR die Expression einzelner Gene analysiert wurde.

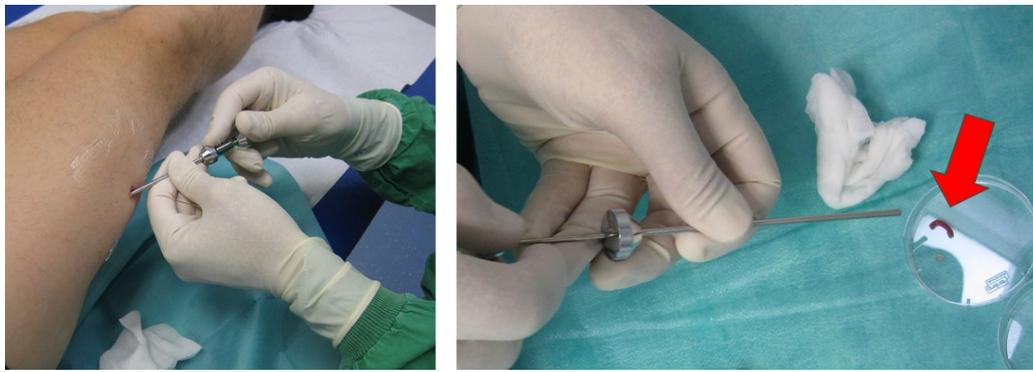


Abb. 12: Ablauf einer typischen Muskelbiopsie an der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin des Universitätsklinikums Ulm durch Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Steinacker.

(Quelle: Sportmedizin UK Ulm)

Für die Biopsie wurde die Muskulatur zuerst sonographisch dargestellt. Dabei wurde die zu biopsierende Stelle des M. vastus lateralis auf Gefäße und Nerven untersucht. Waren keine zu sehen, wurde die Haut über der ausgewählten Stelle markiert. Zuerst wurde ein Lokalanästhetikum gespritzt, dann wurde ein Trokar in den Muskel eingebracht, durch diesen wurden ca. 5 Muskelproben von je 5 bis maximal 20 mg entnommen. Diese wurden entsprechend den späteren Untersuchungszwecken entweder für Proteinuntersuchungen direkt mittels LN2 tiefgefroren oder zur späteren qPCR-Analyse zunächst mit RNAlater versetzt, um die RNA zu stabilisieren. Ein weiteres Aliquot wurde in TissueTec eingebracht und über LN2 gekühltes Isopentan tiefgefroren, da dieses den Einfrierungsprozess beschleunigt (Leidenfrost-Effekt). Anschließend wurden die Proben bis zur Verwendung im Muskellabor bei -80 °C in der Tiefkühltruhe aufbewahrt.

2.4.4.2 Blutuntersuchung

Bei der Eingangs-, Zwischen- und Ausgangsuntersuchung fand jeweils eine venöse Blutentnahme statt.

Das Serum wurde für die Quantifizierung von Proteinen mittels ELISA benötigt. Daraus wurde der Thiolspiegel bestimmt.

Zudem wurde jeweils eine Probe in der klinischen Chemie der Universität Ulm analysiert. Hier wurden Entzündungsmarker wie CRP, TNF α und Interleukine bestimmt. Diese geben Hinweise auf eine proinflammatorische Stoffwechsellaage, welche die maligne Transformation von Zellen begünstigt. Da diese Marker sehr sensitiv sind, müssen andere Einflussfaktoren ausgeschlossen werden. Dies kann durch den Ausschluss von Infekten und dergleichen im Zeitraum der Blutentnahme geschehen.

2.4.5 Molekularbiologische Methoden

2.4.5.1 Genanalyse mittels qPCR

Die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR), auch Echtzeit- oder RealTime(RT)PCR ist eine PCR-Reaktion mit zeitgleicher Quantifizierung des Produkts anhand der Messung des Fluoreszenzsignals in Echtzeit. Im Verhältnis zu Referenzgenen wie beispielsweise Beta-Aktin, deren Expression konstant ist, kann eine quantitative Aussage über die Expression des Zielgens im untersuchten Gewebe getroffen werden. Wird diese Messung zu verschiedenen Zeitpunkten der Intervention vorgenommen, kann die relative Entwicklung festgestellt werden.

Die PCR besteht aus den drei Schritten Denaturierung, Anlagerung des Primers und Elongation, welche der Amplifikation der cDNA dienen. Im Rahmen der PCR wird die zu vervielfachende doppelsträngige DNA-Sequenz zunächst erhitzt. Dadurch brechen bei einer Temperatur knapp unter 100 °C die Wasserstoffbrücken. Nach Abkühlung auf ca. 70 °C erfolgt das Annealing der entstandenen einsträngigen Nukleinsäuren an den Forward- und den Reverse-Primer, diese binden jeweils am 3'Ende der Sequenzen. Eine hitzestabile Polymerase synthetisiert nun vom Primer aus in 3'5'-Richtung den komplementären DNA-Strang zufälliger Länge. So entsteht wieder ein doppelsträngiger DNA-Abschnitt. Bei jedem weiteren Durchgang bricht die Polymerase die Synthese des komplementären Strangs an den synthetisierten Nukleinsäuren am Beginn des ursprünglichen Primers ab. Dieser Zyklus wird beliebig oft wiederholt, bis die gewünschte DNA-Menge entstanden ist oder eine der PCR-Komponenten erschöpft ist (Nicolay N et al. 2016a).

Zur Fluoreszenzmessung wird das Fluoreszenzsignal aus den Fluoreszenzmarkierungen, die in den PCR-Produkten enthalten oder an kurze Oligonukleoidsonden gekoppelt sind, erfasst. Jeweils am Ende eines Zyklus wird die Fluoreszenz gemessen. Diese nimmt proportional zur Menge der PCR-Produkte zu. Die Quantifizierung erfolgt während des exponentiellen Anstiegs der Kurve, welche die Veränderung des Fluoreszenzsignals über die Zeit wiedergibt. In dieser Phase herrschen optimale Reaktionsbedingungen und die Fluoreszenzsignale erreichen eine gewisse Schwelle. Diese entspricht dem 10-fachen der Standardabweichung der Basisfluoreszenz. Aus der Nummer des PCR-Zyklus, in dem diese Schwelle erreicht wird (threshold cycle C_T , crossing point) wird die Anzahl der RNA-Transkripte errechnet (Gibson UE et al. 1996; QIAGEN 2009).

2.4.5.1.1 qPCR p53

Für die Analyse der Genexpression vor und nach der Intervention wurden bei der Ein- und Ausgangsuntersuchung jeweils Muskelproben entnommen. Diese wurden zunächst unmittelbar nach der Entnahme mit RNAlater versetzt und über Nacht infiltriert, um die Degradation der RNA zu verhindern. Danach wurde die Lösung abgenommen und die Probe bis zur Verwendung zur Analyse am Ende der Studie tiefgefroren (QIAGEN 2010).

2.4.5.1.1.1 Aufschluss der GesamtRNA

Zur Isolierung der RNA wurden die Zellen mithilfe des QIAGEN Tissue Ruptor in 300 µl RLT Puffer aufgeschlossen, also zerrissen und homogenisiert. Durch den Aufschluss wird die gesamte RNA freigesetzt und durch die Homogenisierung wird die Viskosität des Lysats herabgesetzt, wodurch eine effektive Bindung der RNA an die RNA Silika Säulenmembran ermöglicht wird. Dadurch wird die Isolierung der gesamten RNA gewährleistet. Für die Zersetzung wurden 590 µl RNase freies Wasser und 10 µl Proteinkinase K hinzugegeben. Das Gemisch wurde vermengt und für 10 Minuten bei 55 °C inkubiert. Anschließend wurde es bei 10.000 g für 3 Minuten zentrifugiert. Nun wurde der Überstand in ein neues Tube abpipettiert und es wurden zur Fällung der Nukleinsäuren 0,5 % des Volumens an 96 bis 100%igem Ethanol hinzugegeben. Daraufhin wurde der Inhalt erneut durchmischt. Als nächstes wurden 700 µl davon in ein RNAeasy Säulchen in einem 2 ml Sammelbehälter gegeben. Dieses Tube wurde verschlossen und bei 8.000 g für 15 Sekunden zentrifugiert, damit die gefällte RNA auf die Säule bindet. Anschließend wurde das Eluat verworfen. Dieser Schritt wurde mit den verbliebenen ca. 200 µl wiederholt, da das maximale Ladevolumen der Säule begrenzt ist. Als nächstes wurde die Membran gewaschen. Dazu wurden 350 µl des Waschpuffers RW1 hinzugefügt, der Tube geschlossen, erneut bei 8.000 g für 15 Sekunden zentrifugiert und das Eluat verworfen. Als nächstes wurden 10 µl DNase stock solution und 70 µl Buffer RDD gemischt und auf die RNAeasy Membran gegeben um verbliebene genomische DNA zu eliminieren. Dann wurde für 10 bis 15 Minuten bei 20 bis 30 °C inkubiert. Daraufhin wurden 350 µl Buffer RW1 in die RNAeasy Säule gegeben, diese wurde bei 8.000 g für 15 Sekunden zentrifugiert und der Absatz verworfen. Daraufhin wurde die Membran erneut gewaschen, indem 500 µl Buffer RPE hinzugegeben, der Tube geschlossen, bei 8.000 g für 15 Sekunden zentrifugiert und der Absatz verworfen wurde. Im Anschluss daran wurde die Membran zur Elimination des Ethanols, welches die nachfolgenden Reaktionen verfälschen würde, getrocknet. Dazu erfolgte nochmals eine Zugabe von 500 µl Buffer RPE, der Tube wurde geschlossen und bei 8.000 g für 2 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde die RNeasy Säule in ein neues Tube überführt und es

wurden 40 µl RNA-freies Wasser hinzugegeben. Dieser Tube wurde geschlossen und bei 8.000 g für eine Minute zentrifugiert um die RNA herauszulösen (QIAGEN 2010).

Daraufhin wurde im NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometer der Firma Thermo Scientific die Reinheit und Konzentration der RNA bestimmt.

2.4.5.1.1.2 Reverse Transkription in cDNA

Die zweistufige RT-PCR besteht aus der reversen Transkription der RNA in cDNA und anschließend der Amplifikation dieser mittels PCR.

Zunächst erfolgte die cDNA-Synthese aus der isolierten RNA mittels reverser Transkriptase mithilfe des QIAGEN QuantiTect Reverse Transcription Kits. Zuerst wurde die Template DNA hergestellt. Dazu wurden gesamt DNA Wipeout Buffer, Quantiscript reverse Transkriptase, Quantiscript reverse Transkriptase Buffer, reverse Transkriptase Primer Mix und RNase freies Wasser bei Raumtemperatur (15 bis 25 °C) gemischt und anschließend auf Eis gelegt. Als nächstes wurde die Eliminationsreaktion der genomischen DNA vorbereitet. Dazu wurden gesamtRNA (mRNA, virale RNA, carrier RNA), Wipeout Buffer 7-fach 2 µl und Template RNA (bis zur maximal umschreibbaren Menge von 1 µg oder dem maximalen Volumen von 12 µl), welche mit RNase freiem Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 14 µl aufgefüllt wurden, gemischt, 2 Minuten bei 42 °C inkubiert und dann auf Eis gelegt. Anschließend wurden neun Ansätze des reverse Transkriptase Master Mix, bestehend aus allen für die Synthese der einsträngigen cDNA benötigten Komponenten mit Ausnahme der Template RNA, hergestellt. Dieser enthält den Quantiscript reverse Transkriptase Mix 1 µl, Quantiscript reverse Transkriptase Buffer 5-fach 4 µl und reverse Transkriptase Primer Mix 1 µl. Danach wurde die Template DNA (die gesamte DNA aus der Eliminationsreaktion mit einem Volumen von 14 µl) zum reverse Transkriptase Master Mix hinzugefügt und alles vermischt. Anschließend wurde für 15 Minuten bei 42 °C inkubiert, um die cDNA-Synthese zu starten. Daraufhin wurden die Proben für 3 Minuten bei 95 °C inkubiert, um die reverse Transkriptase zu inaktivieren und damit die Polymerase zu stoppen. Nun wurden die Proben mit Wasser auf eine Konzentration von 0,5 ng/ µl verdünnt, um zu gewährleisten, dass diese alle dieselbe RNA-Konzentration ausgehend von dem vor dem Umschreiben in cDNA gemessenen RNA-Wert hatten. Auf diese Weise wurde die Templatemenge konstant gehalten, um so mögliche Effizienzunterschiede auszugleichen. Daraufhin wurde das Gemisch bis zum Start der qPCR eingefroren. Anschließend wurde ein Aliquot aus jeder abgelaufenen reversen Transkriptionsreaktion zum RT-PCR-Mix hinzugefügt.

2.4.5.1.1.3 qPCR

Die qPCR wurde mit dem Light Cycler 480 von Roche im 96-well Plattenformat mithilfe des QuantiTect primer von Qiagen und entsprechend des Protokolls für Sybr Green Master Mix mit 2 µl der cDNA durchgeführt.

Dazu wurde der QuantiTect SYBR Green Master Mix pipettiert und vermischt. Dieser besteht aus HotStarTaq DNA Polymerase und QuantiTect SYBR Green PCR Buffer, der die Bindung spezifischer Primer fördert. Zudem enthält er den Farbstoff SYBR Green I, der an alle doppelsträngigen DNA-Moleküle bindet und dadurch in Reporterfarbstoff und Quencher getrennt wird und ein Fluoreszenzsignal emittiert sowie den konstant fluoreszierenden ROX passive reference dye als Vergleich. Als Nächstes wurden 10 µl dieses Mixes in 1-facher Konzentration, 2 µl des cDNA-Primers als Template DNA sowie Primer A und B mit einer Konzentration von 0,5 µM hinzugefügt. Dieses Gemisch wurde mit RNase-freiem Wasser zu insgesamt 20 µl aufgefüllt, erneut gemischt und in die einzelnen wells der qPCR gefüllt. Diese wurden in den Light Cycler gestellt und die qPCR gestartet. Zuerst erfolgte eine Inkubation bei 95 °C für 15 Minuten zur initialen Aktivierung der HotStarTaq DNA Polymerase. Anschließend folgte die PCR, bestehend aus Denaturierung für 15 Sekunden bei 94 °C, Anlagerung für 20 bis 30 Sekunden bei 50 bis 60 °C und Elongation für 10 bis 30 Sekunden bei 72 °C. Es wurden 35 Zyklen durchgeführt (QIAGEN 2011).

2.4.5.1.1.4 Effizienzanalyse

Zur Effizienzanalyse wurde eine dekadische Verdünnungsreihe von 1:100 bis 1:1.000.000.000 angesetzt. Dazu wurde insgesamt 7-mal jeweils ein Teil der Probe entnommen, um den Faktor 10 verdünnt, zentrifugiert und für 5 Minuten stehen gelassen, bevor die nächste Verdünnungsreihe pipettiert wurde. Mittels qPCR wurden die C_T -Werte der einzelnen Verdünnungsstufen bestimmt. Die gemessenen Schwellenzykluswerte wurden logarithmisch über die Konzentration (Anzahl der Kopien pro µl) aufgetragen. Anhand der Steigung m der Regressionsgeraden der sich ergebenden Standardkurve kann die Effizienz des Primers berechnet werden. Diese beträgt $E = \text{Verdünnungsfaktor}^{-1/m} - 1$. Eine Effizienz von 100 % entspricht einer Verdopplung der Amplifikation pro Zyklus. Folglich beträgt die zugehörige ideale Steigung hier $E = 10^{-1/m} - 1 = -3,32$ (Tichopad et al. 2010). Zudem wurde eine No Template Control (NTC) als Negativkontrolle mitlaufen gelassen, die anstatt der cDNA Wasser enthielt.

2.4.5.1.4 Referenzgene

Die gemessene Genexpression unterliegt vielen Einflüssen. Um einen relativen Mengenvergleich durchführen zu können, wird eine interne Kontrolle benötigt (Gibson UE et al. 1996). Deshalb wird dieser Wert gegen sogenannte Referenzgene, die ebenfalls die qPCR durchlaufen und deren Menge quantitativ erfasst wird, normalisiert. Als Referenzgene eignen sich in einem Gewebe von Einflüssen unabhängig, konstitutiv exprimierte Gene. Die relative Expression des Zielgens als n-faches der des Referenzgens wird mit der $\Delta\Delta C_T$ -Methode wie folgt berechnet: $\Delta\Delta C_T = (C_{T,Target} - C_{T,Reference})_{TimeX} - (C_{T,Target} - C_{T,Reference})_{Time0}$ (Livak KJ et Schmittgen TD 2001). Dabei wird vor und nach der Intervention jeweils die Differenz der für die Expression des Zielgens p53 und das jeweilige Referenzgen bestimmten C_T -Werte (ΔC_T) berechnet. Der Mittelwert des Ergebnisses der jeweiligen Gruppe vor der Intervention wird als 1 normiert. Die Differenz des am Studienende gemessenen relativen Expressionsunterschieds ΔC_T und des zu Anfang bestimmten Werts entspricht der relativen Veränderung der Zielgenexpression $\Delta\Delta C_T$. Im vorliegenden Fall wurde zur Normalisierung von p53 dieses Zielgen gegen die vier Referenzgene B2M (β -Mikroglobilin), GAPDH (Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase), HPRT (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase) und RPL13 (Ribosomales Protein L13) gemessen. Aufgrund von Hinweisen aus der Literatur zur Eignung von B2M (Mahoney DJ et al. 2004, s. 4.9.2.2) und dem vergleichsweise wenig veränderten Wert für B2M in der LIA-Gruppe gegenüber deutlichen Veränderungen bei GAPDH, HPRT und RPL13 wurde dieses Referenzgen für die Bewertung der Expression von p53 gewählt.

2.4.5.2 Enzyme linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Ein ELISA dient dem Nachweis von Antigenen mittels Antikörpern in Körperflüssigkeiten, im vorliegenden Fall in einer Serumprobe.

Dazu werden entsprechende Antikörper dauerhaft an eine Platte gebunden. Darauf wird nun die Serumprobe gegeben. Ist ein Antigen in der Serumprobe vorhanden, das mit dem gebundenen Antikörper reagiert, so bilden diese einen Komplex. Dann wird die Probe gewaschen, so dass nur noch die Komplexe vorhanden sind und unspezifische Bindungen entfernt werden. Darauf wird nun ein enzymgekoppelter Zweitantikörper gegeben, der an das nachzuweisende Molekül (Antigen) bindet. Dieser aktiviert einen hinzugefügten Farbstoff durch Spaltung. Auf diese Weise kann die Enzymaktivität photometrisch erfasst werden. Diese korreliert mit der Menge an vorhandenen Komplexen (Nicolay N et al. 2016b).

2.4.5.2.1 Thiol-ELISA

Mittels ELISA wurde der Thiolspiegel im Serum kolorimetrisch nachgewiesen und photometrisch bestimmt.

Der Thiol-Status-Test, auch Sulfhydryl-Status-Test #K1800 der Firma Immundiagnostik AG ist ein photometrisches Verfahren, mit dem der gesamte Sulfhydryl-Status im Plasma quantitativ bestimmt werden kann. Die Messung erfolgte mithilfe des ELISA-Readers Multiscan FC der Firma Thermo Scientific. Für den ELISA werden Reinstwasser, Präzisionspipetten und Pipettenspitzen für den Einmalgebrauch mit variablen Volumina von 10 bis 1000 µl, eine Temperiereinheit für 37 °C und ein Mikrotiterplattenphotometer benötigt.

Die in der Probe vorhandenen freien und gebundenen Thiolgruppen reagieren mit den beiden Reaktionspuffern A und B zu einem gelblichen Farbprodukt, dessen Absorptionsmaximum bei 412 nm liegt. Daraufhin wurde die Absorption bei 405 nm gemessen. Die Quantifizierung erfolgte über den mitgeführten Kalibrator.

Zuerst wurden alle Reagenzien und Proben auf Raumtemperatur gebracht (15 bis 30 °C) und gut gemischt. Danach wurden je 20 µl der Serumproben (SAMPLE), des Kalibrators (CAL) und der Kontrollen (CTRL) als Doppelbestimmung in die entsprechenden Vertiefungen pipettiert. Anschließend wurden in jede Vertiefung 200 µl Reaktionspuffer A (REABUF A) hinzugegeben. Nun erfolgte die erste Messung der Eigenabsorption der Proben im Mikrotiterplattenphotometer bei einer Wellenlänge von 405 nm. Danach wurden zu jeder Vertiefung 20 µl Reaktionspuffer B (REABUF B) hinzugegeben. Anschließend wurde die Platte mit einer Folie abgedeckt und für 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Sofort im Anschluss an diese Zeit erfolgte eine weitere Messung der Absorption bei 405 nm im Mikrotiterplattenphotometer.

Die Differenz aus Messung 1 und 2 ist proportional zu dem Sulfhydryl-Status der Probe. Zur Auswertung werden die OD-Werte der Messung 1 von den OD-Werten der Messung 2 subtrahiert. Proben und Kontrollen werden dann mittels des Kalibrators wie folgt berechnet:

Probenkonzentration [$\mu\text{mol/l}$] = $\Delta\text{OD} \times \text{Kalibratorkonzentration } [\mu\text{mol/l}] / \Delta\text{OD Kalibrator}$
(Immundiagnostik AG 2012)

2.5 Auswertung

2.5.1 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte zunächst individuell. Jedem Probanden wurde eine Codierung, bestehend aus zwei Zahlen zugeordnet. Das ermöglichte eine anonyme Auswertung.

Die Ergebnisse der LOT-R Fragebögen wurden mithilfe einer Exceltabelle ausgewertet. Mithilfe des erstellten Programms wurden aus den eingegebenen Werten der Optimismus- und Pessimismusscores berechnet. Das Verhältnis dieser Scores wurde für die beiden Gruppen jeweils vor und nach der Intervention berechnet. Zudem wurde der bipolare Gesamtscore ermittelt.

Die Auswertung der Trainingsprotokolle erfolgte ebenfalls mithilfe von Excel. Die Daten wurden von den handschriftlichen Trainingsprotokollen in das Datenverwaltungsprogramm SPSS und anschließend tabellarisch in Excel übertragen. Anschließend wurden auch diese Daten innerhalb der Gruppen zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Teilnehmer, die an beiden Gruppen teilgenommen haben, wurden getrennt betrachtet. Die Darstellung der einzelnen Parameter erfolgte mithilfe des Excel-Programms in Form von Balkendiagrammen. Dabei wurden jeweils die Werte der Ein- und Ausgangsuntersuchung und deren Differenz, welche die im Laufe der Intervention stattgefundenen Entwicklung repräsentiert, erfasst. Auf diese Weise wurden die Ergebnisse der beiden Studienarme HIT und LIA gegenübergestellt.

In die Analyse des primären Endpunktes Thiolspiegel wurden zusätzlich die Werte einer Trainingsstudie, deren Teilnehmer ein mit dem HIT-Training vergleichbares Programm absolvierten, jedoch keine BRCA-Mutation aufweisen, mit einbezogen. Hierzu wurde auf die, im Rahmen einer durch das Bundesinnenministerium in Auftrag gegebenen Studie zum Belastungs- und Anpassungsmanagement (BAM-Studie) an der Sport- und Rehabilitationsklinik Ulm erhobenen Daten zurückgegriffen. Neben den, durch das hochintensive Training bei den in der HIT-Gruppe der BIJOU-Studie trainierenden Probanden mit BRCA-Mutation und den bei den Nicht-Mutationsträgern dieser vergleichbaren Studie beobachteten Entwicklungen wurde auch der Ausgangswert der beiden Studienkollektive verglichen. Dafür wurde der Mittelwert aller im Rahmen der BIJOU-Studie eingeschlossenen Teilnehmer, also der HIT- und der LIA-Gruppe, dem der Probanden ohne BRCA-Mutation gegenübergestellt und die Differenz angegeben.

2.5.2 Statistische Berechnungen

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnahmen und der Verteilung der Ergebnisse lag keine Gaußsche Normalverteilung der Ergebnisse vor. Dennoch wurden für alle Endpunkte zur Bewertung der Ergebnisse und deren Relevanz die Mittelwerte sowie die Standardabweichung herangezogen. Es wurde sowohl die absolute als auch die relative Veränderung über den Interventionszeitraum bestimmt.

Die Ergebnisse wurden darüber hinaus noch analytisch ausgewertet. Hierfür wurde der t-Test für Wertepaare angewendet. Dabei wurde ein 95%iges Konfidenzintervall zugrunde gelegt. Mit der 1-Stichproben-Messung wurde berechnet, ob die Entwicklung des Mittelwertes der jeweiligen Gruppe, also das Ergebnis der Ausgangsuntersuchung abzüglich dem der Eingangsuntersuchung, einen signifikanten Unterschied aufweist. Mit der 2-Stichproben-Methode wurde die Signifikanz der Entwicklung zwischen den zwei Studienarmen HIT und LIA überprüft. Zudem erfolgte ein solcher analytischer Vergleich der in der HIT-Gruppe der BIJOU-Teilnehmer und in der Trainingsstudie mit Nicht-Mutationsträgern beobachteten Veränderungen. Auch die Differenz des Ausgangswertes des Thiolstatus der im Rahmen der BIJOU-Studie eingeschlossenen Probanden mit BRCA-Mutation und der Nicht-BRCA-mutierten Probanden wurde auf diese Weise analysiert. Signifikante Veränderungen wurden mit einem Stern gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der BIJOU-Studie in Zusammenarbeit mit Natur- und Sportwissenschaftlern der Sport- und Rehabilitationsmedizin der Uniklinik Ulm sowie weiteren Doktoranden erhoben.

3.1 Psychologie: Fragebogen LOT-R

Mithilfe des Fragebogens LOT-R wurde die psychologische Verfassung der Teilnehmer analysiert. Diese stellt einen Einflussfaktor für das Risiko einer Krebserkrankung dar. In der HIT-Gruppe wurde ein minimaler Abfall des Optimismuswertes beobachtet, in der Kontrollgruppe LIA hingegen ein Anstieg. Der Pessimismuscore zeigte in der HIT-Gruppe eine Abnahme, in der LIA-Gruppe ist er ebenfalls gesunken, in letzterer war die Veränderung jedoch geringer. Das Verhältnis der beiden Scores hat sich in beiden Gruppen in Richtung Optimismus verschoben, in der LIA-Gruppe war diese Verschiebung etwas größer. Der bipolare Gesamtscore, dessen beide Pole Pessimismus und Optimismus sind, hat sich in beiden Gruppen in Richtung Optimismus verschoben. In der LIA-Gruppe war diese Veränderung deutlicher.

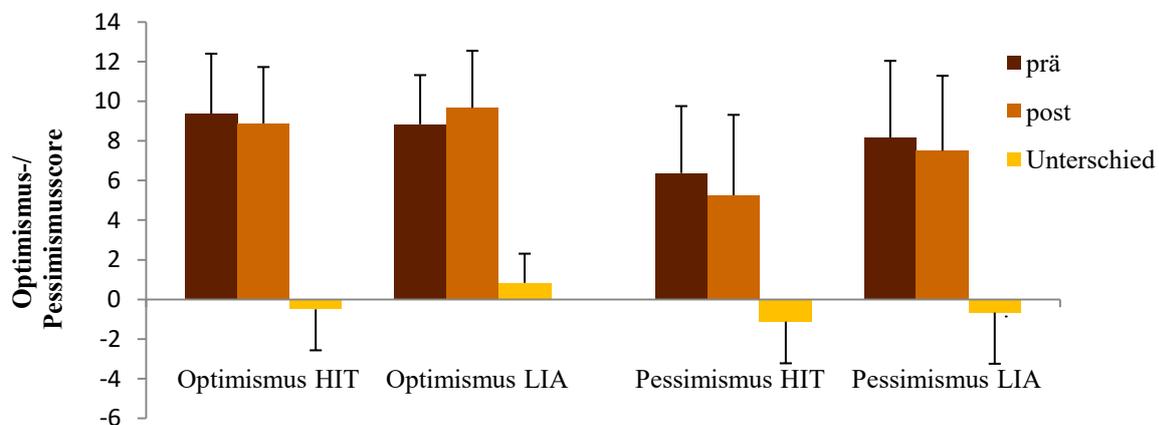


Abb. 13: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung Optimismus und Pessimismus über den Studienzeitraum für die hochintensive Trainingsgruppe HIT (n=8) und die Kontrollgruppe LIA (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016) anhand des Fragebogens LOT-R; Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, LOT-R: Life Orientation Test Revised, n: Anzahl, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

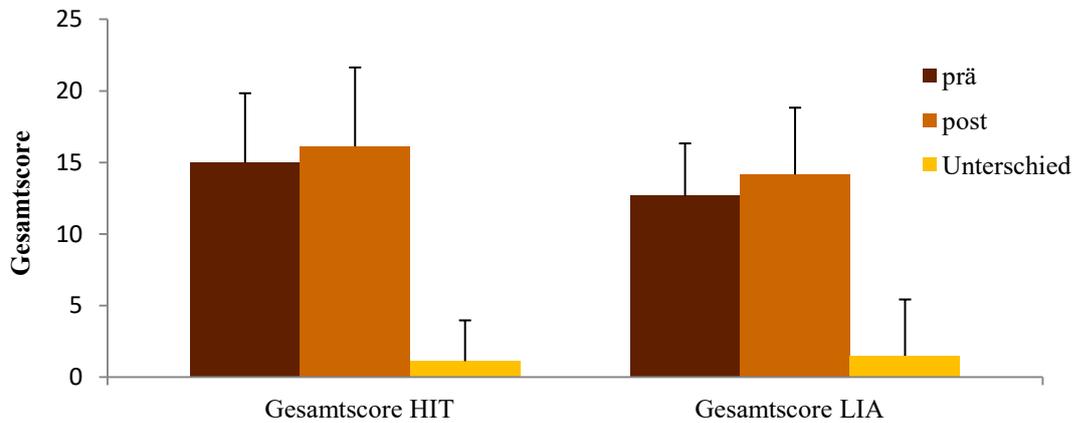


Abb. 14: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung Gesamtscore (Pole: Pessimismus (kleine Zahlen) und Optimismus (große Zahlen)) über den Studienzeitraum für die hochintensive Trainingsgruppe HIT (n=8) und die Kontrollgruppe LIA (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016) anhand des Fragebogens LOT-R; Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, LOT-R: Life Orientation Test Revised, n: Anzahl, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

In der hochintensiven Trainingsgruppe (HIT) fiel der Optimismuswert minimal von $9,38 \pm 3,02$ auf $8,88 \pm 2,85$ und damit um $0,5 \pm 2,07$. Der Pessimismuswert ist von $6,38 \pm 3,38$ auf $5,25 \pm 4,06$ und damit um $1,13 \pm 2,10$ gesunken. Das Optimismus/Pessimismus-Verhältnis ist somit von 1,47 auf 1,69 gestiegen. Das entspricht einer Steigerung um 14,67 %. Der Gesamtscore ist in der HIT-Gruppe von $15,00 \pm 4,84$ auf $16,13 \pm 5,51$ und damit um $1,13 \pm 2,85$ angestiegen.

In der Kontrollgruppe LIA wurde eine Zunahme des Optimismuswertes von $8,83 \pm 2,48$ auf $9,67 \pm 2,88$ und damit um $0,83 \pm 1,47$ beobachtet. Der Pessimismuswert ist von $8,17 \pm 3,87$ auf $7,5 \pm 3,78$ und damit um $0,67 \pm 2,58$ gefallen. Das Verhältnis von Optimismus- zu Pessimismusscores ist somit von 1,08 auf 1,29 gestiegen. Das entspricht einem Anstieg um 19,44 %. Der Gesamtscore zeigte eine Zunahme von $12,67 \pm 3,67$ auf $14,17 \pm 4,67$ und damit um $1,50 \pm 3,94$.

Alles in allem wurden lediglich kleinere Schwankungen sowohl der Pessimismus- als auch der Optimismuswerte sowie des Gesamtscores in beide Richtungen beobachtet. Diese waren heterogen über die Trainingsgruppen verteilt. Die Veränderungen der Scores sind nicht signifikant.

3.2 Sportphysiologie: Maximalkraft, Spiroergometrie (VO₂max, PIAS)

3.2.1 Spiroergometrie

Anhand der Entwicklung der Belastung, an der die individuelle anaerobe Schwelle erreicht wird (PIAS), und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) kann auf das Verhältnis zwischen aerobem und anaerobem Stoffwechsel geschlossen werden.

3.2.1.1 VO₂max

Sauerstoff ist das Substrat des aeroben Stoffwechsels. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) korreliert positiv mit der Aktivität dieser Stoffwechselwege und negativ mit dem Ausmaß hypoxischer Zustände. In der HIT-Gruppe wurde eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme beobachtet, in der LIA-Gruppe zeigte sich eine leichte Abnahme.

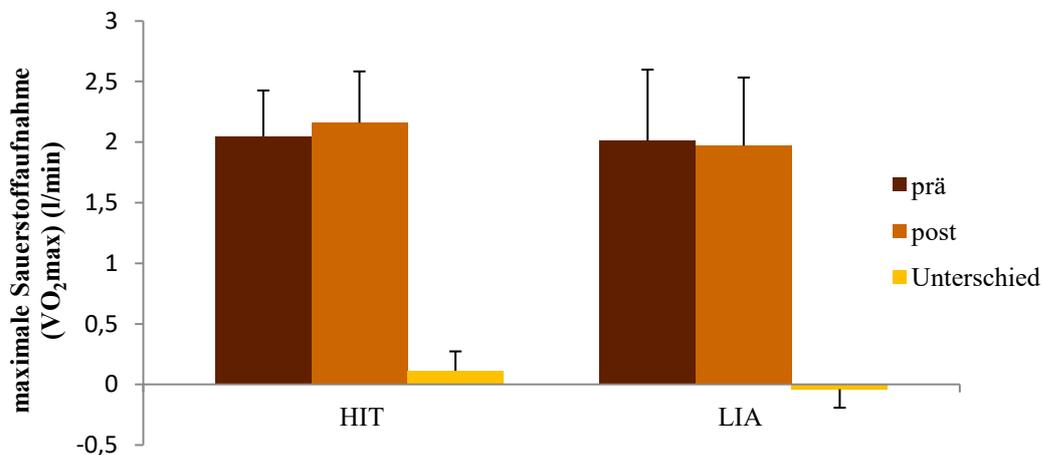


Abb. 15: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) in der HIT-Gruppe (n=10) und Kontrollgruppe LIA (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016); Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, VO₂max: maximale Sauerstoffaufnahme, l/min: Liter pro Minute, n: Anzahl, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) lag in der HIT-Gruppe vor Trainingsbeginn im Mittel bei 2,05 l/min ± 0,38 l/min und nach der Intervention bei 2,16 l/min ± 0,42 l/min. Damit steigerte sich die maximale Sauerstoffaufnahme über den Interventionszeitraum um 0,11 l/min ± 0,16 l/min. Das entspricht einem Anstieg um 5,37 %.

In der LIA-Gruppe betrug die VO₂max anfangs durchschnittlich 2,01 l/min ± 0,59 l/min. Bei Studienende wurde eine maximale Sauerstoffaufnahme von 1,97 l/min ± 0,56 l/min

erreicht. Damit verringerte sich die $VO_2\text{max}$ um $0,04 \text{ l/min} \pm 0,15 \text{ l/min}$. Das entspricht einem Abfall um 1,99 %.

Diese Veränderungen sind nicht signifikant.

3.2.1.2 PIAS

Die individuelle anaerobe Schwelle (IAS) zeigt das Hinzuschalten von anaeroben Stoffwechselwegen an. Die Belastung, an welcher diese erreicht wird (PIAS) lässt auf die Kapazität der aeroben Energieproduktion schließen. In der HIT-Gruppe wurde eine deutliche Verschiebung der Laktatkurve durch die Trainingsintervention nach rechts hin zu höheren Belastungsintensitäten beobachtet. Die Laktatschwellen wurden durchweg bei höheren Belastungen erreicht. Repräsentativ dafür wurde die Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (PIAS) bestimmt. Durch das hochintensive Training zeigte sich ein deutlicher Anstieg dieser. Der zugehörige Laktatwert lag im Mittel (bis auf eine Ausnahme) etwas niedriger. In der Kontrollgruppe, die das niedrig intensive Programm (LIA) absolvierte, wurden hier nur minimale Veränderungen beobachtet.

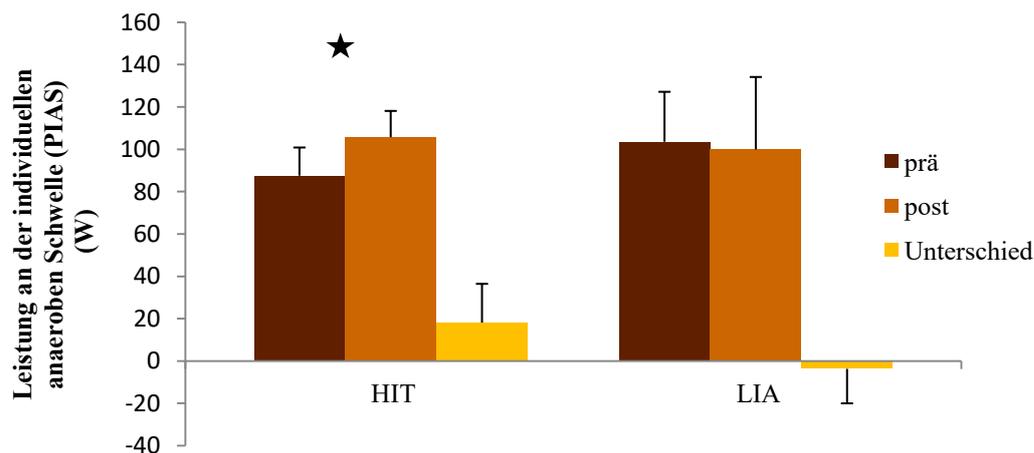


Abb. 16: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung der Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (PIAS) für HIT (n=10) und LIA (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016); Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, PIAS: Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle, *: signifikant, W: Watt, n: Anzahl, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Die Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (PIAS) bei den HIT-Probanden stieg von durchschnittlich $87,6 \text{ W} \pm 13,3 \text{ W}$ zu Beginn auf $105,8 \text{ W} \pm 12,4 \text{ W}$ am Ende der Studie an. Damit lag die Leistung an der IAS nach der Interventionsphase um $18,2 \text{ W} \pm 18,3 \text{ W}$ höher. Das entspricht einer Steigerung um 20,78 %.

In der Kontrollgruppe LIA betrug die Leistung an der IAS (PIAS) zu Beginn im Schnitt $103,6 \text{ W} \pm 23,6 \text{ W}$, bei der Abschlussuntersuchung lag sie bei $100,0 \text{ W} \pm 34,2 \text{ W}$. Damit ist sie minimal um $3,6 \text{ W} \pm 16,3 \text{ W}$ gefallen. Das entspricht einer Abnahme um $3,47 \%$.

Nur der in der HIT-Gruppe beobachtete Anstieg und der Unterschied zwischen den Veränderungen der beiden Gruppen sind signifikant.

3.2.2 Maximalkraft

Das one-repetition-maximum (1 RM) spiegelt die maximale Kraft wieder. Diese hängt von der Anzahl und Typ der kontrahierenden Muskelfasern und damit der Muskelmasse ab. Während bei den Teilnehmern der HIT-Gruppe im Maximalkrafttest an allen Geräten eine deutliche Zunahme des 1 RM durch das Training beobachtet wurde, zeigten die Kraftwerte bei den Teilnehmern des LIA-Trainings nur geringe Veränderungen. Exemplarisch wird hier die Zunahme der Maximalkraft durch das hochintensive Training an der Brustpresse (G-5) betrachtet (**Abb. 17**).

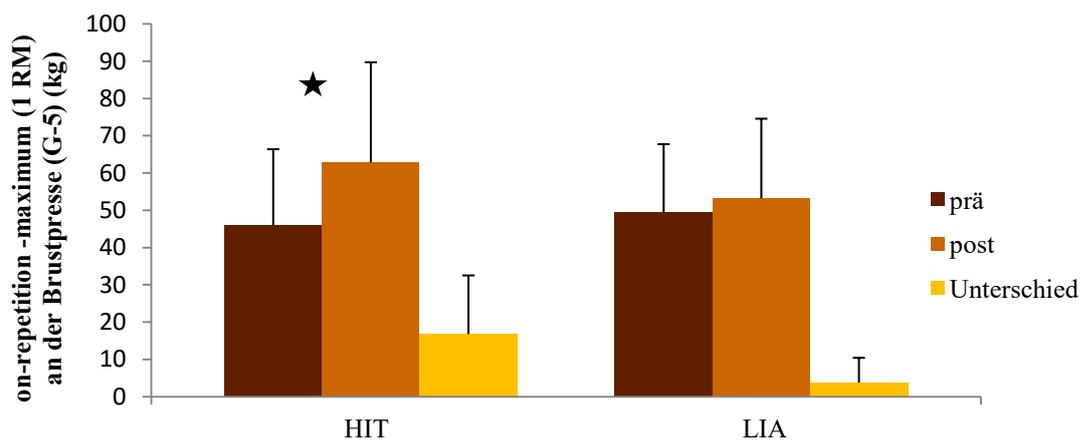


Abb. 17: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung des one-repetition-maximum (1 RM) an der Brustpresse (G-5) durch die Intervention für HIT- (n=10) und LIA-Gruppe (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016); Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, 1 RM: one-repetition-maximum, G-...: Gerät, *: signifikant, n: Anzahl, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Das one-repetition-maximum (1 RM) an der Brustpresse betrug in der HIT-Gruppe zu Beginn der Studie im Mittel $46,0 \text{ kg} \pm 20,4 \text{ kg}$. Nach Abschluss der Trainingsintervention lag das 1 RM durchschnittlich bei $62,8 \text{ kg} \pm 26,9 \text{ kg}$. Damit wurde ein Anstieg der Maximalkraft an diesem Gerät um $16,8 \text{ kg} \pm 15,7 \text{ kg}$ erzielt. Dies entspricht einer Zunahme von $36,52 \%$.

In der Kontrollgruppe LIA lag das 1 RM an der Brustpresse zu Studienbeginn durchschnittlich bei 49,4 kg ± 18,3 kg. Bei Abschluss der Studie wurde durchschnittlich ein 1 RM von 53,2 kg ± 21,4 kg erzielt. Damit steigerte sich das 1 RM um 3,8 kg ± 6,7 kg. Das entspricht einer Veränderung um 7,69 %.

Nur die Steigerung in der HIT-Gruppe ist signifikant.

3.3 Anthropometrie: allgemeine Daten, Ruheumsatz

3.3.1 Allgemeine Daten der Teilnehmer: Alter, Geschlecht, BMI, Größe, Gewicht, Trainingsbeteiligung

Zur Beschreibung des Kollektivs wurden allgemeine Daten der Studienteilnehmer erhoben (Tab. 3).

Tab. 3: Allgemeine Daten der Teilnehmer der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016), gesamt und unterteilt in HIT- und LIA-Gruppe. Anzahl der Teilnehmer, Alter (Mittelwert und Standardabweichung), Geschlecht (absolut und prozentual), Gewicht vor und nach Intervention, BMI vor und nach Intervention, Trainingsbeteiligung (letzte drei Parameter jeweils Mittelwert und Standardabweichung)

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, n: Anzahl, MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

	HIT	LIA	gesamt
Teilnehmer n (%)	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (100)
Alter in Jahren MW (STABW)	35,50 (10,48)	46,33 (5,28)	39,56 (10,22)
Geschlecht weiblich n (%)	8(80)	5 (83,33)	13 (81,25)
männlich n (%)	2 (20)	1 (16,67)	3 (18,75)
Gewicht prä in kg MW (STABW)	75,81 (14,08)	71,99 (15,95)	74,38 (14,40)
Gewicht post in kg MW (STABW)	75,32 (14,78)	73,19 (17,04)	74,52 (15,13)
BMI prä in kg/m ² MW (STABW)	26,37 (4,85)	24,67 (6,05)	25,73 (5,20)
BMI post kg/m ² MW (STABW)	26,19 (5,09)	25,08 (6,42)	25,78 (5,44)
Prozentuale Anwesenheit Training MW (STABW)	95,00 (6,65)	100 (0,00)	96,88 (5,73)

Die erhobenen anthropometrischen Daten lagen im Normbereich.

3.3.1.1 Adhärenz

Alle Probanden waren zuverlässig und engagiert. Die Trainingsbeteiligung lag in der Kontrollgruppe bei 100 % und in der Interventionsgruppe bei über 90 % (s. Tab. 3 in 3.3.1).

3.3.2 Ruheumsatz

Der Ruheumsatz spiegelt die metabolische Aktivität wider. Diese lässt auf die Zusammensetzung der verschiedenen Gewebe, des stoffwechselträgen Fettgewebes und der Muskulatur, welche einen höheren Energieverbrauch aufweist, schließen. In der HIT-Gruppe wurde durch das Training ein leichter Anstieg des Ruheumsatzes beobachtet, in der Kontrollgruppe LIA hingegen ein Abfall.

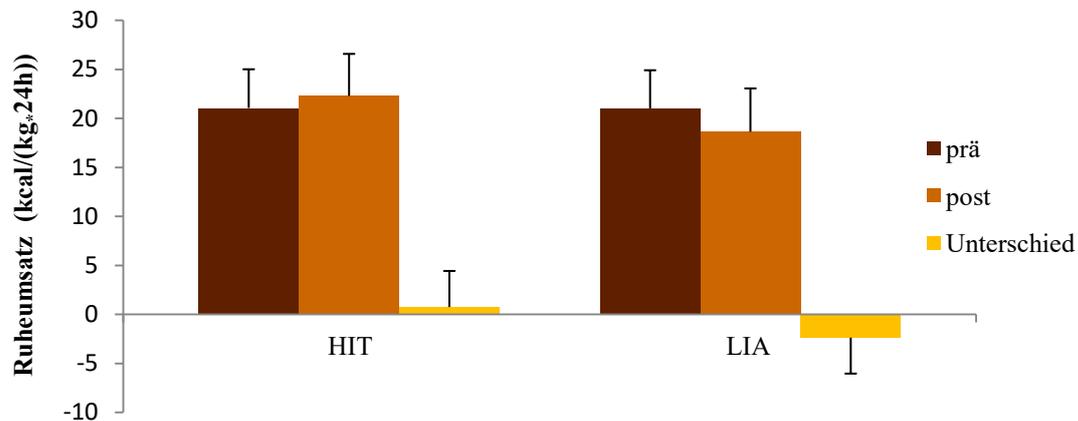


Abb. 18: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung des Ruheumsatzes in Relation zum Körpergewicht vor und nach Intervention für HIT-Gruppe (n=8) und Kontrollgruppe LIA (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016); Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, kcal/(kg*24h): Kilokalorien pro Kilogramm pro 24 Stunden, n: Anzahl, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Der Ruheumsatz lag in der hochintensiven Trainingsgruppe HIT zu Studienbeginn bei $21,53 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h}) \pm 3,93 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h})$. Nach der Interventionsphase betrug dieser durchschnittlich $22,28 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h}) \pm 4,29 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h})$. Damit steigerte sich der Ruheumsatz während des hochintensiven Trainings um $0,75 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h}) \pm 3,68 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h})$. Das entspricht einer Zunahme um 3,48 %.

In der Kontrollgruppe LIA lag der Ruheumsatz anfangs bei $21,01 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h}) \pm 3,89 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h})$. Bei Abschluss der Studie lag er bei $18,64 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h}) \pm 4,41 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h})$. Damit verringerte sich dieser Wert um $2,37 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h}) \pm 3,67 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot 24\text{h})$. Das entspricht einem Abfall um 11,28 %.

Diese Veränderungen sind nicht signifikant.

3.4 Genexpression von p53 mittels qPCR

P53 ist neben BRCA und der PARP ein zentraler Bestandteil des Tumorsuppressornetzwerks. Die auf Genebene anhand der vorhandenen Menge an mRNA bestimmte Expression dieses Tumorsuppressors korreliert mit dem Risiko für die Entstehung einer malignen Krebszelle (Vogelstein B et al. 2010).

3.4.1 Referenzgenauswahl, Normalisierung

Zur Festlegung des am ehesten geeigneten Referenzgens wurden entsprechende Untersuchungen aus der Literatur (Mahoney DJ et al. 2004, s. 4.9.2.2) herangezogen und diese in Zusammenschau mit den Ergebnissen der Normalisierungen von p53 gegen die vier Referenzgene B2M (β 2-Mikroglobulin), GAPDH (Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase), HPRT (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase) und RPL13 (Ribosomales Protein L13) in der LIA-Gruppe betrachtet. Dabei wurden in den Normalisierungen gegen GAPDH und HPRT deutliche Ab- und in der Normalisierung gegen RPL13 eine deutliche Zunahme festgestellt. In der Normalisierung gegen B2M wurde hingegen ein vergleichsweise geringer Abfall beobachtet. Aufgrund entsprechender Hinweise aus der Literatur, dass B2M sich als Referenzgen für eine solche Intervention eignet (Mahoney DJ et al. 2004, s. 4.9.2.2), welche durch die vergleichsweise geringe Veränderung in der Normalisierung gegen dieses Referenzgen in den durchgeführten Messungen bestätigt werden, wurde B2M als Referenzgen für die Bewertung der Entwicklung der Expression des Zielgens p53 gewählt.

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde der Mittelwert der berechneten Expression von p53 zu Studienbeginn in der jeweiligen Gruppe jeweils gleich 1 gesetzt.

3.4.2 Effizienzanalyse qPCR

Die in der Effizienzanalyse für die vier getesteten Referenzgene sowie das Zielgen p53 beobachteten Steigungen der Geraden und zugehörigen Effizienzen sind in **Tabelle 4** dargestellt. Dabei wurden für die unterschiedlichen Gene vergleichbare, hohe Werte beobachtet.

Tab. 4: Steigungen und Effizienzen der Effizienzanalyse für B2M, GAPDH, HPRT, RPL13 und TP53

B2M: β 2-Mikroglobulin, GAPDH: Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, HPRT: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase, RPL13: Ribosomales Protein L13, TP53: Tumorsuppressorprotein 53, auch P53: Protein 53

Gen	Steigung	Effizienz
B2M	3,411	96,41
GAPDH	3,454	94,77
HPRT	3,431	95,64
RPL13	3,745	84,94
TP53	3,619	88,93

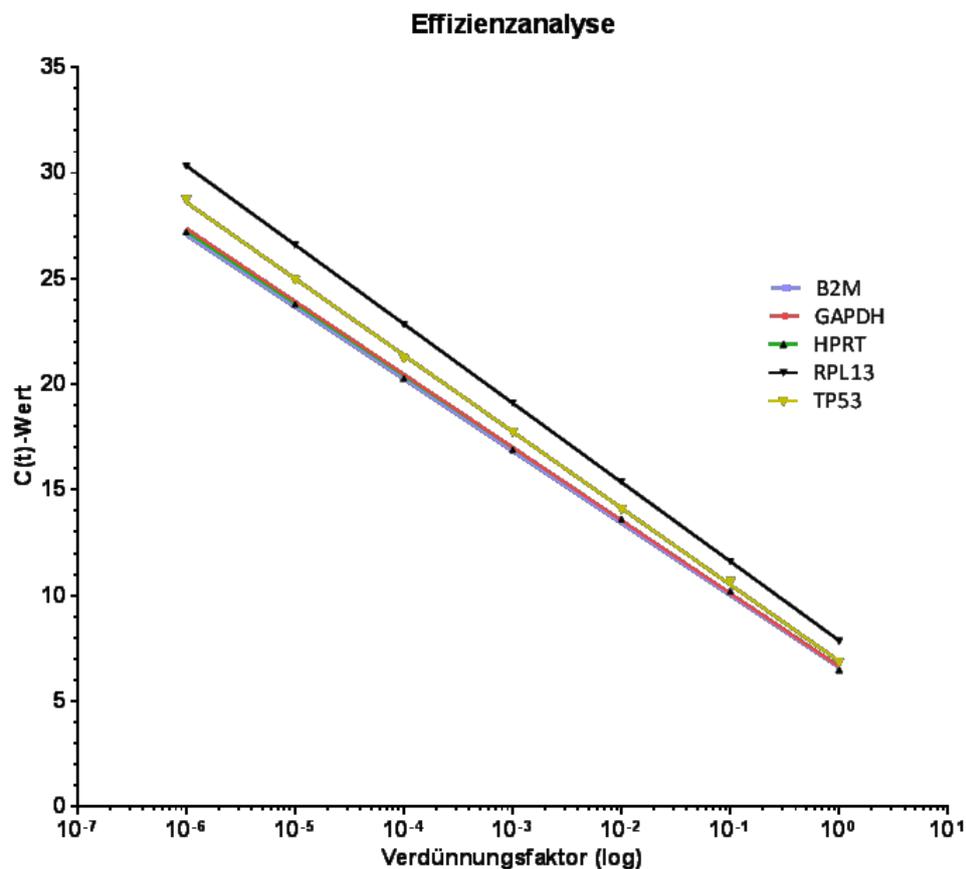


Abb. 19: Regressionsgeraden der Effizienzanalyse für B2M, GAPDH, HPRT, RPL13 und TP53

C(t): Threshold Cycle, auch C_T , B2M: β 2-Mikroglobulin, GAPDH: Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, HPRT: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase, RPL13: Ribosomales Protein L13, TP53: Tumorsuppressorprotein 53, auch P53: Protein 53, log: logarithmisch

3.4.3 Entwicklung Genexpression von p53 (p53-mRNA mittels qPCR)

Die Genexpression von p53, normalisiert gegen B2M, zeigte in der HIT-Gruppe einen Anstieg, wohingegen in der LIA-Gruppe ein Abfall festgestellt wurde (**Abb. 20**).

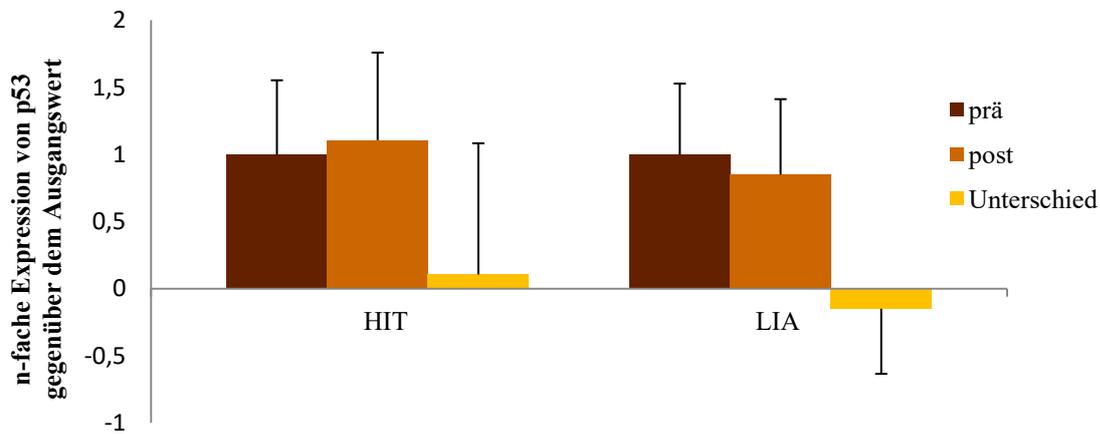


Abb. 20: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung der Genexpression von p53 (mittels qPCR) vor und nach der Intervention für HIT (n=10) und LIA (n=6) der BIJOU-Studie am Uniklinikum Ulm (2014-2016), normalisiert gegen B2M; Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, n: Anzahl, Vielfaches, $\mu\text{mol/l}$: Mikromol pro Liter, B2M: β 2-Mikroglobulin, p53: Tumorsuppressorprotein 53, qPCR: quantitative Polymerase-Kettenreaktion, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

Nach der Trainingsintervention war die Expression von p53 in der HIT-Gruppe von $1 \pm 0,55$ auf $1,11 \pm 0,65$ angestiegen. Das entspricht einer Zunahme um 11 % (Standardabweichung 0,98).

In der LIA-Gruppe änderte sich die Genexpression von p53 während des Interventionszeitraums von $1 \pm 0,53$ auf $0,85 \pm 0,56$. Damit war die Expression bei Abschluss der Studie 15 % (Standardabweichung 0,48) niedriger.

Diese Veränderungen sind nicht signifikant.

3.5 Thiolspiegel im Serum mittels ELISA

Die Thiole bekämpfen als Radikalfänger oxidativen Stress und repräsentieren die DNA-Reparaturkapazität. Anhand des im Serum bestimmten Thiolspiegel kann auf die genomische Stabilität geschlossen werden.

3.5.1 Entwicklung Thiolspiegel im Serum (mittels ELISA)

Bei den im Rahmen der BIJOU-Studie eingeschlossenen Teilnehmern mit BRCA-Mutation wurde in der HIT-Gruppe eine signifikante Zunahme des Thiolspiegels beobachtet, in der LIA-Gruppe eine Abnahme, diese war jedoch nicht signifikant. Bei den Probanden ohne

BRCA-Mutation zeigte sich eine deskriptive Zunahme. Der Anstieg des Thiolspiegels durch das hochintensive Training ist in der HIT-Gruppe, welche die BRCA-Mutationsträger der BIJOU-Studie beinhaltet, minimal größer als bei den gesunden Probanden, die ein vergleichbares Trainingsprogramm absolviert haben.

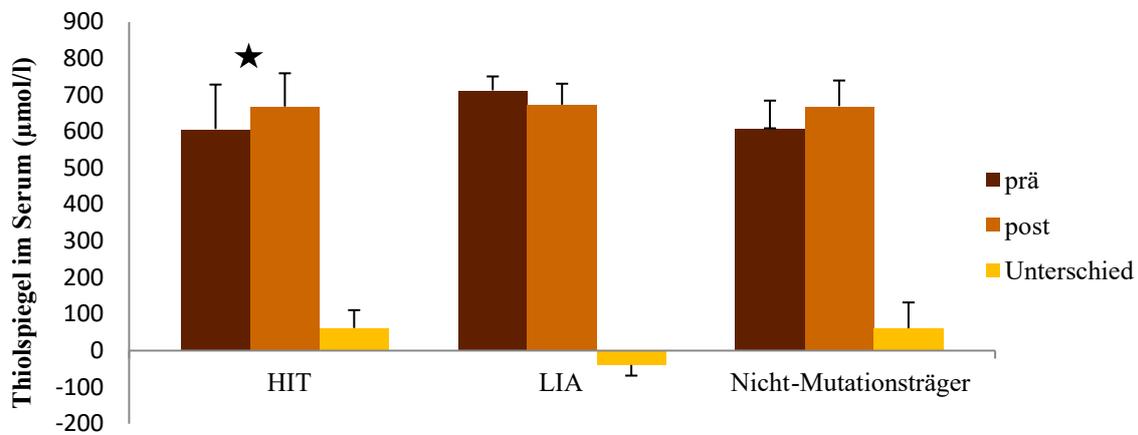


Abb. 21: Eingangswert, Ausgangswert und Entwicklung des Thiolspiegels im Serum (mittels ELISA) vor und nach der Intervention für HIT- (n=8) und LIA- (n=4) Gruppe der im Rahmen der BIJOU-Studie trainierenden BRCA-Mutationsträger am Uniklinikum Ulm sowie die vergleichbare Studie mit Nicht-Mutationsträgern (n=7) am Uniklinikum Ulm (2014-2016); Mittelwert und Standardabweichung.

HIT: high intensive training, LIA: low intensive activity, µmol/l: Mikromol pro Liter, *: signifikant, BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene, n: Anzahl, ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

3.5.1.1 Entwicklung Thiolspiegel HIT vs. LIA

In der HIT-Gruppe lag der Thiolspiegel im Serum zu Beginn der Studie bei $606,3 \mu\text{mol/l} \pm 121,8 \mu\text{mol/l}$. Nach der Intervention betrug dieser $667,9 \mu\text{mol/l} \pm 91,2 \mu\text{mol/l}$. Das entspricht einer Zunahme um $61,6 \mu\text{mol/l} \pm 49,0 \mu\text{mol/l}$, beziehungsweise 10,16 %.

In der Kontrollgruppe LIA wurde anfangs ein Serumthiolspiegel von $712,5 \mu\text{mol/l} \pm 38,0 \mu\text{mol/l}$ gemessen. Bei Abschluss der Studie lag dieser bei $673,0 \mu\text{mol/l} \pm 57,6 \mu\text{mol/l}$. Das entspricht einer Abnahme um $39,5 \mu\text{mol/l} \pm 29,3 \mu\text{mol/l}$, beziehungsweise 5,54 %.

Nur der Anstieg in der HIT-Gruppe sowie der Unterschied zwischen den Entwicklungen der beiden Gruppen sind signifikant.

3.5.1.2 Entwicklung Thiolspiegel HIT-Gruppe BRCA-Mutationsträger vs. Nicht-Mutationsträger

Bei den Probanden einer vergleichbaren Trainingsstudie mit Probanden, bei denen keine solche Mutation bekannt ist, führte das hochintensive Training ebenfalls zu einem Anstieg des Serumthiolspiegels.

In der Studie mit Nicht-Mutationsträgern lag der Serumthiolspiegel anfangs bei $608,4 \mu\text{mol/l} \pm 75,8 \mu\text{mol/l}$ und damit $2,1 \mu\text{mol}$ über dem der hochintensiv trainierenden Probanden mit BRCA-Mutation. Bei Abschluss der Studie betrug dieser Wert bei den genetisch gesunden Probanden $669,2 \mu\text{mol/l} \pm 70,1 \mu\text{mol/l}$ und lag damit um $1,3 \mu\text{mol}$ höher. Das entspricht einer Steigerung von $60,8 \mu\text{mol/l} \pm 70,8 \mu\text{mol/l}$, beziehungsweise $9,99 \%$. Im Vergleich dazu wurde bei den BRCA-mutierten Probanden ein Anstieg von $61,6 \mu\text{mol/l} \pm 49,0 \mu\text{mol/l}$, beziehungsweise $10,16 \%$ beobachtet. Diese Veränderung ist nur in der HIT-Gruppe der BRCA-Mutationsträger signifikant.

Im Vergleich mit der Trainingsintervention an Gesunden war der Anstieg bei den BRCA-mutierten Probanden der HIT-Gruppe mit $10,16 \%$ gegenüber $9,99 \%$ minimal größer. Dieser Unterschied ist rein deskriptiv.

3.5.2 Ausgangswert Thiolspiegel im Serum (mittels ELISA) BRCA-Mutationsträger (HIT + LIA) vs. Nicht-Mutationsträger

Der Ausgangswert des Thiolspiegels der im Rahmen der BIJOU-Studie eingeschlossenen Probanden mit BRCA-Mutation lag etwas höher als der bei den Nicht-Mutationsträgern zu Studienbeginn gemessene Thiolspiegel.

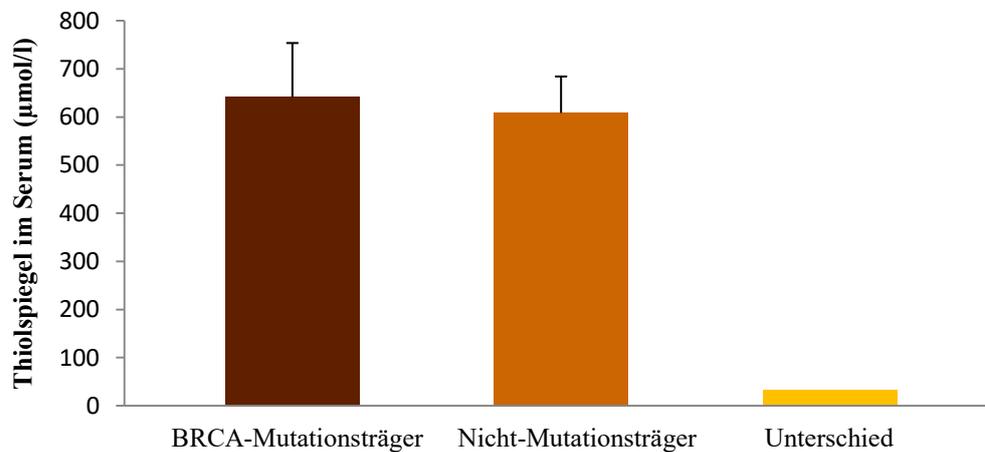


Abb. 22: Eingangswert des Thiolspiegels im Serum (mittels ELISA) vor Intervention für die im Rahmen der BIJOU-Studie trainierenden BRCA-Mutationsträger (n=12) am Uniklinikum Ulm und die vergleichbare Trainingsstudie mit Nicht-Mutationsträgern (n=7) am Uniklinikum Ulm (2014-2016) sowie der Unterschied zwischen den beiden Gruppen; Mittelwert und Standardabweichung.

BIJOU: Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem Training bei BRCA-Mutationsträgern, BRCA: Breast Cancer Associated Gene, µmol/l: Mikromol pro Liter, n: Anzahl

Bei den im Rahmen der BIJOU-Studie trainierenden Teilnehmern, die Träger einer BRCA-Mutation sind, lag der Thiolspiegel im Serum vor der Intervention im Mittel bei $641,7 \mu\text{mol/l} \pm 112,1 \mu\text{mol/l}$. Bei den Probanden der vergleichbaren Trainingsstudie, bei denen keine Mutation des BRCA-Gens bekannt ist, lag der Serumthiolspiegel vor der Intervention durchschnittlich bei $608,4 \mu\text{mol/l} \pm 75,8 \mu\text{mol/l}$. Damit lag der Ausgangswert der Probanden mit BRCA-Mutation um $33,3 \mu\text{mol/l}$ höher als bei den genetisch gesunden Teilnehmern. Das entspricht einem Unterschied von $5,19 \%$. Dieser ist nicht signifikant.

4. Diskussion

Da keine kausale Therapie zur Behandlung der BRCA-Mutation existiert, diese Mutation sehr aggressiv ist (Hinderland P 2013), mit einem hohen Lebenszeitrisiko für eine Krebserkrankung einhergeht (King MC et al. 2003) und die bisher empfohlenen präventiven Maßnahmen unzureichend sind oder mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen, besteht ein dringender Bedarf an erfolgversprechenderen Präventionsstrategien (s. 1.4). Die positiven Effekte von körperlicher Aktivität wurden bereits mehrfach beschrieben (Chang-Claude J et al. 2011; Lynch BM et al. 2011) (s. 1.5.4). Deshalb stellt das hochintensive körperliche Training (HIT) einen vielversprechenden Ansatz dar. Der protektive Effekt von körperlicher Aktivität wird auch durch die Risikofaktoren Bewegungsmangel, Lifestyle, Ernährung und BMI (im Bezug auf den Körperfettanteil) wiedergegeben.

Der randomisierte, kontrollierte, zweiarmige Studienaufbau (s. 2.2.2), die Untersuchung von Markern im sportphysiologischen Bereich sowie auf Gen- und Proteinebene und die Tatsache, dass diese den signifikanten Anstieg des Thiolspiegels (s. 3.5.1) untermauern, und der Vergleich mit Nicht-Mutationsträgern ermöglichen es, bereits anhand der 16 eingeschlossenen Teilnahmen erste Ergebnisse und Tendenzen aufzuzeigen.

Die Hypothese einer Verbesserung der psychologischen Verfassung durch das hochintensive Trainingskonzept an sich hat sich nicht bestätigt. Die erhobenen Ergebnisse auf den Gebieten der Anthropometrie und Sportphysiologie sowie auf Protein- und Genebene bestätigen hingegen die in den Hypothesen vermutete antineoplastische Entwicklung.

4.1 Psychologische Verfassung

Um die psychologische Verfassung der Teilnehmer zu erfassen, wurde der Fragebogen LOT-R (Life Orientation Test Revised) verwendet. Dabei wurde in beiden Gruppen eine Verschiebung des Verhältnisses von Optimismus- und Pessimismusscore in Richtung Optimismus beobachtet, in der LIA-Gruppe war diese Veränderung etwas größer. Der Gesamtscore verschob sich ebenfalls in beiden Gruppen in Richtung Optimismus, auch hier war die Entwicklung in der LIA-Gruppe stärker ausgeprägt. In der LIA-Gruppe waren die Entwicklungen der beiden Scores wie erwartet gegenläufig. In der HIT-Gruppe sind

paradoxerweise Optimismus- und Pessimismus-Wert gefallen, was durch die insgesamt geringe Probandenzahl erklärbar ist.

Die insgesamt optimistischere Stimmungslage der Teilnehmer beider Gruppen nach der Intervention weist auf einen positiven Einfluss der Studienteilnahme an sich auf die psychische Verfassung hin. Mögliche Gründe hierfür sind das Gefühl, etwas für die eigene Gesundheit getan zu haben, Zuwendung zu bekommen und die Gewissheit, etwas leisten zu können. Das Wissen, die Studie mitsamt der Leistungstests und Trainingseinheiten absolviert zu haben, kann zu einem Erfolgsgefühl führen.

Eine Ursache für den Abfall des Optimismusscores in der hochintensiv trainierenden Gruppe könnte darin bestehen, dass die eingeschlossenen Probanden schon von vornherein recht hohe Optimismuswerte erzielt haben. Es waren durchweg eine sehr hohe Lebensqualität und ein hervorragender Gesundheitszustand der Teilnehmer zu beobachten. Die Werte für eine mögliche Beeinträchtigung lagen stets im unauffälligen Bereich. Das kann daran liegen, dass mit einer solchen, doch belastungsintensiven Studie naturgemäß nur relativ fitte, gesunde und lebensfrohe Menschen angesprochen werden. Die Teilnehmer waren zumeist jung und wiesen aktuell keinerlei Krankheitswerte oder Beeinträchtigungen auf, da eine aktuelle Malignomtherapie oder schwerwiegende Erkrankungen, die einer regelmäßigen Trainingsteilnahme im Wege stehen, ein Ausschlusskriterium der Studie darstellen. Durch die Teilnahme an der Studie wurden die Probanden mit der Diagnose BRCA-Mutation und den Konsequenzen konfrontiert. Dieses Bewusstsein kann einer, durch das körperliche Training positiv veränderten Stimmungslage entgegenwirken. Zudem stellt das anstrengende Training an drei Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen eine, den persönlichen Freiraum stark einschränkende Verpflichtung und möglicherweise dadurch eine negativ empfundene Belastung für die Teilnehmer dar. Zudem kann die anfängliche Euphorie, die mit dem Entschluss an der Studie teilzunehmen einhergeht, im Laufe der Intervention aus den genannten Gründen einer gewissen Ernüchterung gewichen sein. Die Kontrollgruppe hingegen durchlief ein relativ angenehmes Training, welches sich eher günstiger auf das psychische Befinden der Teilnehmer auswirkt. Das könnte den Anstieg des Optimismusscores in dieser Gruppe erklären.

Damit deuten die vorliegenden Ergebnisse auf eine Verbesserung der psychischen Verfassung, die auch an der Modulation des Krebsrisikos beteiligt zu sein scheint, durch die Teilnahme an einer der beiden Interventionen hin. Da dieser Effekt wider Erwarten in der LIA-Gruppe etwas deutlicher war, kann die psychischen Einflusskomponente als Ursache für die durch die hochintensive Trainingsform selbst bedingten positiven

Entwicklungen ausgeschlossen werden. In einer vergleichbaren Studie an der Sport- und Rehabilitationsmedizin der Universität Ulm mit dem Einschlusskriterium nichtmetastasierte Brustkrebskrankung, der CAPTURE-Studie, wurde hingegen eine Verbesserung der psychischen Verfassung durch hochintensives körperliches Training im Gegensatz zur Kontrollgruppe beobachtet (Schulz SVW et al. 2017).

4.2 O₂ und Hypoxie, (an)aerobe Energieproduktion und Angiogeneseregulation

Um die Entwicklung der Kapazität der aeroben Stoffwechselwege durch das hochintensive Training zu quantifizieren, wurden die maximale Sauerstoffaufnahme als Maß für die Sauerstoffversorgung der Zellen und Laktat als Produkt der anaeroben Stoffwechselwege bestimmt.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) gibt an, wie viel Sauerstoff der Körper maximal pro Zeit verwerten kann. Der bei den Teilnehmern, die das HIT-Training durchlaufen haben, beobachtete Anstieg (s. 3.2.1.1) deutet ebenfalls auf eine erhöhte Kapazität und ein vermehrtes Ablaufen von aeroben Stoffwechselwegen in Gestalt der oxidativen Phosphorylierung hin. Dass die Zunahme hier relativ gering ist, könnte daran liegen, dass das Kapillarwachstum viel Zeit benötigt und damit der Zeitraum von 6 Wochen zu kurz ist, um hier eine deutlichere Steigerung zu erreichen. Die Verbesserung um durchschnittlich 5,37 % im Vergleich zu einem Abfall von 1,99 % in der Kontrollgruppe zeigt aber schon eine Tendenz in der Wirksamkeit des hochintensiven körperlichen Trainings (HIT). Eine weitere Ursache für den in Summe geringen Anstieg ist, dass einige Ergebnisse von der allgemeinen Tendenz abweichen. In der LIA-Gruppe wurde bei zwei Probandinnen ein Anstieg beobachtet. Eine dieser Teilnehmerinnen wies im Zuge des Cross-over in der sich anschließenden HIT-Phase dann einen Abfall auf. Zudem gab es einen weiteren Abfall in der HIT-Gruppe. Als mögliche Ursache für diese Ausreißer kommen neben unterschiedlichen Reagibilitäten auf einen bestimmten Reiz auch eine vorherige sportliche Aktivität des betreffenden Teilnehmers oder ein Abweichen von den Studienvorgaben im Sinne von zusätzlichem Training während des Interventionszeitraums in Betracht. Auch eine Erkrankung, eine Verletzung oder die Tagesverfassung können die Leistung beeinflussen.

Laktat spiegelt direkt die Stoffwechsellage wider und ist damit kurzfristig ein sehr sensitiver Marker. Die Verschiebung der Laktatleistungskurve durch das hochintensive Training nach rechts zeigt eine Zunahme des aeroben Stoffwechsels an. Repräsentativ für die Laktatkurve wurde die Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle betrachtet,

diese war nach der hochintensiven Trainingsphase im Mittel signifikant angestiegen. Das bedeutet, dass dieser Punkt, ab dem die oxidative Energieproduktion sukzessive durch anaerobe Stoffwechselwege abgelöst wird und folglich das im Rahmen letzterer produzierte Laktat sprunghaft ansteigt, nun erst bei einer höheren Belastung erreicht wird (s. 3.2.1.2). Übersteigt die Produktion von Laktat den Abbau, kommt es zur Akkumulation.

Laktat wird in ein Laktation und ein H^+ -Ion gespalten. Letzteres hemmt die Kraftproduktion und die Glykolyse und führt so zur Ermüdung. Deshalb dient Laktat als Indikator für die Leistungsfähigkeit. Durch Training kann die Abpufferung der sauren H^+ -Ionen gesteigert werden, das erklärt die beobachtete Verbesserung. Das Laktation hingegen kann zur Energiegewinnung verwendet werden (Napolski N 2016). Der Laktatabbau sowie die Nutzung von Laktat zur weiteren Energiegewinnung können trainiert werden (Coy JF et May T 2016). Da dieser Vorgang, bestehend aus Freisetzung, Transport zur Leber und dort Abbau durch die LDH, sehr komplex ist, erscheint dies bei einer Trainingszeit von 6 Wochen unwahrscheinlich als primäre Ursache für die beobachtete starke Verbesserung. Eine weitere trainingsbedingte Ursache für die Verschiebung der Laktatschwellen, insbesondere der individuellen anaeroben Schwelle (IAS), in einen höheren Leistungsbereich ist eine vermehrt aerobe Energieproduktion. Durch den Anstieg der oxidativen Kapazität, welcher unter anderem auf einer Zunahme der Mitochondriendichte, der Kapillarisation und der Expression der Enzyme der Atmungskette beruht, kommt es erst bei höheren Belastungen zu einem Umschalten auf anaerobe Stoffwechselwege und somit zur Anhäufung von Laktat. Das führt zu dem, im Vergleich zur Eingangsuntersuchung niedrigeren Laktatspiegel bei ansonsten vergleichbarer muskulärer Arbeit des betreffenden Studien-Probanden (<http://www.mesics.de/fileadmin/user/literature/Laktatdiagnostik/Laktatdiagnostik.pdf>).

Durch diese trainingsbedingte Zunahme des aeroben Stoffwechsels wird der Entstehung von Hypoxie entgegengewirkt. Da hypoxische Zustände auf vielfältige Weise die Entstehung einer Krebszelle triggern würden und BRCA1 an der Regulation dieser Bedingungen entscheidend beteiligt ist, ist diese Entwicklung bei einer Funktionsminderung von BRCA1 umso bedeutsamer.

BRCA1 bekämpft hypoxische Zustände, indem es den durch Hypoxie induzierten Faktor HIF-1 α bindet, stabilisiert und dessen Zielgen VEGF aktiviert (Kang HJ et al. 2006; Kawai H et al. 2002). Als Reaktion auf Hypoxie wird BRCA1 zusammen mit HIF-1 α zum VEGF-Promotor rekrutiert. Dieser Faktor fördert die Vaskularisierung und damit die Sauerstoffzufuhr, so wird hypoxischen Zuständen entgegengewirkt. Im Folgenden wirkt BRCA1 einem reaktiven Überschießen der Gefäßneubildung entgegen. Es verhindert die

für Malignome typische, übermäßige Angiogenese, indem es die Konzentration von VEGF im physiologischen Bereich hält. Dies geschieht beispielsweise durch Interaktion mit dem proteasomalen Abbau (Kang HJ et al. 2006).

Zudem inhibiert BRCA1 die Östrogen-induzierte VEGF-Expression. Dazu interagiert dieser Tumorsuppressor mit dem ER α und blockiert so die, für die Aktivierung der VEGF-Expression und -Sekretion zuständige Domäne dieses Rezeptors. Folglich kommt es in Anwesenheit dieses Tumorsuppressors zu einer signifikanten dosisabhängigen Inhibition der über den ER α induzierten VEGF-Gentranskription und -Proteinsekretion. Die Beobachtung, dass eine Überexpression von Wildtyp-BRCA1 die VEGF-Sekretion in Brustkrebszellen signifikant reduziert, unterstreicht diesen Effekt. Es wurde bereits für drei der krebsassoziierten, familiären Mutationen von BRCA1 ein Wegfall der Bindung des ER α beschrieben. Dadurch kann das mutierte BRCA1 die Aktivierung des VEGF-Promotors und die Sekretion des VEGF-Proteins nicht unterdrücken. Das lässt schließen, dass Mutationen von BRCA1 innerhalb der mit dem ER α interagierenden Domäne die Tumorgenese fördern. Diesem Vorgang liegen die hormonelle Regulation der Proliferation der Brustkrebszellen (s. 4.4) sowie eine gestörte VEGF-Funktion zugrunde. Diese kann zu Krebswachstum und Angiogenese führen (Kawai H et al. 2002).

Bei einem Ausfall der BRCA1-Funktion kommt es zu einer verminderten Halbwertszeit und Akkumulation von HIF-1 α in hypoxischen Zellen. Dadurch sinkt die VEGF-Sekretion. Im Serum von Brustkrebspatienten mit einer BRCA-Mutation wurden dementsprechend signifikant niedrigere Spiegel an VEGF gemessen als bei anderen Patienten. Die resultierende Hypoxie führt bei Fehlen der Regulation von HIF-1 α durch BRCA1 zur Akkumulation von VEGF. Diese unphysiologisch hohen Konzentrationen an VEGF bedingen eine gesteigerte, abnorme Angiogenese. Sie fördern die Entstehung der, aufgrund ihres schnellen Wachstums für Tumore typischen, zentralen und fragilen Gefäße und damit hypoxische Bedingungen und die Entstehung eines aggressiven malignen Tumors (Kang HJ et al. 2006). In Tumoren von BRCA-Mutationsträgern wurde dagegen eine signifikant höhere Expression der Angiogenesefaktoren VEGF, HIF-1 α und MVD beobachtet (Saponaro C et al. 2013). Dieser Fehlregulation wird durch die beobachtete trainingsbedingte Stärkung der aeroben Stoffwechselwege entgegengewirkt.

Diese zentrale Rolle der Angiogenese für die Tumorgenese und deren Regulation durch BRCA1 zeigen die Relevanz dieses Tumorsuppressors für die Verhinderung einer Krebserkrankung. In der, insbesondere bei einer BRCA-Mutation vorliegenden, Fehlverteilung der Angiogenesefaktoren besteht aber auch ein therapeutischer Angriffspunkt (Saponaro C et al. 2013). Eine Inhibition der Angiogenese, beispielsweise

durch Angiostatin und Endostatin führt zu verminderter Tumorgenese beziehungsweise Regression von Tumoren (Kang HJ et al. 2006). Die, durch das hochintensive Training beobachtete Zunahme des aeroben Metabolismus geht mit einer Abnahme hypoxischer Zustände einher. Das führt zu physiologischen VEGF-Konzentrationen und folglich einer stabilen, geregelten Angiogenese. Somit sinkt der Bedarf an BRCA1. Auf diesem Weg kann insbesondere bei dem Kollektiv der BRCA-Mutationsträger das Krebsrisiko gesenkt werden.

Auch das trainingsbedingte Wachstum stabiler Kapillaren führt zur Abnahme hypoxischer Zustände. Diese würden die Expression eines alternativen p53, das nicht die eigentlichen Funktionen dieses Tumorsuppressors besitzt, bedingen (s. 4.9.2.1) (Kremer H 2006). Da sich die Aufgaben von p53 und BRCA überschneiden, ist dessen Funktion bei einer Aktivitätsminderung von BRCA besonders wichtig für die Verhinderung der Tumorgenese (s. 4.9.1, 4.9.3.1).

Außerdem sinkt durch die Umstellung der Energieproduktion auf vornehmlich aerobe Wege die Produktion von Glucose und Nukleinsäuren, welche direkt zur Zellteilung verwendet werden können. Dadurch wird die, für die Entstehung eines Tumors essentielle, Proliferation gehemmt (s. 4.3). Da BRCA1 durch Aktivierung von CDKIs wie GADD45 und p21 die Zellteilung bremst (Vogelstein B et al. 2010), ist diese bei einer Inaktivität von BRCA1 gesteigert, was zu dem erhöhten Risiko für eine Krebserkrankung beiträgt. Daher ist diese Abnahme der genannten Metabolite für die Prävention eines Malignoms bei Vorliegen einer BRCA-Mutation besonders bedeutsam.

Zudem gehen die vermehrt beschrittenen aeroben Stoffwechselwege im Vergleich zu den anaeroben mit einer geringeren Produktion der schädigenden ROS einher. Da BRCA an deren Entgiftung sowie der Beseitigung der durch diese verursachten Schäden maßgeblich beteiligt ist, sind diese Schutzmechanismen bei Vorliegen einer BRCA-Mutation geschwächt. Folglich geht diese Entwicklung insbesondere bei diesem Kollektiv mit einem verminderten Krebsrisiko einher (s. 4.6).

4.3 Glucose und IGFR-1

Die festgestellte Zunahme der aeroben Stoffwechselwege bedeutet eine Zunahme der oxidativen Phosphorylierung im Verhältnis zur anaeroben Glykolyse. Da die oxidative Phosphorylierung, auch Atmungskette genannt, in den Mitochondrien abläuft, die anaerobe Glykolyse hingegen im Zytoplasma der Zelle lokalisiert ist, manifestiert sich diese

Verschiebung auch in der Zusammensetzung der Gewebe. Die Zunahme der mitochondrienreichen Muskulatur, welche vermehrt aeroben Stoffwechsel betreibt, zulasten des stoffwechselträgerten Fettgewebes wurde durch die signifikante Steigerung des 1 RM im Maximalkrafttest (s. 3.2.2) und die Zunahme des Ruheumsatzes (s. 3.3.2) bestätigt. Der im Mittel nur geringe Anstieg des Ruheumsatzes lässt sich durch den, von der Tendenz der übrigen HIT-Probanden abweichenden, deutlichen Abfall bei einem sowie nahezu unveränderten Werten bei zwei weiteren Probanden der HIT-Gruppe erklären. Die insgesamt geringe Veränderung des Ruheumsatzes kann dadurch begründet werden, dass der Aufbau von Muskulatur ein eher langfristiger Prozess und der Interventionszeitraum von 6 Wochen relativ kurz ist. Der Anstieg um durchschnittlich 3,48 % bei einem Abfall von 11,28 % in der Kontrollgruppe zeigt aber schon eine Tendenz der Auswirkung des hochintensiven körperlichen Trainings. Durch den trainingsbedingten Muskelaufbau stehen mehr Muskelfasern zur Verfügung. Da mehr Fasern kontrahieren, ist die resultierende Kraft höher. Da die vermehrt vorhandenen Muskelzellen metabolisch aktiver sind als Fettzellen, ist der Energiebedarf angestiegen.

Das vermehrte Umschalten von anaerober Glykolyse auf oxidative Phosphorylierung wird durch das erniedrigte, stabile Redoxpotential ermöglicht, welches die Durchlässigkeit der mitochondrialen Membran, also die Öffnung der Permeability Transition (PT)-Schleusen steuert. Über diese kommuniziert das Mitochondrium durch den Austausch von Mediatoren mit der restlichen Zelle (Kremer H 2006). Neben der Beeinflussung des Redoxpotentials durch das zelluläre Milieu, beispielsweise durch proinflammatorisches Fettgewebe oder Zytokine, trägt auch das vermehrte Angebot an Sauerstoff (s. 3.2.1.1), welcher das Substrat für die oxidative Phosphorylierung darstellt, zu dieser Entwicklung bei.

Die Abnahme der anaeroben Glykolyse resultiert in einer Abnahme der freien Glucose im Serum. Dies wirkt der Entstehung einer Krebszelle entgegen, da die im Blut befindliche Glucose in die Zellen aufgenommen wird und dort als Substrat des Pentose-Phosphat-Wegs unmittelbar der Synthese von Nukleinsäuren und somit dem für Tumorzellen pathognomonischen gesteigerten Wachstum dient. Damit sinkt auch die überschüssige, nicht unmittelbar für die Energieproduktion benötigte Glucose, die zum Aufbau von Lipiden verwendet wird, welche dann intrazellulär gespeichert werden. Auf diese Weise wird die Verfettung, welche ebenfalls eine Ursache für Schäden darstellt und bei einem Ausfall von BRCA1 besonders ausgeprägt ist, vermieden (s. 4.4).

Der Glucosestoffwechsel ist bei einer Inaktivität von BRCA1 beeinträchtigt, da dieses Enzym mit diesen Signalwegen interferiert. Bei einem Defekt von BRCA1 ist die

insulinvermittelte Aufnahme der Glucose in die Zellen gestört (Jackson KC et al. 2014). BRCA1 interagiert mit dem Insulin-like-growth-factor-Rezeptor 1 (Neuhausen SL et al. 2009) und trägt so zu diesem Vorgang bei. Eine weitere Funktion von BRCA1 ist die Hemmung der ACC durch Stabilisierung dieses Enzyms im phosphorylierten, inaktiven Zustand. Die ACC steuert die Aufnahme der Fettsäuren über das Transportprotein CPT-1 und ist das Schlüsselenzym der intrazellulären Lipogenese (Jackson KC et al. 2014). Dadurch kommt es bei BRCA-Mutationsträgern vermehrt zur Synthese und intrazellulären Speicherung neutraler Lipide, dies führt zur Verfettung der Muskulatur (Jackson KC et al. 2014). Die Abnahme von freier Glucose und Fettgewebe durch das hochintensive körperliche Training wirkt diesen proneoplastischen Veränderungen und damit insbesondere bei Vorliegen einer BRCA-Mutation einer Krebserkrankung entgegen. Da die Aktivität dieser Signalwege aufgrund des Wegfalls des Substrats heruntergefahren wird, wiegt der Wegfall der Hemmung durch BRCA weniger schwer.

Die gesunkene Serumglucose verhindert eine Abnahme des schon durch den Ausfall von BRCA verminderten Insulinsignalings und damit die Entstehung eines Diabetes. Diese Erkrankung würde über einen Anstieg der freien Glucose ebenfalls zur Krebsentstehung beitragen. Darüber hinaus wird durch die Abnahme der Glucose die Schädigung körpereigener Moleküle durch Ablagerungen und Glykosylierung verringert.

Da Glucose proinflammatorisch wirkt, führt der erniedrigte Spiegel im Blut zu einer Abnahme der Entzündung und folglich einer verminderten Produktion der schädigenden ROS. Dadurch nehmen die Schädigungen, welche die Entstehung einer Krebszelle bedingen können, ab. Dies ist bei einem Ausfall der Verhinderung dieser Schäden durch Entgiftung der ROS und der Reparatur dieser durch BRCA besonders wichtig um das Krebsrisiko zu senken (s. 4.6).

4.4 Hormone: Östrogene und ER α , Fettgewebe und Adipokine

Die beschriebene Veränderung der Körperkonstitution ist Ursache für viele positive Effekte. Neben dem Abbau von Fettgewebe zugunsten von Muskulatur verschiebt sich auch das Verhältnis von weißem, stoffwechselträgern zum braunen Fettgewebe. Das wirkt sich über die Hormonproduktion positiv auf das Krebsrisiko aus.

Durch das Training erfolgte ein Aufbau von Muskulatur (s. 4.3), während Größe und Gewicht der Teilnehmer nahezu konstant blieben (s. **Tab. 3** in 3.3.1, S. 54). Da dieses Gewebe eine höhere Dichte als Fettgewebe aufweist, bedeutet das nicht nur eine

Umwandlung von Fett- in Muskelgewebe, sondern insgesamt auch einen Abbau von Fettgewebe. Die Probanden waren zuvor nicht adipös, somit war eine Gewichtsreduktion kein angestrebter Endpunkt, sondern vielmehr eine Reduktion des Fettgewebes und ein Aufbau der Muskulatur. Deshalb wurden sie angehalten, sich während des Studienverlaufs wie gewohnt zu ernähren. Der angestiegene Ruheumsatz (s. 3.3.2) wirkt ebenfalls einem Aufbau von Fettgewebe entgegen und somit im Hinblick auf eine Krebserkrankung protektiv.

Da Fettgewebe durch die Abgabe von Hormonen proneoplastisch wirkt, geht die trainingsbedingte Reduktion dieses Gewebes mit einem verminderten Krebsrisiko einher.

Durch die Abnahme des Fettgewebes sinken auch die von diesem produzierten Östrogene. Diese wirken insbesondere bei einer inaktivierenden Mutation von BRCA1 wachstumsfördernd und somit proneoplastisch. Östrogene binden an zwei verschiedene Rezeptoren, den ER α und den ER β . BRCA1 hemmt den Signalweg des ER α , welcher eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Wachstum von Brustkrebs einnimmt (Fagan DH et al. 2008), da er die Proliferation vermittelt. Der Signalweg von ER β ist unabhängig von BRCA und fördert die Differenzierung. Folglich verschiebt sich bei einem Ausfall von BRCA1 das Verhältnis von Proliferation und Differenzierung. Eine solche Zunahme der Zellteilung auf Kosten der Reifung ist ein erster Schritt zur Entstehung einer malignen Krebszelle. Zudem steuert der ER α östrogenabhängig mittels VEGF die Angiogenese (Kawai H et al. 2002). Übermäßiges Gefäßwachstum zählt ebenfalls zu den Eigenschaften einer Krebszelle (Kumar V et al. 2013) (s. 4.2). BRCA1 unterdrückt auch östrogeninduzierte Gene wie beispielsweise den Insulin-like-growth-factor-Rezeptor 1 (Xu J et al. 2005), welcher in Krebszellen exprimiert und aktiviert wird (Pollak M 2008; Riedemann J et Macaulay VM 2006; Law JH et al. 2008) und bremst so die proneoplastischen Wirkungen der Östrogene. Deshalb wirkt die Reduktion der Östrogene durch Abbau des Fettgewebes insbesondere bei einem Ausfall von BRCA1 präventiv gegenüber einer Krebserkrankung.

Das abgebaute Fettgewebe sezerniert neben Östrogenen auch Adipokine. Diese beiden Hormongruppen wirken proinflammatorisch. Da Entzündung immer mit Produktion von ROS und Schädigung von körpereigenem Gewebe einhergeht, wirkt dies der Entstehung von Krebs entgegen. Das Absinken des Entzündungsmarkers CRP unter die kritische Schwelle von 3 mg/l durch die Intervention in der HIT-Gruppe (Otto S et al. 2016a, Otto S et al. 2016b) bestätigt diese Entwicklung. Dadurch sinkt auch das Risiko für einen Herzinfarkt, welcher der Haupttodesursache kardiovaskuläre Erkrankung angehört. Da die akute Reaktion durch Wegfall der Unterstützung durch BRCA1 geschwächt ist, geht diese

vermehrt in die chronische Inflammation über (s. 4.5). Die damit verbundene, langfristige, erhöhte Produktion von Radikalen ist bei dem vorliegenden Kollektiv besonders problematisch. Aufgrund der verminderten Aktivität von BRCA ist dessen Schutzfunktion gegenüber diesen Substanzen, die Entgiftung sowie die Erkennung und Beseitigung der durch diese verursachten Schäden, welche die Entstehung einer Krebszelle triggern, beeinträchtigt (s. 4.5-4.6). Daher ist die Begrenzung der Entzündungsreaktion bei Fehlen dieser schützenden Funktionen von BRCA umso wichtiger.

Nicht nur Fettgewebe, auch das Muskelgewebe ist endokrin, parakrin und autokrin aktiv. Durch das hochintensive körperliche Training hat nicht nur die Muskulatur als Quelle von Botenstoffen zugenommen, deren Produktion wird zudem kontraktionsabhängig aktiviert. Das führt zu einem Anstieg der von diesem Gewebe produzierten Myokine, welche das Tumorzellwachstum beeinflussen können (Pedersen BK et Febbraio MA 2012). Diese Mediatoren sind eine Untergruppe der Zytokine. Ein Vertreter ist IL-6, dieses vermittelt Muskelhypertrophie und Myogenese, die Fettoxidation im Muskel sowie die belastungsabhängige Glucosefreisetzung in der Leber (Lehmann M 2014). Folglich fördert die gestiegene Produktion der Myokine den Aufbau von Muskulatur und die Verwertung von Glucose und Fettsäuren. Damit wird die schädigende Wirkung dieser Substrate unterbunden. Diese ist aufgrund der hemmenden Interaktion von BRCA1 mit den entsprechenden Stoffwechselwegen bei einer Inaktivität dieses Enzyms besonders ausgeprägt (s. 4.3). Deshalb wirkt sich diese Entwicklung insbesondere bei BRCA-Mutationsträgern günstig auf das Risiko einer Krebserkrankung aus.

Ein hoher BMI im Sinne eines hohen Körperfettanteils wurde im Zuge des metabolischen Syndroms schon als Risikofaktor für die Tumorgenese beschrieben (s. 1.5.2.3; Reynolds P et al. 2004). Zudem wurde bei BRCA-Mutationsträgern bereits eine Studie mit Östrogenhemmern durchgeführt, um das Krebsrisiko zu senken (s. 1.5.3.; Hinderland P 2013). Auch die prophylaktische Entfernung der östrogenproduzierenden Gewebe, insbesondere der Ovarien (s. 1.5.3; Buschek N 2016), zielt darauf ab. Das unterstreicht den protektiven Effekt der Reduktion des Fettgewebes und der resultierenden Senkung des Östrogenspiegels im Rahmen der Krebsprävention.

4.5 Immunantwort: Zytokine Typ1 und 2, Myokine, IFN γ und Jak/STAT-Pathway

Körperliche Aktivität wirkt protektiv, indem sie zur Aktivierung und Modulation des Immunsystems beiträgt. Die beobachtete Veränderung der Körperzusammensetzung wirkt

sich positiv auf die Zytokinproduktion aus. Da die, aufgrund des trainingsbedingten Aufbaus und der Aktivierung der Muskulatur vermehrt produzierten Myokine (s. 4.4) Bestandteil der akuten Immunantwort vom Typ 1 sind, wird diese antineoplastische Reaktion gestärkt.

Sport aktiviert über betaadrenerge Signalwege die Produktion von Epinephrin, welches über das Myokin IL-6 zur Mobilisation und Umverteilung von NK-Zellen führt (Pedersen L et al. 2016). Diese so aktivierten Fresszellen spielen als Bestandteil des angeborenen Immunsystems und damit der Immunreaktion vom Typ 1 eine entscheidende Rolle in der Abwehr der kernhaltigen, MHCII-präsentierenden Tumorzellen. Zudem sind NK-Zellen in der Lage, Tumorzellen zu vernichten. Ihre Aktivität korreliert negativ mit dem Risiko einer Krebserkrankung und positiv mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. In der Therapie der malignen Erkrankungen Multiples Myelom und AML wurde der Nutzen einer allogenen Transfusion dieser Zellen bereits nachgewiesen (Bigley AB et Simpson RJ 2015). Neben der Proliferation, Reifung und Aktivierung von NK-Zellen mittels Myokinen stärkt Sport das Immunsystem auch indirekt. Durch die gestiegene Vaskularisation und Perfusion, die Verminderung hypoxischer Zustände (s. 4.2), sowie die Erhöhung der Körpertemperatur werden Bedingungen geschaffen, welche die Aktivität der NK-Zellen fördern (Idorn M et Hojman P 2016). Da bei einer inaktivierenden Mutation von BRCA die Reparatur beschädigter Zellen und die Einleitung des Zelltods beeinträchtigt sind (Yi YW et al. 2014), ist die Beseitigung dieser potentiellen Krebszellen durch die verstärkte Aktivität der NK-Zellen umso wichtiger.

Die veränderte Zytokinproduktion resultiert in einem veränderten Verhältnis der beiden Hauptgruppen dieser Mediatoren, welche gegensätzliche Wirkprofile besitzen. Die vermehrt produzierten Zytokine vom Typ 1 werden der akuten, schnellen und zeitlich begrenzten, unspezifischen Immunreaktion vom Typ 1 zugeordnet. Diesen stehen die Typ 2 Zytokine gegenüber, welche die chronische, proneoplastisch wirkende Reaktion steuern. Da die gestärkte Immunreaktion vom Typ 1 auf eine schnelle Beseitigung der Noxe abzielt, sind diese Reaktion und die mit ihr verbundene Entzündung und Gewebsschädigung zeitlich begrenzt. Dementsprechend ist die inflammatorische Aktivität, repräsentiert durch den Entzündungsmarker CRP, gesunken (Otto S et al. 2016a, Otto S et al. 2016b). Dadurch wird die zelleigene Schädigung durch die langfristige Inflammationsreaktion, beispielsweise durch die Produktion von ROS, limitiert. Dies ist bei einer, durch eine BRCA-Mutation bedingte, Beeinträchtigung der Beseitigung dieser Radikale und der durch diese verursachten Schäden (Yi YW et al. 2014) besonders effektiv um einer Krebserkrankung vorzubeugen (s. 4.6).

Die Zunahme der Zytokine vom Typ 1 gegenüber denen vom Typ 2 resultiert in einem verringerten Redoxpotential, welches das Umschalten von der anaeroben Glykolyse auf die oxidative Phosphorylierung ermöglicht. Durch die daraus resultierende Abnahme von Hypoxie und Glucose werden Bedingungen geschaffen, welche der Entstehung einer Krebserkrankung entgegenwirken (s. 4.2-4.3). Indem die Überhandnahme der Zytokine vom Typ 2 vermieden wird, werden die Unterdrückung der antineoplastischen Funktionen derer vom Typ 1 und die aus dieser Suppression resultierenden Veränderungen, welche sich als TypII Dyssymbiose (auch Entdifferenzierung genannt) zusammenfassen lassen, verhindert. Damit werden die mit dieser Fehlregulation assoziierten Eigenschaften einer Krebszelle umgangen. Es kommt nicht zu einer gesteigerten Proliferation sowie der dadurch bedingten Abnahme der Differenzierung und Anhäufung von Mutationen, welche einen ersten Schritt zur malignen Entartung einer Zelle darstellen würden (Kremer H 2006). Bei einem Wegfall der Hemmung des Wachstums durch BRCA1 über Aktivierung der CDKIs (Yi YW et al. 2014) ist diese Entwicklung umso bedeutsamer.

Aufgrund der Interaktion von BRCA1 mit den Signalwegen der Typ 1 Zytokine $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ und $IL-1\beta$ ist die akute Immunreaktion bei dem betrachteten Kollektiv geschwächt. Viele $IFN\gamma$ -responsive Gene werden über BRCA1 hochreguliert (Andrews HN et al. 2002), beispielsweise der IF regulator factor (IFR7) als Antwort auf virale Infektionen. Zudem induziert BRCA1 als Antwort auf $IFN\gamma$ durch Interaktion mit dem Signaltransducer und activator of transkription (STAT1) p21 (Ouchi T et al. 2000). BRCA1 bindet die p65/RelA Untereinheit von NFkB und stimuliert die durch $TNF\alpha$ und $IL-1\beta$ induzierte Transkription von NFkB Zielgenpromotoren (Benezra M et al. 2003). Nach Schädigung der DNA ist die Bindung von BRCA1 an NFkB verantwortlich für dessen Aktivierung (Ning S et al. 2011). NFkB bildet einen Komplex mit BRCA1 und CtIP, dieser reguliert die DNA-Doppelstrangbruchreparatur (Volcic M et al. 2012). Zudem ist die Typ 1 Antwort für die Abwehr kernhaltiger Angreifer wie Viren und Tumorzellen verantwortlich. BRCA1 ist wichtig für die virale Antwort (Mullan PB et al. 2006) und bekämpft das Immunüberleben von Tumoren (Rosen EM et al. 2006) da es diese Reaktion unterstützt. Das durch die Mutation entstandene Defizit kann durch die beobachtete verstärkte Aktivierung abgefangen werden.

Der Aktivierung der akuten, tumorsuppressiv wirkenden Immunantwort liegen neben hormonellen auch epigenetische Veränderungen zugrunde. Diese beruhen auf den durch Sport gesetzten Noxen. Die trainingsbedingten chemischen Schäden durch die vermehrt anfallenden Stoffwechselprodukte wie Laktat und mechanisch verursachte Zellschädigungen im Gewebe aktivieren über DAMPS das Immunsystem (sterile

Inflammation). Zunächst kommt es zur antineoplastisch wirkenden Reaktion vom Typ 1. Diese Schäden erfordern keine spezifischen Abwehrmechanismen, sie sind vergleichsweise einfach und schnell zu beseitigen. Daher reicht eine akute Antwort aus, die anschließende Einleitung einer schädigenden Typ 2-Reaktion erübrigt sich. Auf diese Weise werden durch regelmäßige körperliche Aktivität immer wieder kleine Reize gesetzt. Durch das Ablaufen der akuten Typ 1-Reaktion wird ein Gedächtnis gebildet. Die benötigten Proteine werden verstärkt gebildet, es kommt zu epigenetischen Veränderungen. Diese bleiben langfristig bestehen und bedingen eine auch in der Folge erhöhte Expression der betreffenden Gene. Dazu gehören auch Mediatoren wie die Zytokine. Das erklärt die langfristige Stärkung der Immunantwort vom Typ 1, welche der Entstehung und dem Immunüberleben von Tumorzellen entgegenwirkt, durch körperliche Aktivität.

Die Tatsache, dass chronische Erkrankungen, welche mit einer dauerhaften Typ 2-Immunreaktion einhergehen, mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind, unterstreicht den protektiven Effekt des beobachteten vermehrten Ablaufens der akuten Immunantwort.

4.6 Oxidativer Stress: ROS, Entgiftung und Schäden

Radikale spielen eine wesentliche Rolle bei der Tumorgenese. Ihre proneoplastische Rolle wird anhand von kanzerogenen Substanzen wie z. B. Quarz- und Asbeststaub deutlich. Diese wirken als Radikale. Sie verursachen Schädigungen der DNA, welche die Entstehung von Veränderungen und somit Krebs bedingen (Kumar V et al. 2013).

Die auf sportphysiologischer Ebene beobachteten, beschriebenen Veränderungen (s. 4.2-4.5) wirken antineoplastisch, da sie mit einer Abnahme von oxidativem Stress einhergehen. Die Umstellung der Energieproduktion zugunsten der aeroben Wege (s. 4.2) sowie der folglich gesunkene Spiegel an freier Glucose (s. 4.3) gehen mit einer erniedrigten Produktion von ROS einher. Auch durch die Veränderung der Körperzusammensetzung, die Zunahme der Muskulatur zulasten des Fettgewebes (s. 4.3), fallen weniger Radikale an. Muskelzellen besitzen viele Mitochondrien, daher wirkt eine Zunahme des Muskelgewebes einer Überlastung der Atmungskette und somit der ROS-Produktion entgegen. Zudem betreibt Muskelgewebe vermehrt aeroben Stoffwechsel (s. 4.2) und sezerniert weniger proinflammatorische Mediatoren als Fettgewebe und trägt so zu einer erniedrigten Produktion von ROS bei. Darüber hinaus wird durch Vermeidung der chronischen Immunreaktion vom Typ 2 die Entzündung, welche unmittelbar mit einer Produktion von

ROS einhergeht, zeitlich limitiert. Inflammation ist eine wesentliche Ursache für die Entstehung von Radikalen wie ROS (s. 4.4-4.5).

Die Reduktion der aufgrund ihres freien Elektrons sehr reaktiven, freien Radikale resultiert in einer Abnahme der durch diese bedingten Schäden an zelleigenen Molekülen wie Proteinen und Lipiden, aber auch der DNA. Da eine Akkumulation dieser Defekte zu Veränderungen der Gene und folglich der zellulären Eigenschaften, der malignen Entartung, führt, kann auf diese Weise der Entstehung von Krebs entgegengewirkt werden.

Neben der verminderten Produktion von ROS kann dem Absinken dieser Radikale auch eine Zunahme der Antioxidantien zugrunde liegen. Indem sie diese Substanzen binden, nehmen sie den ROS ihre schädigende Eigenschaft (s. 4.8.3.1). Die Anhäufung der Radikale und der durch diese verursachten Schäden sind bei einer Funktionsminderung von BRCA besonders ausgeprägt, da dieses Enzym wesentlich an deren Beseitigung beteiligt ist. BRCA1 bekämpft oxidativen Stress indem es als Radikalfänger agiert und somit zur Entgiftung der ROS beiträgt (Himmelfarb J et al. 2004). Darüber hinaus induziert BRCA1 weitere antioxidative Enzyme (Jackson KC et al. 2014). Durch Interaktion mit dem Transkriptionsfaktor NRF2, einem Masterregulator antioxidativer und detoxifizierender Enzyme, reguliert es die Expression der UGT1A1 und der UGT1A9 (Kang HJ et al. 2011). Aufgrund der antioxidativen Wirkung führt eine Überexpression von BRCA1 zu einer Resistenz gegenüber oxidativen Stress induzierender Agentien wie H_2O_2 und Paraquat. Dieser Tumorsuppressor schwächt den Verlust von Glutathion (GSH), einem Thiol, bei H_2O_2 Exposition in humanen Krebszellen ab. Ist die Expression verringert, so ist die Zelle empfänglicher für eine Schädigung durch diese Noxen (Bae I et al. 2004). Deshalb häufen sich bei einem Ausfall dieses Tumorsuppressors die Schäden. Die Lipidperoxidation, gemessen an der Bildung von 8-oxoG, ist in Zellen mit einem Ausfall von BRCA erhöht (Saha T et al. 2009). Bei einer Überexpression von BRCA1 sinkt der zelluläre ROS-Spiegel, bei einem Verlust steigt er an (Saha T et al. 2009; Kang HJ et al. 2012; Kang HJ et al. 2013; Martinez-Outschoorn UE et al. 2012a; Martinez-Outschoorn UE et al. 2012b; Ovren F et al. 2013; Yi YW et al. 2014).

Eine weitere Ursache für die Akkumulation der Schäden bei einer BRCA-Mutation, welche die Entstehung einer Krebszelle triggert, ist die Beeinträchtigung der Reparatur dieser. BRCA1 beseitigt DNA-Schäden, indem es sie wahrnimmt und in der Folge mehrere Signalwege initiiert. Dieser Tumorsuppressor dient als Sensor für ROS-induzierte Schäden, indem er bei Schädigung der DNA die Bindung von ARNT an XRE-Regulatoren initiiert. Dadurch kommt es zur Transkription dieser an der Schadensbehebung beteiligten Gene (Yi YW et al. 2014). Effektoren sind unter anderem der Komplex

MRE11/RAD50/nbs1 und die Kinasen ATM, welche auch p53 aktiviert (Banin S et al. 1998; Canman CE et al. 1998), ATR und CHK2. Zudem ist BRCA direkt an der DNA-Reparatur beteiligt. BRCA1 interagiert im Rahmen der homologen Rekombination mit BACH1, BLM und weiteren Tumorsuppressorgenen wie BRCA2 und RAD51. Die Funktion der beiden BRCA-Enzyme ist für diesen einzigen exakten Reparaturmechanismus für DNA-Doppelstrangbrüche essentiell (Venkitaraman AR 2001). Deshalb entstehen aus diesen Schäden in Abwesenheit von BRCA Veränderungen in der Basenabfolge des Genoms (Joseph A et al. 2006) (s. 4.8.3.4). Die Anhäufung dieser führt zur Entstehung einer Krebszelle (s. 1.1.2).

Demzufolge führt oxidativer Stress bei Vorliegen einer BRCA-Mutation vermehrt zu DNA-Schäden und folglich Tumorgenese. Da durch das Training die Radikalproduktion vermindert und die Entgiftungsmechanismen gestärkt werden können, wurde die Menge an freien Radikalen reduziert. Folglich entstehen weniger DNA-Schäden, dadurch wird der Bedarf an BRCA verringert. Deshalb eignet sich Sport insbesondere bei diesem Kollektiv zur Prävention einer Krebserkrankung.

4.7 Plausibilität: Erwartungen aufgrund dieser Beobachtungen (4.2-4.6)

Dass sich die sportphysiologische Leistung der Teilnehmer der Interventionsgruppe erwartungsgemäß verbesserte, wohingegen die Werte der Kontrollgruppe im Großen und Ganzen konstant blieben oder abfielen (s. 3.), zeigt einen positiven Effekt des Trainings an. Die nach der HIT-Phase beobachteten deutlichen Steigerungen sowohl im Bereich der Ausdauerleistungsfähigkeit als auch der Maximalkraftwerte gehen mit antineoplastischen Veränderungen einher.

Ausgehend von einer Veränderung der Körperzusammensetzung hin zu mehr Muskulatur und weniger Fettgewebe und dem vermehrt aeroben Stoffwechsel wird Einfluss auf zahlreiche Bestandteile des zellulären Metabolismus genommen. Diese Entwicklung wirkt sich positiv auf den Hormonhaushalt und das Redoxpotential aus und führt zu einer Reduktion von Entzündung und oxidativem Stress. Dadurch wird den Bedingungen, welche die Entstehung von Schäden und somit einer Krebszelle triggern, entgegengewirkt. Auf diese Weise werden Schäden vermieden und die Aktivität der Tumorsuppressorgene gestärkt, folglich sinkt das Risiko einer Krebserkrankung.

Da diesen Beobachtungen molekularbiologische Veränderungen zugrunde liegen, waren sowohl auf der mRNA- als auch auf der daraus resultierenden Protein-Ebene

antineoplastische Effekte zu erwarten. Um den, durch die sportphysiologischen Ergebnisse (s. 4.2-4.6) gezeigten Effekt zu verifizieren, wurde exemplarisch die Expression des Tumorsuppressorgens p53 auf mRNA-Ebene sowie der Thiolstatus als Marker von oxidativem Stress und der Aktivität des Reparaturenzyms PARP im Proteinbereich betrachtet.

4.8 Thiole

4.8.1 Thiole als Marker

Bei Betrachtung all der multiplen Mechanismen der Krebsentstehung, den Veränderungen der antineoplastischen Aktivität in den Tumorsuppressorgenen p53 und PARP, der TypII Dyssymbiose und der dadurch bedingten Stoffwechsel- und Proteinveränderungen, welche alle mit dem Thiolspiegel korrelieren, erscheinen die Thiole ideal als Marker um das Risiko einer Krebsentstehung besser einschätzen zu können. Eine BRCA-Mutation führt zu Defiziten in der Aktivität der Tumorsuppressoren und im zellulären Stoffwechsel. Ziel des Trainings ist es, an diesen Punkten eine Verbesserung zu schaffen. Demzufolge repräsentieren die Thiole die durch diese Mutation entstandene und durch die Intervention angegriffene Schwachstelle.

Zudem entgiften die Thiole die schädigenden Radikale und stärken die DNA-Reparaturkapazität (Banne A et al. 2003). Damit erfüllen sie Funktionen, welche bei einer BRCA-Mutation beeinträchtigt sind. Deshalb wirkt ein hoher Thiolspiegel insbesondere bei diesem Kollektiv der Entstehung einer malignen Krebszelle entgegen.

4.8.2 Wirkung des Trainings auf den Serumthiolspiegel

4.8.2.1 Sportphysiologische Effekte und Thiole

Der Thiolspiegel eignet sich aufgrund der beschriebenen Funktionen und Zusammenhänge gut zur Bestätigung der auf sportphysiologischer Ebene beobachteten Effekte. Der beobachtete Anstieg des Thiolspiegels geht mit einer Zunahme des aeroben Stoffwechsels einher. Da die Thiole ein stabiles, niedriges Redoxpotential gewährleisten, ermöglichen sie ein Umschalten von anaerober Glykolyse auf oxidative Phosphorylierung (Kremer H 2006; Banne A et al. 2003) (s. 1.4). Diese Entwicklung ist Ausgangspunkt für all die

beschriebenen, positiven Veränderungen. Durch die Abnahme der anaeroben Glykolyse sinkt die freie Glucose und folglich die Lipidproduktion. Die Abnahme des Fettgewebes resultiert in einer reduzierten Produktion von Östrogenen und Adipokinen. Folglich nehmen Entzündung, Proliferation und ROS-Produktion und die dadurch bedingten DNA-Schäden ab (s. 4.2-4.6). Aufgrund ihrer Funktion als Radikalfänger (Himmelfarb J et al. 2004) (s. 1.4) dienen die Thiole direkt als Marker für diesen, aus all den beschriebenen Veränderungen resultierenden, Endpunkt. Damit umfasst der Aussagebereich des Thiolspiegels all die beobachteten, antineoplastischen Veränderungen.

4.8.2.2 Entwicklung des Serumthiolspiegels durch das hochintensive Training

In der HIT-Gruppe wurde ein signifikanter Anstieg des Serumthiolspiegels durch das Training beobachtet, in der Kontrollgruppe hingegen blieben signifikante Veränderungen aus. Das zeigt eine Zunahme der genomischen Stabilität und damit ein vermindertes Risiko für eine Krebserkrankung durch das hochintensive Training an.

4.8.2.3 Entwicklung im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgern

Obwohl die Teilnehmer der BIJOU-Studie alle eine Mutation in einem der BRCA-Gene aufweisen, welche mit einem Funktionsverlust des betroffenen Allels und damit einer Verminderung der Aktivität dieses Tumorsuppressorgens und somit Wegfall eines Angriffspunktes einhergeht, konnte durch das hochintensive Training eine signifikante Steigerung des Thiolspiegels im Serum beobachtet werden. Der gemessene Effekt unterscheidet sich kaum von den Ergebnissen der vergleichbaren Trainingsstudie, in die, im Gegensatz zur BIJOU-Studie, genetisch gesunde Probanden eingeschlossen wurden. In der Gruppe der Nicht-Mutationsträger ist diese Veränderung rein deskriptiv. Der Anstieg des Serumthiolspiegels war der deskriptiven Statistik zufolge bei den im Rahmen der BIJOU-Studie trainierenden Mutationsträgern bei einem etwas geringeren, fast identischen Ausgangsniveau minimal größer und damit vergleichbar mit der bei den genetisch gesunden Probanden beobachteten Zunahme. Das weist auf eine vergleichbare Effektivität einer hochintensiven sportlichen Betätigung bei Trägern einer BRCA-Mutation hin. Damit wurde gezeigt, dass hochintensives körperliches Training auch bei diesem Kollektiv zur Prävention einer Krebserkrankung geeignet ist.

Bei Vorliegen eines Defekts eines Tumorsuppressorallels ist das Ausgangsniveau der Schutzmechanismen insgesamt niedriger. Zudem fällt mit dem betroffenen Allel ein Angriffspunkt weg, aufgrund dieser Beeinträchtigung des Immunsystems ist aber auch ein größeres Steigerungspotenzial vorhanden. Das Risiko der Entstehung einer Krebszelle

ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen Schutzmechanismen und Noxen. Da mit der Zunahme der verschiedenen Schutzfaktoren die Wahrscheinlichkeit des Versagens all dieser Komponenten nicht linear sondern exponentiell sinkt, ist ein und derselbe Nettoeffekt hier umso bedeutsamer.

Ursachen für den, trotz Wegfall eines Zielgens, mit Nicht-Mutationsträgern vergleichbaren Effekt der Intervention können neben dem größeren Steigerungspotential die schon physiologisch verstärkte Aktivität der anderen Tumorsuppressoren wie p53 (Vogelstein B et al. 2010) und des Reparaturenzyms PARP (Hinderland P 2013), sowie die physiologischerweise gegebene Hochregulation der aktivierenden Signalwege bei einem Defekt eines BRCA-Genallels darstellen. Bei verstärkter Aktivierung der von vornherein hochregulierten Signalwege, sowie durch die Interaktionen der Komponenten der Immunabwehr untereinander könnten sich die positiven Effekte des Trainings potenzieren.

4.8.3 Bedeutung des erhöhten Thiolspiegels: Kompensation der BRCA-Mutation

4.8.3.1 Antioxidans, Radikalfänger

Die durch BRCA1 abgefangenen radikalen Sauerstoffspezies (ROS) schädigen den Körper auf vielen Wegen. Sie verursachen Schäden auf molekularer Ebene und initiieren eine schädigende Entzündungsreaktion. Durch Verletzung der Gefäßwände und die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion beschädigen sie das kardiovaskuläre System, welches die Haupttodesursache in der westlichen Welt darstellt. Zudem tragen sie durch Veränderung der DNA wesentlich zur Krebsentstehung bei (s. 4.6). Tumorerkrankungen sind ebenfalls ein häufiger Todesgrund in der westlichen Bevölkerung (s. 1.1.1).

Deshalb ist die beschriebene Bekämpfung von oxidativem Stress durch BRCA für die Verhinderung der Tumorgenese wichtig. BRCA1 fungiert selbst als Antioxidans und spielt eine zentrale Rolle bei der Erkennung und Behebung der durch Radikale verursachten Schäden. Zudem ist dieser Tumorsuppressor durch Induktion weiterer antioxidativer und schadensregulierender Enzyme auch indirekt an der Bekämpfung von oxidativem Stress beteiligt. BRCA2 ist eines dieser DNA-Reparaturenzyme. Das zeigt den, durch eine inaktivierende Mutation von BRCA entstehenden Defekt bei der Bekämpfung von oxidativem Stress und damit die Bedeutung des Schutzes des verbliebenen BRCA-Allels (s. 4.6).

Antioxidantien wie die durch das hochintensive Training angestiegenen Thiole (s. 3.5.1) fungieren ebenfalls als ROS-Fänger (Himmelfarb J et al. 2004). Sie binden Radikale und reduzieren sie im Rahmen einer Redoxreaktion. Dadurch entziehen die Antioxidantien diesen Substanzen das reaktive freie Elektron und machen sie somit unschädlich. Dieser Vorgang wird auch als Entgiftung bezeichnet. Das Antioxidans verbleibt jedoch in einem oxidierten Status und muss nun durch eine Redoxreaktion selbst wieder reduziert werden um erneut Radikale abfangen und entgiften zu können. Dadurch wird dieser Schutzmechanismus limitiert. Folglich wird der Spiegel der protektiv wirksamen freien Antioxidantien durch das Angebot und die Nachfrage bestimmt. Da trainingsbedingt weniger Radikale vorhanden sind (s. 4.6), werden weniger Antioxidantien verbraucht und befinden sich in einem unbrauchbaren, oxidierten Zustand. Durch eine höhere Aktivität der reduzierenden Enzyme können sie schneller wieder reduziert werden und stehen erneut zur Verfügung. Ein weiterer Faktor ist die Menge der Antioxidantien selbst, welche durch die Expression der entsprechenden Gene determiniert wird. Dass die Produktion der Antioxidantien durch eine Aktivierung des Immunsystems durch sportinduzierte Schäden und die nachfolgenden epigenetischen Veränderungen gesteigert werden kann (s. 4.5), erklärt den bereits beschriebenen protektiven Effekt (s. 1.6.4; Chang-Claude J et al. 2011; Lynch BM et al. 2011; Thomas RJ et al. 2016). Demzufolge kann durch den beobachteten Anstieg dieser Verbindungen der Wegfall des radikalfangenden BRCA-Enzyms kompensiert werden. Da im Organismus durch exogene und endogene Noxen wie das Sonnenlicht oder Entzündungsreaktionen ständig radikale Sauerstoffspezies anfallen, ist deren Entgiftung und damit das Verhindern der durch ROS bedingten Schädigung eine wesentliche Aufgabe des körpereigenen Schutzsystems.

Dieser Anstieg der Thiole kann durch eine vermehrte Expression der Thiole selbst, der Enzyme, welche die Disulfide wieder zu Thiolen reduzieren, wie die Glutathionreduktase, oder durch eine Abnahme der zu entgiftenden ROS bedingt sein. Letzteres kann aus einer Abnahme der Produktion von ROS (s. 4.6) oder einer Steigerung der übrigen antioxidativen Mechanismen resultieren.

Da der gestiegene Thiolspiegel (s. 3.5.1) mit einer verstärkten Bindung der ROS einhergeht, entstehen weniger DNA-Schäden. Auf diese Weise verringern die angestiegenen Thiole den Bedarf an Tumorsuppressoren und schützen so vor der Entstehung von Krebs. Dies ist gerade bei Ausfall eines zentralen Tumorsuppressors wie BRCA von enormer Bedeutung. Denn durch die Reduktion von DNA-Schäden kann nicht nur dessen Bedarf gesenkt, sondern auch die verbliebene Aktivität dieses Tumorsuppressors geschützt werden.

4.8.3.2 Redoxstatus

Zentrale Eigenschaften von malignen Zellen sind die Steigerung der Proliferation und die Immortalisierung (s. 1.1.2). Die vermehrte Produktion der für den Zellaufbau benötigten Substanzen wird durch den Warburg-Effekt, die Umstellung der Energieproduktion auf anaerobe Wege, ermöglicht. Dieser Umstellung des Stoffwechsels und dem Umgehen der Apoptose liegt eine Störung der Mitochondrienfunktion zugrunde. Das in Krebszellen beobachtete, hohe Redoxpotential über der mitochondrialen Membran führt zu einer verminderten Permeabilität. In der Folge können die entsprechenden Botenstoffe diese nicht mehr durchdringen (Kumar V et al. 2013; Kremer H 2006).

Der Anstieg der freien Thiole im Serum durch das Training zeigt nicht nur eine erhöhte antioxidative Kapazität an (Himmelfarb J et al. 2004), durch die Abnahme des oxidativen Stresses (s. 4.8.3.1) verändert sich auch das Redoxpotential (Adler V et al. 1999). Oxidativer Stress führt zur Bildung von Disulfiden, da diese entstehen, wenn ein Thiol ein Radikal bindet und anschließend mit einem zweiten, an ein Radikal gebundenen Thiol, dimerisiert. Folglich verschiebt sich durch die Abnahme der Radikale das Verhältnis von Thiolen und Disulfiden zugunsten der Thiole. Das trainingsbedingt gestiegene Verhältnis von Thiolen und Disulfiden in einer Zelle hat Auswirkungen auf den Redoxstatus (Belch JJ et al. 1991; Banne A et al. 2003). Das resultierende verringerte Redoxpotential über die Membran führt dazu, dass sich die Permeabilität der Membran erhöht. Dadurch können die Moleküle aus dem Inneren des Mitochondriums nach außen ins Zellplasma diffundieren. So werden die durch Austreten von Cytochrom C aus dem Mitochondrium eingeleitete Apoptose und die Kommunikation zwischen Zelle und Mitochondrium, welche zum Umschalten der Energieproduktion von anaerober Glykolyse auf die im Mitochondrium lokalisierte oxidative Phosphorylierung führt, ermöglicht. Damit wird dem für Krebszellen typischen Warburg-Effekts entgegengewirkt (Kremer H 2006).

Auf diese Weise fördern die Thiole den aeroben Energiestoffwechsel und wirken der TypII Dyssymbiose, einer für die Karzinogenese wichtigen Dysregulation, entgegen (Kremer H 2006). Da die Einleitung der Apoptose durch das Austreten mitochondrialer Proteine Aufgabe der Tumorsuppressoren p53 und BRCA1 ist (Vogelstein B et al. 2010), wird dieser Mechanismus bei einem Ausfall von BRCA1 weniger aktiviert. Deshalb ist die, durch die Durchlässigkeit der mitochondrialen Membran ermöglichte, uneingeschränkte Funktion dieses Weges bei BRCA-Mutationsträgern für die Prävention einer Krebserkrankung umso wichtiger.

4.8.3.3 Akute und chronische Entzündung

Entzündung dient der Beseitigung von Noxen. Da im Rahmen einer Entzündungsreaktion Radikale entstehen, werden dabei auch gesunde Zellen beschädigt. Häufen sich diese Schäden, so entsteht eine Krebszelle. Dies geschieht aufgrund ihrer Dauer und den zugehörigen Toxinen insbesondere im Rahmen der chronischen Entzündung.

Akute und chronische Entzündung unterscheiden sich in ihrer Dauer und ihrer Pathogenese und beeinflussen somit das Risiko einer Krebserkrankung vollkommen unterschiedlich. Während bei der protektiven, durch BRCA1 und die Thiole unterstützten, akuten Entzündung die schnelle Antwort über die T-Helferzellen vom Typ 1 im Vordergrund steht, werden diese bei den langfristig schädigenden, krankmachenden, chronischen Entzündungsprozessen zunehmend durch T-Helferzellen vom Typ 2 abgelöst. Die unterschiedliche Morphologie und Histologie der ersten, schnellen und der langfristigen Inflammationsreaktion beruhen auf den, durch die verschiedenen Untergruppen der T-Helferzellen sezernierten, unterschiedlichen Mediatoren. Die schützende, akute Entzündung wird unter anderem durch $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$ und $\text{IL-1}\beta$ vermittelt (Kumar V et al. 2013). BRCA1 interferiert mit den Signalwegen dieser Mediatoren (Andrews HN et al. 2002; Ouchi T et al. 2000; Benezra M et al. 2003) und stärkt so diese Form der Immunantwort. Diese Faktoren aktivieren mononukleare Zellen wie Granulozyten, welche die Entzündungsursache durch Freisetzung zytotoxischer Substanzen wie O^{2-} , H_2O_2 und NO beseitigen, sowie Makrophagen, die Pathogene phagozytieren (Kumar V et al. 2013). Folglich ist der Ablauf der akuten Entzündung bei einer BRCA-Mutation beeinträchtigt.

Da die Thiole ebenfalls die akute Reaktion unterstützen, wird diese durch den Anstieg des Thiolspiegels zulasten der proneoplastischen, chronischen Reaktion gestärkt.

Die akute Immunantwort ermöglicht eine rasche, hohe Produktion der zytotoxischen Substanzen wie NO und dient damit der schnellstmöglichen Beseitigung von Pathogenen, welche das Gewebe inklusive der DNA schädigen. Damit wird eine zeitliche Begrenzung ermöglicht. Diese schützt die Zelle vor der Entartung, da die im Rahmen der Entzündung entstehenden ROS unter anderem die DNA angreifen und somit prokanzerogen wirken. Zudem geht die akute Reaktion mit einer geringeren Produktion und schnelleren Entgiftung der ROS einher, dadurch wird ebenfalls die unvermeidbare Schädigung des Eigengewebes minimiert (s. 4.5-4.6).

Kann die Ursache der Entzündung durch diese primär aktivierten Mechanismen nicht beseitigt werden, geht sie nach und nach in die chronische Form über (s. 4.5-4.6). Durch

die beobachtete Stärkung der akuten Reaktion wird ein Umschalten auf die chronische Entzündung überflüssig. Im Zuge dieser zielgerichteteren Reaktion würden die Wirtszelle einschließlich der DNA zwar weniger angegriffen, allerdings würde die Chronifizierung langfristig zu viel größeren Schäden führen. Durch die Vermeidung der chronischen Entzündung wird der für maligne Zellen typische Typ1-Typ2-Zytokin-Switch umgangen. Diese Dominanz der Zytokine der TH2-Antwort würde die Entstehung der für Krebszellen typischen TypII Dyssymbiose bedingen. Indem diese Fehlregulation verhindert wird, wird vermieden, dass jede Antwort auf einen Angreifer zu einer langfristigen, chronischen Reaktion führt. In deren Verlauf wäre die Wirtszelle ständig den entzündlichen Noxen ausgesetzt (Kremer H 2006). So werden die Schädigungen der Zelle reduziert.

Die Thiole wirken nicht nur durch Begrenzung der Entzündungsreaktion protektiv, sie schützen die Zelle zudem vor Beschädigungen durch die diese. Die im Rahmen der Entzündungsreaktion produzierten Toxine schädigen nicht nur das Genom, sondern auch alle anderen zellulären Bestandteile. Die trainingsbedingt vermehrt vorhandenen Thiole verhindern die Nitrosylation von Zellproteinen, welche zur Veränderung der funktionsregulierenden Eigenschaften der zellulären Kontrollmechanismen in Gestalt von Membranproteinen der Ionenkanalrezeptoren, signalübertragenden Proteinen, Transkriptionsproteinen und Enzymen führt. Diese Proteine verhindern einen Anstieg des Potentials über der mitochondrialen Membran und die damit verbundene verringerte Permeabilität dieser Membran. Auf diese Weise wird der transmembranäre Transport von Ionen, vor allem von Calciumionen (Ca^{++}) und Proteinen ermöglicht, diese vermitteln ein Umschalten auf die oxidative Phosphorylierung, sowie Apoptose und Nekrose (s. 4.8.3.2). Demzufolge würde eine Veränderung dieser Proteine die beschriebene proneoplastische TypII Dyssymbiose auslösen (Kremer H 2006). Da die Verhinderung dieser Dysregulation Aufgabe von BRCA1 ist, ist die anderweitige Erfüllung dieser Funktion bei Vorliegen einer BRCA-Mutation besonders bedeutsam.

Des Weiteren wirkt die durch den gestiegenen Thiolspiegel gestärkte akute Antwort antineoplastisch, indem sie sich vor allem gegen intrazelluläre Erreger und auch Tumorzellen selbst richtet, wohingegen die chronische Reaktion vornehmlich extrazelluläre Pathogene bekämpft. Demzufolge verhindert das Ablaufen einer akuten Reaktion im Gegensatz zu der, im Rahmen der für maligne Zellen typischen TypII Dyssymbiose vorherrschenden chronischen Entzündung, dass Schäden verursachende, intrazelluläre Pathogene wie HIV und Mycoplasma tuberculosis nahezu ungestört überleben können.

Die protektive Wirkung der vermehrt ablaufenden akuten Inflammation gegenüber der chronischen Variante basiert auch auf der Wirkung der zugehörigen Toxine. Ein, im Zuge der akuten Entzündung produziertes Toxin ist NO (Kremer H 2006). Demzufolge werden durch die Zunahme der akuten Reaktion all die durch NO aktivierten Wege zum Eigenschutz der Zelle gestärkt. Damit überwiegt die schützende Wirkung der Entzündung.

NO ist an der beschriebenen Limitierung der Immunantwort beteiligt. Es sorgt direkt in Form eines negativen Feedbacks für die Beendigung der schädigenden Reaktion. Dieses Toxin setzt Zinkionen (Zn^{++}) aus dem Speichermolekül Metallthionin im Nukleus von Zellen frei (Berendji D et al. 1997). Dabei werden Cystein-SH-Gruppen N-nitrosyliert und es entstehen Disulfidbrücken. Durch Freisetzung des Zinkions werden zinkfingerhaltigen Transkriptionsfaktoren reversibel inhibiert, diese vermitteln die IFN γ -induzierte Expression von IL-2 (Berendji D et al. 1999).

Zudem ist NO wie die Thiole an der Verhinderung der entzündungsbedingten Beschädigungen der Zelle beteiligt. NO wirkt sich durch seine Fähigkeit Proteine und die Genexpression zu modulieren günstig auf das Immunsystem aus. Auf diese Weise hemmt es die Lipidperoxidation, da es mit den dafür verantwortlichen Alkoxy- und Peroxyradikalen reagiert (Rubbo H et al. 1994). Da NO Radikaleigenschaften besitzt und eine Präferenz zur Reaktion mit Superoxidanionen aufweist, besitzt es eine Schutzfunktion gegen ROS (Brune B et al. 1997; Brune B et al. 1999). Damit trägt NO wie BRCA1 (Yi YW et al. 2014) zur Entgiftung der ROS bei und verhindert so die Entstehung radikalbedingter Schäden.

Diese, durch die Aktivierung der akuten Immunreaktion gewährleistete Begrenzung der Schäden ist bei einer Funktionsminderung von BRCA sehr wichtig, da die Reparatur der Schäden beeinträchtigt ist (Yi YW et al. 2014) und diese maßgeblich zur Entstehung von Krebs beitragen. Da sich jedoch aufgrund der BRCA-Mutation die Schäden häufen und die Einleitung des Zelltods durch diese Veränderung beeinträchtigt ist (Yi YW et al. 2014), entstehen vermehrt irreparabel geschädigte Zellen. Deshalb kommt der Beseitigung dieser potentiellen Krebszellen, welche eine Funktion der gestärkten akuten Immunreaktion darstellt, eine besondere Bedeutung zu.

Auch diese schützende Funktion, die Beseitigung von Pathogenen und irreparabel geschädigten Zellen, wird von NO erfüllt. NO hemmt die mitochondriale Atmung (Henry Y et al. 1991) durch Inhibierung der Cytochrom C Oxidase (Cleeter MWJ et al. 1994) und beeinträchtigt reversibel den Calciumeinstrom in die Mitochondrien (Schweizer M et Richter C 1994), was zu Zellschädigungen führt. In hoher Konzentration führt es zum

Zelltod, da es die Energieproduktion hemmt, DNA-Schäden verursacht und deren Reparatur hemmt, indem es mit dem Tyrosylradikal im aktiven Zentrum der Ribonukleotidsynthase reagiert. Dieses Enzym ist nämlich für die Synthese der für die Reparatur benötigten Ribonukleotide essentiell. Diese Schäden führen zur Aktivierung der PARP, welche ATP und NAD^+ verbraucht, dadurch führt eine hohe Aktivität dieses Enzyms zum Tod der beschädigten Zelle.

Darüber hinaus stärkt NO weitere Schutzmechanismen. Es aktiviert die Tumorsuppressorgene, welche die Kollateralschäden in der Wirtszelle entweder beheben oder die Apoptose einleiten. Unter den, ebenfalls durch den hohen Thiolspiegel wiedergegebenen, aeroben Bedingungen (s. 4.2) aktiviert NO die PARP. Das geschieht indem NO Zinkionen (Zn^{++}) freisetzt, welche die aus Zinkfingerstrukturen bestehende (Mao Z et al. 2011) katalytische Domäne dieses Enzyms stabilisieren (s. 4.8.3.4). Sind die Schutzmechanismen der Zelle schon von vornherein durch den Wegfall eines Allels des Tumorsuppressors BRCA geschwächt, ist diese Aktivierung und die Funktion der noch verbliebenen antineoplastisch wirkenden Proteine p53 und PARP umso wichtiger.

Diese Aufgabe, die Aktivierung der Tumorsuppressoren, wird auch durch weitere, im Zuge der durch die Thiole gestärkten, sofortigen Immunantwort produzierten Toxine erfüllt. Im Rahmen dieser initial ausgelösten Immunreaktion vom Typ 1 werden $\text{TNF}\alpha$ und H_2O_2 sezerniert. Diese Mediatoren bewirken die Dimerisierung und Oligomerisierung von ASK1, dadurch wird diese Kinase aktiviert (Gotoh Y et Cooper JA 1998). Die ASK1 rekrutiert p53 (Adler V et al. 1997).

Zudem geht der gestiegene Thiolspiegel direkt mit einer erhöhten Aktivität dieser Proteine einher, da diese die Tumorsuppressoren, insbesondere p53 (Kremer H 2006, s. 4.9.2.1) schützen und die PARP aktivieren (Banne A et al. 2003, s. 4.8.3.4).

Die angestiegenen Thiole unterstützen als Bestandteil der akuten Entzündungsreaktion wie auch BRCA diese Form der Immunantwort, welche aufgrund all ihrer beschriebenen Vorzüge protektiv wirkt. Durch das vermehrte Ablaufen der akuten Reaktion und die daraus folgende Vermeidung der chronischen, proneoplastischen Immunantwort wird die Entstehung von Schäden vermindert. Zudem wird die Reparatur von Schäden unterstützt und gegebenenfalls die Beseitigung der Zelle initiiert. Da diese Aufgaben auch von BRCA erfüllt werden (Yi YW et al. 2014), kann durch die beobachtete Aktivierung der akuten Immunantwort vom Typ 1, welche durch den Anstieg des Thiolspiegels wiedergegeben wird, der heterozygote Ausfall dieses Tumorsuppressors abgefangen werden. Folglich

kann durch die trainingsbedingte Stärkung der akuten Entzündungsreaktion insbesondere bei Vorliegen einer BRCA-Mutation einer Krebserkrankung vorgebeugt werden.

4.8.3.4 Aktivierung von Enzymen (PARP)

Aufgabe der Tumorsuppressorgene und ihrer zugehörigen Enzyme ist die Verhinderung der Entstehung von Krebs (s. 1.2). Eine zentrale Funktion von BRCA ist die Reparatur von DNA-Schäden (s. 1.3.5.1-1.3.5.2). Das Enzym PARP beseitigt ebenfalls Strangbrüche des Genoms.

Die trainingsbedingt angestiegenen Thiole verhindern die Anhäufung von Mutationen und damit die Entartung einer Zelle, da sie in der Lage sind, Enzyme wie beispielsweise das Reparaturenzym PARP zu aktivieren.

Die durch den Anstieg der Thiole gestärkte, zelleigene Schutzreaktion zur Entgiftung alkylierender, DNA-schädigender Substanzen geht mit Veränderungen des zellulären Milieus einher, wodurch das DNA-Reparaturenzym PARP aktiviert wird. Die Reduktion dieser Toxine führt nämlich zu einem Anstieg des intrazellulären Calciums. Dadurch werden katabole Enzyme aktiviert, welche die zellulären Strukturen angreifen. Die resultierende Schädigung der DNA führt zur Aktivierung der PARP (Beneke S et Bürkle A 2007b). Zudem aktiviert der Anstieg des intrazellulären Calciumspiegels die Kinasekaskade über MEK1/2 und ERK1/2, die in der Phosphorylierung der PARP endet, wodurch dieses Enzym aktiviert wird.

Darüber hinaus trägt der erhöhte Thiolspiegel direkt zur Aktivierung von Tumorsuppressoren wie der PARP bei. Das Verhältnis von Thiolen und ihrer oxidierten, durch Bindung von Radikalen entstehenden Form, den Disulfiden (s. 4.8.3.2), korreliert mit der Aktivität der PARP (Banne et al. 2003). Die angestiegenen Thiole stabilisieren dieses Enzym mithilfe ihrer freien Sulfhydrylgruppe. Das Schwefelatom dieser Gruppe der Thiole und das Zinkion der PARP komplexieren und bilden dadurch einen stabilen Loop innerhalb des Proteins, den sogenannten Zinkfinger. Die aus Zinkfingermotiven bestehende (Mao Z et al. 2011) DNA-bindende Domäne der PARP fungiert als Sensor für Schäden des Genoms. Zudem sind die protektiv wirkenden Sulfhydrylgruppen, auch Thiol-Gruppen genannt, Bestandteile von weiteren Proteinen. Auch die PARP enthält kritische Thiol-Gruppen, die von essentieller Bedeutung für ihre Aktivität sind. So gesehen ist dieses Enzym selbst ein Thiol.

4.8.3.4.1 Bedeutung der PARP bei BRCA-Mutation

Besteht in einer Zelle eine inaktivierende Mutation von BRCA, so ist ein zusätzlicher Ausfall der PARP zu 100 % letal (De Soto JA et Deng CX 2006). Solche Zellen können durch PARP-Inhibitoren vernichtet werden (Beneke S et Bürkle A 2007a). Die Zunahme der Aktivität der PARP ist gerade bei einem Ausfall von BRCA von elementarer Bedeutung, da bei einem zusätzlichen Ausfall der PARP Schäden entstehen würden, für deren Behebung BRCA erforderlich ist. Die PARP ist nämlich für die Nukleotidexzisionsreparatur verantwortlich. Unterbleibt diese, so entsteht bei der nächsten Replikation der DNA aus dem Einzelstrangdefekt ein Doppelstrangbruch, der nur durch den Reparaturkomplex BRCA/RAD51 mittels homologer Rekombination behoben werden kann (Venkitaraman AR 2001). Bei einem Ausfall von BRCA kann RAD51 lediglich Rearrangements bewirken; es entstehen Mutationen (Joseph A et al. 2006).

Da der Anstieg des Thiolspiegels zu einer Aktivierung der PARP führt, wird die Entstehung von Doppelstrangbrüchen verringert. Folglich sinken der Bedarf an BRCA sowie die, bei einer Inaktivität von BRCA aus diesen Schäden resultierenden Mutationen. So wird eine Anhäufung von Mutationen, welche zur Entstehung von Krebs führt (s. 1.1.2), vermieden.

4.8.3.5 Gentranskription

Die Gentranskription und die daraus folgende Genexpression in einer Zelle kann neben Mutationen auch durch das zelluläre Milieu verändert werden. Da redoxabhängig unterschiedliche Transkriptionsfaktoren synthetisiert werden, ist für eine Veränderung der Genexpression keine Mutation nötig. Demzufolge kann Krebs auch ohne nachweisbare Genveränderungen entstehen (Kremer H 2006).

Da der erhöhte Thiolspiegel die Gentranskription beeinflusst, wirkt er den, auch von BRCA1 bekämpften, Eigenschaften von malignen Tumorzellen entgegen. Der trainingsbedingt erhöhte Thiolspiegel wirkt der Expression proneoplastischer Gene entgegen, indem er ein niedriges Redoxpotential gewährleistet (s. 4.8.3.2). Würde das Redoxpotential ansteigen, so würden Faktoren produziert, die an die Promotoren der Gene für Hypoxie, Glykolyse, Insulin und Glucagon binden und deren Transkription triggern. Durch die Vermeidung dieser Veränderungen auf Transkriptionsebene sowie der redoxbedingten TypII Dyssymbiose kommt es nicht zu den für eine Krebszelle typischen Veränderungen, dem Warburg-Effekt, der Umstellung der Energiegewinnung von oxidativer Phosphorylierung auf anaerobe Glykolyse, welche einer Re-Fötilisierung

gleich und auch als Entdifferenzierung bezeichnet wird (Kremer H 2006) (s. 4.8.3.2-4.8.3.3).

Eine solche, durch die Thiole verhinderte, maligne Veränderung ist die Steigerung der Expression der Gene des Pentose-Phosphat-Weges. Dadurch würden die Produkte der anaeroben Glykolyse nicht wie beobachtet in aerobe Stoffwechselwege wie den Citratzyklus oder die oxidative Phosphorylierung eingeschleust, sondern direkt der Nukleinsäuresynthese zugeführt, wodurch die rasante Proliferation einer Krebszelle ermöglicht würde. Durch den Anstieg der Thiole wird dieses rasche Wachstum, welches zu Hypoxie führt, da die Blutversorgung nicht so schnell nachkommt, verhindert. Das erklärt die beobachtete Abnahme der anaeroben Stoffwechselwege (s. 4.2). Da die so umgangene, rapide Proliferation auf Kosten der Differenzierung eine Ursache für die Anhäufung der Fehler im Genom darstellt, nehmen diese ab.

Bei Vorliegen einer BRCA-Mutation nehmen die beschriebenen proneoplastischen Mechanismen zu, da Tumorsuppressoren wie BRCA1 diese unterbinden. Indem BRCA1 diese proneoplastischen Zustände wie Hypoxie (s. 4.2) und eine glykolytische Stoffwechsellaage (s. 4.3) bekämpft, bremst es die Proliferation. Bei einer BRCA-Mutation nehmen anaerobe Glykolyse und Lipolyse zu, es kommt zu einer Verfettung des Gewebes, welche die Entzündung und Radikalentstehung fördert und somit prokanzerogen wirkt (s. 4.6). Zum anderen erkennt BRCA1 die Schäden und leitet durch Aktivierung von Zellzyklusinhibitoren wie p21 (Somasundaram K et al. 1997; Ouchi T et al. 1998; Zhang H et al. 1998; Chai YL et al. 1999; Ouchi T et al. 2000) und GADD45 (Li S et al. 2000; Fan W et al. 2002) den Zellzyklusarrest, die G₀-Phase, ein. In dieser Phase behebt der Reparaturkomplex mit den beiden Enzymen BRCA1 und BRCA2 dann den Schaden. Sollte die Zelle zu stark geschädigt sein, leitet BRCA1 stattdessen über das mitochondriale Bcl-Protein Bax die Apoptose ein (Yi YW et al. 2014).

Da die Thiole ebenfalls die aeroben Stoffwechselwege stärken, über ein niedriges Redoxpotential das Umschalten auf diese Wege und die Einleitung der Apoptose ermöglichen (s. 4.8.3.2) und die Tumorsuppressoren aktivieren (s. 4.8.3.4), können sie den Bedarf an BRCA reduzieren und somit einen Ausfall abfangen. Auf diese Weise wirkt der beobachtete Anstieg insbesondere bei Vorliegen einer BRCA-Mutation einer Krebserkrankung entgegen.

4.8.3.6 Proteinveränderungen

Durch die beschriebenen Veränderungen der Genexpression (s. 4.8.3.5) wird die Funktion der Enzyme in einer Zelle beeinflusst. Diese Veränderung der Proteine, welcher durch das Training entgegengewirkt wird, kann die Entstehung einer Krebszelle bedingen.

Durch die beschriebene, durch den erhöhten Thiolspiegel widergegebene Reduktion der hypoxischen und glykolytischen Bedingungen (s. 4.8.3.2) werden Veränderungen von p53 verhindert (Kremer H 2006). Der Funktion dieses Tumorsuppressors kommt bei Vorliegen einer BRCA-Mutation eine besondere Bedeutung zu, da er zu einem Großteil über die gleichen Signalwege wirkt wie BRCA1 (s. 4.9.3.2).

Es werden nicht nur redoxgesteuert unterschiedliche Transkriptionsfaktoren produziert (s. 4.8.3.5), die vermiedenen kanzerogenen Zustände wie Glucose und Hypoxie triggern ebenfalls die Expression bestimmter Gene. Diese Umstände würden über den entsprechenden Promotor die Transkription des Hexokinase II-Gens aktivieren. Da sich in dieser Region des Genoms auch Elemente eines alternativen p53-Gens befinden, würde auch dieses Gen transkribiert. Folglich wird durch Vermeidung dieser Bedingungen die Expression des veränderten, proneoplastisch wirkenden, p53-Proteins vermieden. Dieses würde an die mitochondriale Membran binden, den Schluss der PT-Schleusen bewirken und so es ein Umschalten von aerober Glykolyse auf oxidative Phosphorylierung (auch als Warburg-Effekt oder TypII Dyssymbiose bezeichnet) sowie die Apoptose durch das Austreten mitochondrialer Proteine verhindern (Kremer H 2006).

BRCA1 wirkt hypoxischen Zuständen entgegen, indem es den VEGF-Spiegel im physiologischen Bereich hält (Kang HJ et al. 2006). Diese Mengen an VEGF sorgen für eine stabile Vaskularisierung und gewährleisten somit die Sauerstoffzufuhr (s. 4.2). Auch die glykolytischen Stoffwechsellage wird durch dieses Enzym bekämpft. BRCA1 reprimiert den IGF1-Rezeptor (Maor SB et al. 2000), wodurch die entsprechenden Signalwege unterdrückt werden (s. 4.3).

Die Thiole bekämpfen wie BRCA1 diese Zustände und Noxen, welche zur Expression des veränderten p53 führen. Deshalb schützt der beobachtete Anstieg diesen Tumorsuppressor. Da der gestiegene Thiolspiegel mit einem niedrigen Redoxpotential einhergeht (s. 4.8.3.2), werden die anaeroben Stoffwechselwege bereits auf Transkriptionsebene zugunsten der aeroben Mechanismen gedrosselt. Diese Zunahme der aeroben Wege führt zu weniger glykolytischen Bedingungen (s. 4.3). Aufgrund der Abnahme dieser proneoplastischen Zustände erübrigt sich eine Bekämpfung, der Bedarf an BRCA1 sinkt.

Auch die Abnahme der Radikale (s. 4.6), welche ebenfalls die Bildung des alternativen, kontrovers wirkenden p53 triggern, indem sie Alkyldiazoniumionen binden und dadurch Veränderungen der DNA im Bereich des p53-Gens verursachen, wirkt protektiv. Diese Fehlregulation wird durch Radikalfänger wie BRCA1 verhindert. Zudem ist BRCA an der Reparatur der radikalbedingten Schäden beteiligt (s. 4.6). Da die trainingsbedingt angestiegenen Thiole ebenfalls solche antioxidativen Eigenschaften besitzen (Himmelfarb J et al. 2004), können sie diese Funktion des Tumorsuppressors übernehmen und so dessen Ausfall abfangen. Auf diesem Weg trägt der Anstieg der Thiole insbesondere bei BRCA-Mutationsträgern zur Verhinderung einer Krebserkrankung bei.

4.8.4 Thiolspiegel im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgern

Um eine Aussage über den Ausgangswert des Thiolstatus bei einem Ausfall eines Tumorsuppressorallels treffen zu können, wurde der Mittelwert aller im Rahmen der BIJOU-Studie eingeschlossenen Teilnehmer, also der HIT- und der LIA-Gruppe, mit dem der Probanden ohne BRCA-Mutation verglichen. Der schon zu Beginn bei den BRCA-Mutationsträgern im Vergleich zu den nicht genetisch vorbelasteten Teilnehmern der vergleichbaren Trainingsstudie leicht erhöhte Thiolspiegel unterstreicht die Relevanz dieser schützenden Verbindungen bei diesem Kollektiv. Der Unterschied ist nicht signifikant, nur deskriptiv, daher wäre eine solche Tendenz denkbar. Dies erfordert allerdings weitere Untersuchungen. Eine erhöhte Expression könnte dadurch erklärt werden, dass bei den Mutationsträgern durch den heterozygoten Ausfall des Tumorsuppressors BRCA die restlichen Komponenten der antikanzerogenen Immunabwehr kompensatorisch erhöht sind. Dies wurde bereits für das Enzym PARP, das wie BRCA an der Reparatur der DNA und Einleitung der Apoptose beteiligt ist (Hinderland P 2013, Beneke S et Bürkle A 2007a), sowie für den Tumorsuppressor p53 gezeigt (Vogelstein B et al. 2010). Eine Ursache dafür kann eine physiologisch gegebene kompensatorische Hochregulation der gemeinsamen aktivierenden Signalwege darstellen. Diese Beobachtungen unterstreichen die besondere Bedeutung der verbliebenen intakten Wege der Tumorabwehr, wie z. B. der Thiole und der übrigen Tumorsuppressoren, bei diesem Patientenkollektiv.

4.9 P53

4.9.1 P53 als Marker

Aufgrund seiner zentralen tumorsupprimierenden Eigenschaften geht die beobachtete gestiegene Expression von p53 mit einer erhöhten genomischen Stabilität einher. In Abwesenheit von Wildtyp-p53 kommt es zur Anhäufung von Veränderungen des Genoms. Da eine inaktivierende Mutation von p53 ein wichtiger, zentraler Bestandteil der malignen Entartung zu sein scheint und dieses Tumorsuppressorgen in über der Hälfte aller Tumore mutiert ist (Buchhop S et al. 1997; Vogelstein B et al. 2010), dient die Expression von Wildtyp-p53 als Marker für das Risiko für eine Krebserkrankung.

P53 eignet sich insbesondere bei dem Kollektiv der BRCA-Mutationsträger als Marker, da bei diesen ein Defekt im Tumorsuppressornetzwerk besteht. Bei Trägern einer heterozygoten BRCA-Mutation ist dieses schützende Netzwerk der Tumorsuppressorgene durch den Ausfall eines Allels von BRCA und die folglich verminderte Expression des betroffenen Enzyms erheblich geschwächt. Für die Entstehung eines Tumors reicht ein alleiniger Ausfall von BRCA1 jedoch nicht aus. Wenn durch die, aus diesem Defekt resultierende, genomische Instabilität weitere Mutationen wie die Inaktivierung von p53 und die Aktivierung von Onkogenen hinzukommen, kann ein maligner Tumor entstehen (Brodie SG et Deng CX 2001). Deshalb ist die Expression von p53 hier besonders wichtig für die Verhinderung einer Krebserkrankung.

Sowohl die Aktivität von p53 als auch der Thiolspiegel korrelieren negativ mit dem Ausmaß hypoxischer und glykolytischer Zustände (Kremer H 2006). Deshalb eignet sich die Expression dieses Gens zur Bestätigung des, durch den Anstieg der Thiole gezeigten, protektiven Effekts von körperlichem Training.

4.9.2 Wirkung des Trainings auf die Expression von p53

4.9.2.1 Sportphysiologischen Ergebnisse, Thiole und p53

Nicht nur Radikale schädigen Gene und Proteine, einschließlich der Tumorsuppressoren. Darüber hinaus manipulieren Glucose und Hypoxie die Aktivität des Tumorsuppressors p53 (Kremer H 2006) (s. 4.8.3.6).

Die beobachtete Entwicklung des Stoffwechsels und der Körperzusammensetzung resultiert in einer vermehrt aeroben Stoffwechsellage mit einer verringerten Produktion

von ROS und einer Reduktion hypoxischer Zustände, einer Hormonmodulation mit Abnahme von IGF-1, Östrogenen, Adipokinen und einer Verringerung des gewebsschädigenden entzündlichen Milieus (s. 4.2-4.6). All diese Veränderungen wirken einer Beschädigung der Tumorsuppressoren entgegen.

Zudem ergaben sich in der molekularbiologischen Messung des Serumthiolspiegels Hinweise auf solch eine antineoplastische Entwicklung des Stoffwechsels (s. 4.8). Die Thiole korrelieren negativ mit der Anzahl der Schädigungen der DNA, da sie Radikale abfangen und das DNA-Reparaturenzym PARP aktivieren (Banne A et al. 2003). Außerdem gibt der Anstieg der Thiole eine Reduktion der schädigenden hypoxischen und glykolytischen Stoffwechsellage wieder. Diese würden Veränderungen von Genen und Proteinen, insbesondere von p53, verursachen (Kremer H 2006). Folglich werden die Tumorsuppressoren durch den beobachteten Anstieg geschützt.

4.9.2.2 Entwicklung der Expression von p53

Um ein geeignetes Referenzgen zur Normalisierung der Ergebnisse der qPCR für das Zielgen p53 zu finden, wurden Untersuchungen hierzu aus der Literatur (Mahoney DJ et al. 2004) herangezogen und diese in Zusammenschau mit den Ergebnissen der in der Kontrollgruppe LIA gemessenen Normalisierungen gegen verschiedene Referenzgene bewertet. Hierzu wurden B2M (β 2-Mikroglobulin), GAPDH (Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase), HPRT (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase) und RPL13 (Ribosomales Protein L13) ausgewählt.

B2M wurde bereits als geeignetes Referenzgen für die Intervention Sport beschrieben, da seine Expression im Muskel weder durch Ausdauersport noch durch hochintensives Training beeinflusst wird (Mahoney DJ et al. 2004). Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Ergebnisse deuten ebenfalls auf eine Eignung von B2M als Referenzgen für eine solche Intervention hin. Die Ergebnisse der anderen gemessenen Normalisierungen zeigen nämlich teilweise deutliche Veränderungen (s. 3.4). Die beobachteten Abfälle (Normalisierungen gegen GAPDH und HPRT) könnten zwar in einer vorherigen sportlichen Aktivität begründet liegen, da die meisten der Teilnehmer sich jedoch vor Beginn der Studie nicht regelmäßig sportlich betätigt haben und die beobachteten Abfälle deutlich sind, scheint eine Veränderung dieser Marker selbst wahrscheinlicher. Ein Anstieg von GAPDH durch hochintensive Belastungen wurde bereits publiziert (Mahoney DJ et al. 2004). Auch ein Anstieg in der LIA-Gruppe (Normalisierung gegen RPL13) erscheint aufgrund der unveränderten Aktivität der Probanden und vor dem Hintergrund der beschriebenen Abfälle in Veränderungen des Referenzgens begründet zu sein. In der

Normalisierung gegen B2M hingegen war die Expression von p53 vergleichsweise wenig verändert, was bei unveränderter Aktivität am plausibelsten erscheint. Aufgrund der Hinweise aus der Literatur (Mahoney DJ et al. 2004), welche durch die erhobenen Ergebnisse bestätigt werden, wurde B2M als Referenzgen gewählt.

Der in der Bestimmung von p53 auf mRNA-Ebene mittels qPCR in der HIT-Gruppe beobachtete Anstieg war nur deskriptiv. Dass dieser Effekt nicht deutlicher war und in der LIA-Gruppe ein Abfall beobachtet wurde, lässt sich anhand der Einzelergebnisse erklären. Bei zwei der doppelt eingeschlossenen Probanden wurde sowohl während des HIT- als auch während des LIA-Trainings ein Abfall beobachtet. Dieser war jedoch während der LIA-Phase jeweils stärker. Sowohl insgesamt als auch für alle doppelt eingeschlossenen Teilnehmer konnte damit individuell ein positiver Effekt von HIT gegenüber LIA festgestellt werden.

Dieser Anstieg der p53-Expression bestätigt auf Genebene die, auf Proteinebene durch den angestiegenen Thiolspiegel gezeigte Entwicklung. Diese Übereinstimmung erhöht die Aussagekraft des Ergebnisses.

4.9.2.3 Ursachen für den Anstieg der p53-Expression

Die positiven Effekte des körperlichen Trainings beruhen auf physischen und epigenetischen Veränderungen (Egan B et al. 2016). Letztere schlagen sich in der Faserzusammensetzung der Muskulatur, welche sich auf die Produktion von ROS und somit den oxidativen Stress auswirkt, sowie den Fettstoffwechsel nieder. Dieser hat neben der Produktion von Radikalen auch Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel und die Hormonproduktion (McGee SL et Hargreaves M 2011). Folglich entstehen trainingsbedingt weniger Schäden. Auch die langfristige Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der für die Bekämpfung der Tumorgenese wichtigen Abwehrreaktion vom Typ 1, beruht auf epigenetischen Veränderungen. Die vermehrte Expression der Tumorsuppressorgene wie p53 basiert ebenfalls auf der trainingsbedingten Aktivierung dieser Gene, welche durch epigenetische Veränderungen konserviert wird (Thomas RJ et al. 2016).

Die trainingsbedingte Zunahme der Expression von p53 deutet auf eine sportinduzierte Aktivierung der Sensorkinase ATM hin. Eine Ursache dafür können die durch Sport verursachten Schäden darstellen. Ist durch den heterozygoten Ausfall eines der BRCA-Gene weniger funktionelles Enzym vorhanden, verteilt sich das überschüssige Aktivierungspotential der ATM auf die restlichen Enzyme. Da diese Kinase neben BRCA1

(Gatei M et al. 2000) auch die PARP und p53 (Banin S et al. 1998; Canman CE et al. 1998) phosphoryliert und somit aktiviert, werden die intakten Tumorsuppressoren hochreguliert. Das kann die Zunahme der Aktivität dieser Enzyme erklären.

Auch die durch Sport induzierte Produktion von EPO könnte eine Aktivierung der ATM und damit eine Steigerung der Tumorsuppressoraktivität bedingen. EPO bindet an Jak/STAT-Rezeptoren (Darnell JE Jr. et al. 1994). Deren Signalweg aktiviert neben proliferatorischen Endpunkten auch antineoplastischen Effektoren. Endpunkte sind proapoptotische Proteine wie Bcl-2 und PI3Kinasen (MedChemExpress 2017). Zu letzteren zählt die ATM, welche die Tumorsuppressoren aktiviert. Damit stellt der Jak/STAT-Pathway eine, im Hinblick auf das Risiko der Tumorgenese, verhältnismäßig sichere Möglichkeit zur Induktion des überlebensnotwendigen Wachstums dar.

Zudem wirkt dieses Hormon über die vermehrte Bildung von Erythrozyten und die daraus folgende Steigerung der Sauerstofftransportkapazität antihypoxisch. Dadurch werden die Tumorsuppressoren, insbesondere p53, geschützt (Kremer H 2006, s. 4.8.3.6). Der beobachtete Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme (s. 3.2.1.1) und der Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (s. 3.2.1.2) bestätigen die Abnahme hypoxischer Zustände.

Eine weitere Ursache für den beobachteten Anstieg der Expression des Tumorsuppressors p53 kann die sportinduzierte Expression von PGC-1 α (Pilegaard H et al. 2003) darstellen. Dieses Protein aktiviert das konstitutiv produzierte p53, welches daraufhin den Zellzyklusstopp, die Beseitigung von ROS sowie die Apoptose initiiert (Sen N et al. 2011).

Zudem ist PGC-1 α an der antioxidativen Abwehr beteiligt, indem es Enzyme wie beispielsweise die SOD2 induziert (Qu A et al. 2009). Es wirkt über Bindung an STAT6 (Chan MM et al. 2012) der Bildung proinflammatorischer Zytokine entgegen (Vats D et al. 2006) und steuert die mitochondriale Biogenese (Valero T 2014; Sanchis-Gomar F et al. 2014; Dorn G et al. 2015; Safdar A et al. 2016). Da der aerobe Energiestoffwechsel in den Mitochondrien stattfindet, führt deren Zunahme zu einer Steigerung der aeroben Kapazität. Das wurde durch die trainingsbedingte Zunahme der Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (s. 3.2.1.2) bestätigt. Darüber hinaus wirkt PGC-1 α weiteren Risikofaktoren wie der peripartalen Kardiomyopathie, Bluthochdruck und der nahrungsinduzierten Adipositas entgegen und ist an der Regulation der Zellhomöostase beteiligt (National Center for Biotechnology Information, PPARGC1A 2016). Auf diese Weise schützt dieses Protein die Tumorsuppressoren.

4.9.3 Bedeutung der erhöhten p53-Expression: Kompensation der BRCA-Mutation

Die Tumorsuppressoren p53 und BRCA sind zentrale Bestandteile des antineoplastischen Systems einer Zelle. Bei Betrachtung der funktionellen Ähnlichkeit von BRCA1 und p53 wird klar, welcher enorme Defekt ein Ausfall beider dieser Gene verursacht. All diese Gemeinsamkeiten ermöglichen aber auch eine Übernahme der Funktionen des inaktiven BRCA-Allels durch das trainingsbedingt angestiegene p53 und somit eine Kompensation dieses Defekts.

Die bei Vorliegen einer BRCA-Mutation beobachtete physiologische Hochregulation von p53 (Vogelstein B et al. 2010) liefert Hinweise auf solch eine gegenseitige Kompensation der Tumorsuppressoren. Dies ist möglich, da Gemeinsamkeiten in der Aktivierung der beiden Tumorsuppressoren bestehen, sie zu einem großen Teil dieselben Effektoren adressieren, dieselben Funktionen erfüllen und miteinander interagieren. Sie wirken überlappend über viele verschiedene Signalwege und regulieren sich gegenseitig um einen optimalen Schutz vor der Entartung einer Zelle zu gewährleisten (Vogelstein B et al. 2010). Demzufolge kann durch den trainingsbedingten Anstieg von p53 der Ausfall des mutierten BRCA-Allels weitgehend abgefangen werden.

4.9.3.1 Gemeinsame Aufgabe von p53 und BRCA: Schäden begrenzen

4.9.3.1.1 Hypoxie und Stoffwechselregulation

Durch die Regulation des Zellstoffwechsels, welche eine der vielen gemeinsamen Aufgaben von BRCA1 und p53 darstellt, schützen diese Tumorsuppressoren alle Bestandteile der Zelle, auch sich selbst, vor Beschädigungen.

Eine der gemeinsamen antineoplastischen Funktionen dieser beiden Gene ist die Regulation der Angiogenese. BRCA1 reguliert über HIF-1 α und VEGF die Angiogenese (Kang HJ et al. 2006) (s. 4.2). P53 hemmt die Angiogenese über Induktion des Angiogeneseinhibitors TSP-1 (Sundaram P et al. 2011). So verhindern diese Tumorsuppressoren eine gesteigerte Angiogenese, welche zur Bildung zentraler, fragiler Blutgefäße führt. Diese würden eine rasche Proliferation ermöglichen und sind somit charakteristisch für maligne Tumore (s. 4.2).

Durch diese Regulation des Gefäßwachstums wirkt das vermehrt vorhandene p53, wie BRCA1, auch der Entstehung hypoxischer Zustände entgegen. Durch die Abnahme der hypoxischen Zustände sinkt die anaerobe Energiegewinnung mittels Glykolyse. Das führt zu einem Abfall der freien Glucose im Serum (s. 4.3). Diese würde bei einer Mutation von

BRCA1 aufgrund des Wegfalls der Hemmung der ACC und des CPT-1 vermehrt zur Produktion und intrazellulären Speicherung von Lipiden führen (Jackson KC et al. 2014). Deshalb ist diese Entwicklung bei Vorliegen einer BRCA-Mutation besonders bedeutsam. Die resultierende Abnahme der Verfettung der Muskulatur bewirkt eine verringerte Produktion von wachstums- und entzündungsfördernden Hormonen wie Östrogenen und Adipokinen (s. 4.4). Darüber hinaus wird vermieden, dass die Glucose aufgrund eines hypoxiebedingten Wegfalls des Citratzyklus in den Pentose-Phosphat-Weg eingeschleust wird. Dadurch wird die Produktion von Nukleinsäuren, dem Substrat für die Zellteilung, welche eine schnelle Proliferation ermöglichen, vermieden (Kumar V 2013). Indem diese, von BRCA1 bekämpften Eigenschaften von malignen Zellen umgangen werden, wird insbesondere bei BRCA-Mutationsträgern der Tumorgenese entgegengewirkt.

Da die Tumorsuppressoren BRCA1 und p53 hypoxische und glykolytische Zustände bekämpfen, verhindern sie die, durch diese bedingte Expression eines alternativen, in seiner Funktion veränderten, p53-Proteins (s. 4.8.3.6) (Kremer H 2006).

Darüber hinaus wird durch die Vermeidung der anaeroben Wege, ebenso wie durch die daraus folgende Verringerung von Glucose und Entzündung die Produktion von ROS gesenkt (s. 4.6). Damit wird die radikalbedingte Schädigung aller Zellbestandteile, die DNA mit den Tumorsuppressoren BRCA und p53 eingeschlossen, vermindert. Da die Beseitigung dieser Radikale und der durch diese verursachten Schäden bei einem Ausfall eines BRCA-Allels eingeschränkt sind (Yi YW et al. 2014), kommt dieser Entwicklung eine besondere Bedeutung zu. Folglich wird durch den Anstieg von p53 die Veränderung von Genen und somit die Entstehung einer Krebszelle bei diesem Kollektiv besonders effektiv vermieden.

Da die zellulären Bedingungen auch von den Tumorsuppressoren reguliert werden, besteht hier bei Ausfall eines BRCA-Allels ein Defizit. Dadurch werden die Tumorsuppressoren selbst weiter geschwächt, da ihre Aktivität direkt von der Stoffwechsellage abhängig ist (s. 4.9.2.1). Durch die sportbedingte Verbesserung der zellulären Umstände kann die Aktivität dieser Gene erhöht werden. Übernimmt das trainingsbedingt verstärkt exprimierte p53 die Regulation der Angiogenese, so können hypoxische Zustände und ihre Folgen, welche die Entstehung einer Krebszelle begünstigen, vermieden werden.

4.9.3.1.2 Effektoren: Apoptose und Zellzyklusarrest

Die multiplen Signalwege der Tumorsuppressorgene p53 und BRCA1 beziehungsweise BRCA2 sind bis heute nicht vollständig entschlüsselt. Es sind jedoch gemeinsame

Effektoren bekannt. P53 ist ein sequenzspezifischer transkriptioneller Aktivator (Farmer et al. 1992; Funk et al. 1992), der die Expression antineoplastischer Gene initiiert. Auf diese Weise wird eine Zelle mit beschädigtem Genom in den Zellzyklusarrest überführt und repariert. Ist die Zelle so schwer beschädigt, dass alle diese Bemühungen vergebens sind, kommt es zur Einleitung der Apoptose. Zu den von p53 aktivierten Effektoren zählen die Zellzyklusinhibitoren p21 und GADD45 sowie die mitochondrialen Proteine Bcl-2 und Bax, welche die Apoptose regulieren (Vogelstein B et al. 2010). Die Effektoren von BRCA1 sind größtenteils dieselben. BRCA1 induziert ebenfalls über GADD45 (Li S et al. 2000; Fan W et al. 2002), und p21 (Somasundaram K et al. 1997; Ouchi T et al. 1998; Zhang H et al. 1998; Chai YL et al. 1999; Ouchi T et al. 2000) den Zellzyklusarrest und steuert über die Proteine der Bcl-2-Familie, Bcl-2 und Bax, den programmierten Zelltod (Vogelstein B et al. 2010). Da das vermehrt exprimierte p53 dieselben Zielmoleküle adressiert wie BRCA1, kann es das durch dessen Ausfall entstehende Defizit kompensieren.

4.9.3.1.3 Oxidativer Stress und Schäden

Darüber hinaus besitzen die Tumorsuppressoren BRCA1 und p53 weitere gemeinsame protektive Funktionen, welche bei diesem Probandenkollektiv von dem vermehrt exprimierten p53 übernommen werden können.

BRCA1 fungiert als Radikalfänger, Sensor und Reparaturenzym für DNA-Schäden. Es induziert p21, dieses interagiert bei oxidativem Stress mit NRF2, um die Radikale zu bekämpfen (Chen W et al. 2009). P53 trägt ebenfalls zur Abwehr von oxidativem Stress bei (Vurusaner B et al. 2012). Durch diese Reduktion der Radikale wird die Zelle einschließlich der Tumorsuppressoren weniger beschädigt.

4.9.3.2 Interaktion der Tumorsuppressoren, Aktivierung des intakten BRCA-Allels

Obwohl viele Funktionen von BRCA durch andere Enzyme wie p53 übernommen werden können, ist das Tumorsuppressornetzwerk bei einer Inaktivität von BRCA beeinträchtigt. BRCA1 und p53 erfüllen nämlich auch unterschiedliche Aufgaben. Außerdem modulieren sie gegenseitig ihre Funktionen.

Eine nicht von p53 erfüllte, zentrale antineoplastische Funktion der BRCA-Proteine ist die Reparatur der ständig anfallenden DNA-Doppelstrangbrüche mittels homologer Rekombination (Venkitaraman AR 2001). Da die Funktion von BRCA für diesen einzig exakten Mechanismus zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen erforderlich ist, entstehen aus diesen Schäden bei einem Ausfall beider BRCA-Allele Veränderungen im Genom

(Joseph A et al. 2006). P53 steuert die Reparatur dieser Schäden, es ist an der Auswahl des Reparaturmechanismus von Doppelstrangbrüchen beteiligt. P53 bindet die, an der homologen Rekombination beteiligten Proteine Rad51 und BRCA1 und reprimiert dadurch deren Transkription. Allerdings wurden Punktmutationen von p53 beobachtet, die mit einer verminderten Bindung an Rad51 einhergehen (Stürzbecher HW et al. 1996; Buchhop S et al. 1997). Folglich wäre bei einer solchen Mutation von p53 aufgrund der verminderten Hemmung der beteiligten Proteine Rad51 und BRCA1 eine vermehrte Aktivierung dieses Reparaturmechanismus zu erwarten. Die Inhibierung der homologen Rekombination zugunsten der Einleitung des Zelltods durch p53 (Vogelstein B et al. 2010) kann einen Schutzmechanismus zur Beseitigung beschädigter Zellen darstellen. Andererseits kann p53 durch Einleitung des Zellzyklusstopps (Vogelstein B et al. 2010) die Bedingungen für eine Reparatur schaffen.

Auch BRCA1 moduliert andere Gene. Die Aktivität des p53-Netzwerks wird durch Deubiquitinasen und Ubiquitinasen reguliert (Vogelstein B et al. 2010). BRCA1 besitzt eine E3-Ubiquitin-Ligase-Aktivität (Yi YW et al. 2014) und kann damit diese Funktion erfüllen. Zudem stabilisiert BRCA1 die Tumorsuppressoren p53 (Saha T et al. 2009) und Rb (Yarden RI et Brody LC 1999) und unterdrückt die Expression von Onkogenen wie N-Myc (Li H et al. 2002). Die Interaktion von BRCA1 mit dem C-Terminus von p53 führt zu einer Transkription der Effektoren p21 oder Bax (Somasundaram K et al. 1997; Ouchi T et al. 1998; Zhang H et al. 1998). In der Folge bindet auch der C-Terminus von BRCA an p53 und kann die Transkription des p21-Promotors aktivieren (Chai YL et al. 1999). Indem es p53 stabilisiert und vorzugsweise die p53-abhängige Transkription von Effektoren induziert, die an der DNA-Reparatur und dem Wachstumsarrest beteiligt sind, unterstützt BRCA1 die Wiederherstellung der Zellen. Die DNA-schädigenden Agentien hingegen stabilisieren ebenfalls p53, führen aber auch zur Transkription proapoptotischer Gene (MacLachlan TK et al. 2002; Yi YW et al. 2014).

Dieses Zusammenwirken von p53 und BRCA1 im Umgang mit beschädigten Zellen unterstreicht die Notwendigkeit einer Funktionsfähigkeit beider Enzyme für eine intakte Tumorabwehr. Die gegenseitige Modulation der Funktionen deutet darauf hin, dass die Tumorsuppressoren diesen gegenseitigen Einfluss benötigen, um optimal funktionieren zu können. BRCA1 kommt dabei eine reparaturfördernde Rolle zu, wohingegen p53 eher die Apoptose und damit die Beseitigung der beschädigten Zelle begünstigt.

Das lässt darauf schließen, dass ein kompletter Ausfall eines solch zentralen Tumorsuppressors wie BRCA nicht vollständig kompensiert werden kann. Deshalb ist die Aktivität des verbliebenen BRCA-Allels für die Verhinderung einer Krebserkrankung

besonders wichtig. Ein Funktionsverlust des zweiten BRCA-Allels und somit der vollständige Ausfall dieses Tumorsuppressors ist dem two-hit-Modell (Knudson AG Jr. 1971) zufolge ein grundlegender Mechanismus für die Entstehung der, mit einer BRCA-Mutation assoziierten Tumore. Bei einem vollständigen Ausfall des Tumorsuppressors BRCA1 käme es zur genomischen Instabilität. Daraus würden multiple genetische Veränderungen wie eine Inaktivierung von p53 und eine Aktivierung von Onkogenen folgen und es käme zur Tumorentstehung (Brodie SG et Deng CX 2001).

Demzufolge können die anderen antineoplastischen Elemente wie p53 BRCA nur teilweise ersetzen. Allerdings kann durch Sport die Funktion von p53 moduliert werden. Ausdauersport führt dazu, dass p53 ins Mitochondrium transloziert. Da die subzelluläre Lokalisation von p53 dessen pro- oder antiapoptotische Funktion determiniert, wird so dessen antiapoptotische, wiederherstellende Wirkung angesteuert (Safdar A et al. 2016). So könnte durch das Training eine BRCA-ähnliche Funktion von p53 erwirkt werden.

Zudem kann das Training durch die beobachtete Stärkung der aktivierenden Signalwege und des gesamten Tumorsuppressornetzwerks auch eine Steigerung der Aktivität von BRCA bewirken. Im Tierexperiment konnte bereits gezeigt werden, dass körperliche Aktivität auch unmittelbar über Steigerung der Expression der BRCA1-mRNA mit dessen Aktivität und damit einer Verminderung des Risikos einer Tumorentstehung einhergeht (Wang M et al. 2009). Auch beim Menschen wurde bereits eine Zunahme der Expression der heterozygot vorliegenden Allele von BRCA1 und BRCA2 beschrieben (Thomas RJ et al. 2016).

Die noch vorhandene Menge an BRCA-Protein wird durch die gemeinsamen aktivierenden Mechanismen wie die ATM (Gatei M et al. 2000) (s. 4.9.2.3) ebenfalls vermehrt aktiviert. Darüber hinaus werden durch die schützende Funktion der durch das Training vermehrt aktivierten Komponenten des antineoplastischen Systems und die sportbedingten Stoffwechselveränderungen Schäden verhindert (s. 4.2-4.6). Damit werden auch Veränderungen von BRCA, sowohl auf Protein- als auch auf Genebene, vermieden. Diese könnten eine Inaktivierung bedingen. Auch die beobachtete Stärkung der Expression des Tumorsuppressors p53 (s. 4.9.2.2) und des DNA-Reparaturenzyms PARP (s. 4.8.3.4) fördern die Aktivität von BRCA. Die Tumorsuppressoren unterstützen sich in ihrer Wirkung, indem sie sich gegenseitig aktivieren und durch Beseitigung von Noxen vor Beschädigungen schützen. Folglich kann der Anstieg der Expression von p53 sowohl Ursache als auch Resultat einer Zunahme der Expression des noch verbliebenen, intakten BRCA-Allels sein. In diesem Sinne wäre, analog zur beschriebenen Stabilisation von p53 durch BRCA1 (Saha T et al. 2009), auch ein umgekehrter Mechanismus oder eine

derartige Interaktion mit anderen Tumorsuppressoren naheliegend. Dass bereits eine Interaktion der PARP mit p53 beschrieben wurde (Beneke S et Bürkle A 2007a), unterstützt diese These.

Das deutet darauf hin, dass durch das hochintensive körperliche Training aufgrund der Vernetzung der Tumorabwehrmechanismen auch die Aktivität von BRCA als ein Bestandteil dieses Netzwerks gesteigert werden kann. Dem kommt bei Vorliegen einer BRCA-Mutation ein besonderer präventiver Nutzen zu, da damit an der für die Tumorgenese wesentlichen Ursache angegriffen wird.

4.10 Kritische Reflexion, Limitationen und Optimierungspotential der Methodik

Viele der Messwerte zeigen zwar eine Tendenz, sind aber nicht signifikant. Die Gründe hierfür liegen einerseits in der Durchführung der Studie und zum anderen an dem speziellen Patientenkollektiv.

Die Durchführung erscheint im Rückblick verbesserungswürdig und kann im Rahmen der Fortführung der Studie optimiert werden. Durch eine Standardisierung und konsequentere Umsetzung der Studienvorgaben könnte im weiteren Verlauf der Studie die Aussagekraft der Ergebnisse optimiert und die Anzahl der fehlenden Daten minimiert werden.

Beim Ausfüllen der Fragebögen sollte darauf geachtet werden, dass die Teilnehmer alle Punkte beantwortet haben.

Zudem war das Trainingsmonitoring uneinheitlich. Bei manchen Probanden wurden nicht alle Puls- und Blutdruckwerte erfasst. Dies lag daran, dass die Einheiten teilweise in verschiedenen Fitnessstudios durchgeführt wurden, um den Teilnehmern den langen Anfahrtsweg nach Ulm zu ersparen. Außerdem wurden bei den peripher trainierenden Teilnehmern keine Laktatmessungen durchgeführt. Hier könnte die Zusammenarbeit verbessert werden, die Mitarbeiter der Studios sollten intensiver angeleitet werden. Alternativ könnten Trainingsmöglichkeiten an anderen Kliniken angeboten werden.

Bei der Auswahl der Untersuchungsmethoden kam es ebenfalls zu Unregelmäßigkeiten. Die Messung des Körperfettanteils wurde zunächst mittels Infrarotmessung durchgeführt. Dieses Verfahren ist jedoch sehr unzuverlässig und wurde durch die, im Verlauf der Studie an der Klinik neu etablierte Bestimmung mittels Ultraschall abgelöst. Dieses Verfahren weist zwar einige Vorteile auf, die Vergleichbarkeit blieb durch den Methodenwechsel

aber auf der Strecke. Deshalb konnte anhand dieser Daten nur die individuelle Entwicklung beurteilt werden.

Ein entscheidender Punkt bei der Untersuchung des Genexpressionsprofils ist die Zeit. Dieses Muster verändert sich sehr schnell, schon innerhalb von Stunden kann ein Effekt messbar werden oder auch wieder verschwinden. Deshalb wurde der Zeitraum zwischen der letzten Trainingseinheit und der Muskelbiopsie genormt. Allerdings konnte dieses Zeitfenster manchmal nicht eingehalten werden, da viele der Probanden eine weite Anreise hatten und zu einem großen Teil berufstätig waren. Dieser Confounder des Zeitfensters sollte im weiteren Verlauf der Studie ausgeschaltet werden. Sollte eine Einhaltung nicht möglich sein, müsste eine Fortführung des Trainings bis zum festgelegten Zeitfenster vor der Biopsie angestrebt werden.

Auch war der Zeitraum der Intervention mit 6 Wochen relativ kurz. Zu Beginn der Trainingsphase ist zwar der größte Effekt zu erwarten, nach einer Interventionsphase von beispielsweise 3 Monaten wäre dieser aber voraussichtlich deutlicher.

Ein weiteres Problem stellte die Teilnehmerrekrutierung dar. Das Kollektiv der BRCA-Mutationsträger ist sehr klein, da die Prävalenz dieser Polymorphismen bei 0,3 bis 0,5 % liegt (s. 1.3.2; Bürki N 2012). Viele der Betroffenen wissen nicht, dass sie diese Genveränderung besitzen. Denn nur wenn aufgrund der Erkrankungskonstellation in der Familie eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund besteht, übernehmen die Krankenkassen die Kosten für einen Test. Und auch dann wollen einige der Betroffenen nicht wissen, ob sie die Mutation tragen, denn diese Diagnose kann auch belastend sein. Auch setzen sich einige der Mutationsträger nicht mit dieser Diagnose und den damit verbundenen Risiken auseinander, sondern verdrängen diese. Außerdem unterliegt die Diagnose einer BRCA-Mutation strengen Datenschutzrichtlinien. Denn diese könnte zu einer Benachteiligung der Betroffenen führen, Versicherungen und Arbeitgeber würden Bewerber mit einem geringeren Erkrankungsrisiko bevorzugen. Aufgrund dieser Vorgaben konnten nur über die Kliniken, Informationsveranstaltungen und Selbsthilfegruppen BRCA-Mutationsträger angeworben werden, diese durften nicht persönlich kontaktiert werden. Aufgrund der Kriterien, die eine Teilnahme ausschließen (z. B. Komorbidität, aktuelle Krebserkrankung und folglich Therapie, Nicht-Mutationsträger), mussten interessierte bzw. schon eingeschlossene Teilnehmer ausgeschlossen werden, dies führte zu insgesamt 6 Ausschlüssen. Zudem erfordert es Mut, an einer Studie teilzunehmen. Eine Teilnahme bedeutet nämlich für einen bestimmten Zeitraum eine gewisse Belastung. Die Teilnehmer verpflichten sich, regelmäßig am Training teilzunehmen und die Untersuchungen mit Entnahme von Blut und Muskelbiopsien über sich ergehen zu lassen.

Neben dem angestrebten eigenen Nutzen, der aber ungewiss ist, stellen sie ihren Körper der Forschung zur Verfügung. Dies alles führte zu lediglich 16 Einschlüssen in einem Zeitraum von 2,5 Jahren. Deshalb wurde die Pilotphase nach diesem Zeitfenster geschlossen, um erste Ergebnisse zu analysieren und gegebenenfalls Anpassungen des Studienkonzepts vornehmen zu können.

Zudem gibt es bei jeder Therapie Responder und Non-Responder. Auch innerhalb dieses ohnehin schon kleinen Patientenkollektivs existieren weitere Unterschiede. Diese haben sich insbesondere bei der $VO_2\text{max}$ (s. 3.2.1.1, 4.2) und dem Ruheumsatz (s. 3.3.2, 4.3) gezeigt. Neben möglichen Abweichungen von den Studienvorgaben durch die Teilnehmer (s. 4.2) könnten die verschiedenen inaktivierenden Mutationen von BRCA eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Reaktionen auf das Training darstellen. Die Lokalisation und die Art der Veränderung könnten das Ansprechen beeinflussen. Das macht das Erreichen eines messbaren, signifikanten Effekts anhand eines einzelnen Parameters umso schwieriger. Um dieser Herausforderung zu begegnen, wurden mehrere Marker erhoben. Anhand des Zusammenhangs dieser Messwerte konnte die Plausibilität der Ergebnisse überprüft werden. Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, zukünftig individualisierte, auf den Patienten zugeschnittene Therapiekonzepte zu entwickeln. Indem jeder Patient die für ihn optimale Behandlung erhält, könnte die Ansprechrate und damit der Erfolg einer Intervention optimiert werden.

Vor diesem Hintergrund ist eine verlässliche Erfassung der Daten besonders wichtig. Die zur Auswertung verwendeten Methoden haben sich als zuverlässig erwiesen. Neben dem bereits erprobten Fragebogen LOT-R wurden weitere an der Klinik etablierte Marker erhoben. Die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse wurde anhand der im Rahmen der Auswertung durchgeführten Qualitätskontrolle bestätigt. Bei der Auswertung der Effizienzanalyse der qPCR ergaben sich durchweg hohe Werte (s. 3.4.1). Diese sprechen für eine funktionierende Amplifikation und Detektion der Produkte. Die NTC war wie erwartet negativ, wodurch eine Kontamination ausgeschlossen werden kann. Zudem machen die leicht unterschiedlichen Effizienzen letztendlich keinen Unterschied, da überall dieselbe Templatmenge eingesetzt wurde. Die Signifikanz des primären Endpunktes, der Entwicklung des Thiolspiegels, zeigt ebenfalls die Verlässlichkeit des eingesetzten Verfahrens, des Thiol-ELISAs, an.

4.11 Nachsorge und Feedback der Teilnehmer

Die Studie ermöglichte den Teilnehmern auch den Einstieg in ein sportlicheres Leben. Schließlich sind die positiven Effekte körperlicher Aktivität auf das kardiovaskuläre System bekannt (Erikssen G et al. 1998; Hambrecht R et al. 2005) (s. 1.5.2). Zudem gibt es Hinweise, dass Sport zur Prävention von Malignomen, auch bei Vorliegen einer BRCA-Mutation, geeignet ist (Lynch BM et al. 2011) (s. 1.5.4).

Um den Teilnehmern eine Fortführung des Trainings zu ermöglichen, wurden sie über die Interventionsphase hinaus an örtliche Fitnessstudios übermittelt. Dort können sie aufgrund einer Kooperation mit der Sport- und Rehabilitationsmedizin Ulm zu vergünstigten Konditionen trainieren. Des Weiteren bekamen sie ihre persönlichen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Leistungszuwächse mitgeteilt. So erhielten sie ein Feedback über den Erfolg der Intervention. Zudem wurde ihnen die Möglichkeit gegeben, zu einem späteren Zeitpunkt nochmals zu einer Leistungsdiagnostik im Sinne eines Follow-up zu kommen, um den Effekt weiteren Trainings beziehungsweise einer Detrainingsphase zu erfassen.

Von den Probanden selbst wurde das Training als sehr gut bewertet, ihr Feedback war durchweg positiv. Viele nutzten das Angebot als Einstieg in eine sportlich aktivere Zukunft. Da diese Präventionsstrategie von den Betroffenen angenommen wurde, stellt diese Strategie eine mögliche präventive Maßnahme dar.

4.12 Schlussfolgerung

Hochintensives körperliches Training scheint bei BRCA-Mutationsträgern einen positiven, langfristig stimulierenden Effekt auf das Immunsystem zu haben. In der vorliegenden Studie wurde eine Stärkung der antineoplastischen Komponenten des Immunsystems, repräsentiert durch den signifikanten Anstieg des Thiolspiegel im Serum sowie die deskriptive Zunahme des Tumorsuppressors p53 auf RNA-Ebene, erzielt. Dass diese positiven Effekte bereits nach so kurzer Zeit am Genom nachweisbar sind, untermauert den Erfolg des Trainings. Da solche positiven sportlichen Effekte nur von kurzzeitiger Dauer sind, ist eine Fortführung der sportlichen Aktivität für eine Aufrechterhaltung dieser positiven Effekte unerlässlich.

Sport bewirkt ausgehend von einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der damit verbundenen Veränderung der Körperzusammensetzung eine Zunahme des aeroben Stoffwechsels sowie eine antiinflammatorische und antiproliferatorische

Hormonproduktion. Dies führt zu einem Anstieg der protektiv wirkenden Thiole und einer Stärkung der Tumorsuppressoren wie p53 und wirkt somit einer Krebserkrankung entgegen. Da sich die Funktionen von BRCA und p53, den Thiolen sowie der durch letztere aktivierten PARP überschneiden und die Tumorsuppressoren gemeinsame Effektoren adressieren, sind diese Proteine gemeinsam in der Lage, viele der Aufgaben von BRCA zu übernehmen. Zudem wird das verbliebene BRCA-Allel durch diese trainingsbedingten Entwicklungen und die Interaktionen des antineoplastischen Systems ebenfalls vermehrt aktiviert und vor Beschädigungen geschützt. Dadurch kann der, durch eine heterozygote Mutation dieses Tumorsuppressorgens entstandenen Defekt eventuell teilweise abgefangen werden.

Damit wurden im Rahmen dieser Studie anhand natürlich aktivierter Wege erstmals Angriffspunkte für eine gezielte Intervention bei diesem Patientenkollektiv aufgezeigt. Es wurde gezeigt, dass körperliche Aktivität einen Ansatz in der Primärprävention von Krebserkrankungen, insbesondere bei vorhandener BRCA-Mutation, darstellt. Da durch körperliches Training an genau den Zielpunkten angegriffen wird, an welchen durch die Inaktivität eines BRCA-Allels ein Defekt entsteht, ist eine Intervention bei diesem Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung.

Insgesamt profitieren alle Menschen von körperlicher Aktivität, da antineoplastische Mechanismen gestärkt werden. Die vergleichbare Wirkung bei einer von vornherein gegebenen Beeinträchtigung der adressierten Abwehrmechanismen lässt auf eine besondere Effektivität einer solchen Intervention bei diesen Hochrisikopatienten schließen.

Die Kernpunkte der Diskussion sind in 7.4 (S.134) zusammenfassend dargestellt.

4.13 Weiterführende Fragestellungen

Der Zusammenhang zwischen dem beobachteten Anstieg des Thiolspiegels und einer reduzierten Anzahl an DNA-Schäden bei den vorliegenden Probanden kann mithilfe weiterer Verfahren verifiziert werden. Dafür eignet sich beispielsweise der Comet Assay.

Interessant wäre ein Vergleich mit anderen immungeschwächten Patientenkollektiven wie z. B. Patienten unter Chemotherapie oder post-allo-Patienten. Auch hier wäre ein besonderer Nutzen zu erwarten. Auch auf Menschen mit anderen angeborenen Defekten der Immunabwehr könnten diese Ergebnisse übertragen werden. Bei weiteren Tumorsuppressorgendefekten wie dem Li-Fraumeni-Syndrom (p53-Mutation) oder der

familiären adenomatösen Polyposis (FAP) (APC-Mutation), welche bis zum frühen Erwachsenenalter nahezu immer zu einer Krebserkrankung führt, wären ähnliche Effekte zu erwarten.

Ein weiterer interessanter Punkt wäre, wie sich Sport auf die Morphologie der Tumorzellen und damit die Prognose einer späteren Krebserkrankung auswirkt. Durch die Stärkung der antikanzerogenen Mechanismen wäre eine geringere Aggressivität, also ein höherer Grad der Differenzierung sowie eine niedrigere Proliferationsrate (Ki-67-Index) zu erwarten. Eine weniger ausgeprägte Anaplasie eröffnet Therapieoptionen gegen die noch vorhandenen Eigenschaften des malignen Klon wie die Expression von Hormonrezeptoren. Zudem geht ein langsames Wachstum mit einer Diagnose bereits in frühem Stadium, verbessertem Therapieansprechen sowie in der palliativen Situation längerem Überleben und verzögertem Eintreten von Komplikationen einher. Zudem wäre ein höheres Erkrankungsalter plausibel, da die Zelle länger braucht um genug Schäden für eine Entartung anzuhäufen.

Neue Erkenntnisse über den besonderen Aufbau und das Verhalten der Malignome können zunächst in der Therapie angewendet werden. Aktuell ist wenig über die, mit einer hereditären Mutation des Tumorsuppressors BRCA assoziierten Tumore bekannt. Folglich gehen diese eine mit einer schlechteren Prognose einher. Durch Identifikation von der Entartung zugrundeliegenden Mechanismen können diese gezielter und somit wirkungsvoller bekämpft werden. Gelingt es neben dem DNA-Reparaturenzym PARP ein weiteres Ziel für eine wirkungsvolle Bekämpfung dieser Tumore zu identifizieren, so wäre dies ein möglicher Angriffspunkt für Pharmaka. Durch die Kombination mehrerer Wirkstoffe kann die Summationsdosis erhöht und somit ein verbessertes Ansprechen erreicht werden.

Die besonderen Eigenschaften der Tumorzellen können im Rahmen von Immunchemotherapien genutzt werden. Durch spezifische Antikörper können selektiv die von dem zugrunde liegenden, malignen Klon exprimierten Cluster adressiert werden. Ein gutes Beispiel für eine solch zielgerichtete Therapie ist der spezifische Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, der bei der CML zum Einsatz kommt. Hier wäre aufgrund der aus einem Ausfall von BRCA1 resultierenden, in den entsprechenden Tumoren beobachteten Anhäufung von VEGF eine Therapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab denkbar. Eine weitere Möglichkeit stellt die Transfusion immunologischer Faktoren dar. So wäre eine Transfusion von T-Zellen, die gegen die speziell bei einem BRCA-Defekt entstehenden Tumoreigenschaften gerichtet sind, nach dem Vorbild der beim HPV-assoziierten Larynxkarzinom erforschten Immuntherapie, denkbar. Eine weitere

Methode ist die Beeinflussung der Gentranskription. In der Therapie neurologischer Erkrankungen wie der Chorea Huntington wird aktuell die Wirkung von Antisense-Oligonukleotiden getestet, welche das mutierte Gen blockieren. Die Natur kann hier als Vorbild dienen, durch das Stabilisatorprotein PGC-1 α (s. 4.9.2.3) wird p53 aktiviert. Die Entwicklung ähnlicher Aktivatoren und Stabilisatoren, von Transkriptionsfaktoren, oder gar das Einbringen von Gensequenzen mithilfe von Vektoren wären neuartige Behandlungsstrategien. Indem die natürlichen Abwehrmechanismen beobachtet und nachgeahmt oder bestenfalls aktiviert werden, kann das Nebenwirkungsprofil auf niedrigem Niveau gehalten und ein maximaler Effekt erreicht werden. Die Zunahme des Serumthiolspiegels und der Expression von p53 bei BRCA-Mutationsträgern liefern erste Hinweise auf mögliche Angriffspunkte einer Therapie bei dieser Tumorentität. Auf Basis der Effekte eines hochintensiven körperlichen Trainings wäre der Nutzen einer Verabreichung von Thiolen als Begleitung einer Chemotherapie oder als Prophylaxe interessant. Bisher wurden weder die Methoden einer erfolgreichen Thiolsubstitution noch deren Wirkung im Rahmen einer solchen Therapie näher untersucht.

5. Zusammenfassung

Bei einer heterozygoten loss-of-function-Mutation des Tumorsuppressorgens BRCA (**B**reast **C**ancer **A**ssociated **G**ene) beträgt das Lebenszeitrisiko einer Frau für eine Brustkrebserkrankung 60 bis 80 % und für eine Eierstockkrebserkrankung 20 bis 40 % mit einer Prävalenz für die Mutation von 0,3 bis 0,5 %. Standardmaßnahme bei der Diagnose BRCA-Mutation ist ein intensives Screeningprogramm. Weitere mögliche Maßnahmen sind die chirurgische Entfernung von Brüsten und/oder Eierstöcken und eine Antihormontherapie. Diese Strategien verhindern eine Krebserkrankung jedoch nicht und führen zu großen Einschnitten in das Leben der Betroffenen. Aus der Literatur ist bekannt, dass körperliche Aktivität im Allgemeinen zur Vorbeugung von Krebserkrankungen dienen kann.

Diese Dissertation befasst sich mit der Fragestellung, ob durch hochintensives körperliches Training (HIT) bei BRCA-Mutationsträgern eine Verbesserung der psychischen Verfassung, positive Auswirkungen im Bereich des Stoffwechsels, eine Verminderung von oxidativem Stress und eine Stärkung der DNA-Reparaturkapazität erreicht werden können. Diese Veränderungen wären Anhaltspunkte dafür, dass hochintensives körperliches Training (HIT) an durch den Ausfall von BRCA entstandenen Schwachstellen angreift und so insbesondere bei diesem Kollektiv der Entstehung von Krebs entgegenwirkt.

Hierzu wurden im Rahmen einer zweiarmigen, randomisierten, kontrollierten Kohortenstudie mit BRCA-Mutationsträgern (w/m) an der Universität Ulm, der BIJOU-Studie (Studie zur Untersuchung der Effekte von hochintensivem körperlichem Training bei BRCA-Mutationsträgern), vor und nach der Interventionsphase Datenerhebungen durchgeführt um die Veränderungen der im Folgenden aufgeführten Einflussgrößen zu erfassen. Die psychologische Verfassung wurde anhand eines Fragebogens (LOT-R, **L**ife **O**rientation **T**est **R**evised), das Leistungsvermögen der Teilnehmer mittels Spiroergometrie und Maximalkrafttest und die Körperkonstitution mittels Anthropometrie, insbesondere Ruheumsatzmessung, beurteilt. Aus der Muskelbiopsie wurde die Genexpression mit einer qPCR (**q**uantitative **P**olymerase-**K**etten**r**eaktion) aus mRNA bestimmt. Anhand des entnommenen Blutes wurden Proteine im Serum mittels ELISA (**E**nzyme **L**inked **I**mmuno**s**orbend **A**ssay) gemessen. Die Teilnehmer wurden einer auf dem Fahrradergometer und im Krafraum hochintensiv trainierenden Gruppe (HIT, n=10) und einer Kontrollgruppe (LIA, n=6), deren Teilnehmer niedrig intensive Übungen wie Achtsamkeit und Wirbelsäulengymnastik absolviert haben, zugeordnet (ohne die 6 Drop-Outs). Die Interventionsphase erstreckte sich über 6 Wochen mit drei Trainingseinheiten pro Woche à 60 bis 70 Minuten. In der HIT-Gruppe wurde ein Anstieg des Optimismus/Pessimismus-Verhältnis um 14,67 % von 1,47 auf 1,69 (LIA: +19,44 % von 1,08 auf 1,29) festgestellt. Die Spiroergometrie ergab einen Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) um 5,37 % von

2,05 l/min auf 2,16 l/min (LIA: -1,99 % von 2,01 l/min auf 1,97 l/min) und eine Verschiebung der Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (PIAS) um 20,78 %* von 87,6 W auf 105,8 W (LIA: -3,47 % von 103,6 W auf 100,0 W). Im Maximalkrafttest wurde eine Steigerung des one-repetition-maximum (1 RM) an der Brustpresse um 36,52 %* von 46,0 kg auf 62,8 kg (LIA: +7,69 % von 49,4 kg auf 53,2 kg) und in der Anthropometrie eine Erhöhung des Ruheumsatzes um 3,48 % von 21,53 kcal/(kg*24h) auf 22,28 kcal/(kg*24h) (LIA: -11,28 % von 21,01 kcal/(kg*24h) auf 18,64 kcal/(kg*24h)) ermittelt. Aus den Blutproben wurde mittels ELISA ein Anstieg des Thiolspiegels im Serum um 10,16 %* von 606,3 µmol/l auf 667,9 µmol/l (LIA: -5,54 % von 712,5 µmol/l auf 673,0 µmol/l, zusätzlich bei Nicht-Mutationsträgern: +9,99 % von 608,4 µmol/l auf 669,2 µmol/l) nachgewiesen. In der qPCR von p53 aus mRNA aus Muskelgewebe ergab sich eine Steigerung um 11 % (LIA: -15 %). (*: signifikant ($p \leq 0,05$))

Ein positiver Effekt auf die psychologische Verfassung konnte in beiden Gruppen festgestellt werden, nicht aber für das hochintensive körperliche Training (HIT) an sich. Die Veränderungen der sportphysiologischen und anthropometrischen Parameter zeigen eine Verbesserung der Stoffwechsellage an. Die Anstiege von VO_2 max und PIAS deuten auf eine Zunahme des aeroben Stoffwechsels hin, der mit einer Reduktion der proneoplastischen hypoxischen und glykolytischen Zustände und kanzerogenen Vorgänge wie der Entstehung von Radikalen und daraus folgenden DNA-Schäden einhergeht. Vermehrter aerober Stoffwechsel sowie die Steigerungen der Maximalkraft und des Ruheumsatzes weisen auf eine Zunahme der Muskulatur zulasten des Fettgewebes hin. Die veränderte Körperzusammensetzung wirkt durch Produktion entsprechender Mediatoren entzündlichen Prozessen entgegen und stärkt das Immunsystem. Die damit einhergehende Reduktion von oxidativem Stress und Erhöhung der DNA-Reparaturkapazität führen zu einer Verringerung der Anzahl an DNA-Schäden und folglich des Risikos einer Krebserkrankung. Die molekularbiologischen Messergebnisse stärken diese Befunde. Da die Thiole als Radikalfänger fungieren, die DNA-Reparaturkapazität sowie die zelluläre Stoffwechsellage repräsentieren, korreliert der Anstieg des Thiolspiegels mit einer Verminderung von Entdifferenzierung der Zellen und DNA-Schäden. Der zu den Ergebnissen einer gesunden Vergleichsgruppe gleichwertige Anstieg ist besonders wertvoll, da bei BRCA-Mutationsträgern aufgrund der höheren Anzahl an DNA-Schäden die Grenze für eine Krebsentstehung näher liegt. Die Steigerung der Genexpression des Tumorsuppressors p53 bestätigt dieses Ergebnis, da p53 ebenfalls an der Beseitigung von Radikalen und der DNA-Reparatur beteiligt ist.

Insgesamt konnte die Hypothese untermauert werden, dass bei BRCA-Mutationsträgern durch hochintensives körperliches Training (HIT) oxidativer Stress vermindert und die DNA-Reparaturkapazität gestärkt werden können, wodurch sich die Anzahl an DNA-Schäden verringert und folglich insbesondere bei diesem Kollektiv das Krebsrisiko sinkt.

6. Literaturverzeichnis

1. Aceves C., Anguiano B., Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*. 2005;10:189-96.
2. Adler V., Pincus M.R., Minamoto T., Fuchs S.Y., Bluth M.J., Brandt-Rauf P.W., Friedman F.K., Robinson R.C., Chen J.M., Wang X.W., Harris C.C., Ronai Z. Conformation-dependent phosphorylation of p53. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;94:1686-91.
3. Adler V., Yin Z., Tew K.D., Ronai Z. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling. *Nature*. 1999;18:6104-11.
4. Al-Sukhni W., Rothenmund H., Borgida A.E., Zogopoulos G., O'Shea A.M., Pollett A., Gallinger S. Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma. *Hum. Genet.* 2008;124:271-8.
5. Andrews H.N., Mullan P.B., McWilliams S., Sebelova S., Quinn J.E., Gilmore P.M., McCabe N., Pace A., Koller B., Johnston P.G., Haber D.A., Harkin D.P. BRCA1 regulates the interferon γ -mediated apoptotic response. *J. Biol. Chem.* 2002;277:26225-32.
6. Bae I., Fan S., Meng Q., Rih J.K., Kim H.J., Kang H.J., Xu J., Goldberg I.D., Jaiswal A.K., Rosen E.M. BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer Res.* 2004;64:7893-909.
7. Banin S., Moyal L., Shieh S., Taya Y., Anderson C.W., Chessa .L, Smorodinsky N.I., Prives C., Reiss Y., Shiloh Y., Ziv Y. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science*. 1998;281:1674-7.
8. Banne A., Amiri A., Pero R.W. Reduced level of serum thiols in patients with a diagnosis of active disease. *J. Anti Aging Med.* 2003;6:327-34.
9. Belch J.J., Bridges A.B., Scott N., Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br. Heart J.* 1991;65:245-8.
10. Beneke S. et Bürkle A. Poly(ADP-ribosyl)ation in mammalian ageing *Nucleic Acids Res.* 2007;35:7456-65.

11. Beneke S. et Bürkle A. Genomische stabilität poly-ADP-ribosylierung. *Biospektrum*. 2007;5:467-80.
12. Benezra M., Chevallier N., Morrison D.J., MacLachlan T.K., El-Deiry W.S., Licht J.D. BRCA1 augments transcription by the NF-kappaB transcription factor by binding to the rel domain of the p65/RelA subunit. *J. Biol. Chem.* 2003;278:26333-41.
13. Berendji D., Kolb-Bachofen V., Meyer K.L., Grapenthin O., Weber H., Wahn V., Kroncke K.D. Nitric oxide mediates intracytoplasmatic and intranuclear zinc release. *FEBS Lett.* 1997;405:37-41.
14. Berendji D., Kolb-Bachofen V., Zipfel P.F., Skerka C., Carlberg C., Kroncke K.D. Zincfinger transcription factors as molecular targets for nitric oxide-mediated immunosuppression: Inhibition of IL-2 gene expression in murine lymphocytes. *Molmed.* 1999;5:721-30.
15. Berufsverband der Frauenärzte e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Brustkrebs Risikofaktoren & Vorbeugung Available from: http://www.frauenaerzte-im-netz.de/de_brustkrebs-risikofaktoren-vorbeugung_367.html.; c2016 [cited 2016 27.8.].
16. Bigley A.B. et Simpson RJ. NK cells and exercise: Implications for cancer immunotherapy and survivorship *Discov. Med.* 2015;19:433-45.
17. Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. *Human Kinetics: Champaign, IL;* 1998. pp. 1-101.
18. Brodie S.G. Deng C.X. BRCA1-associated tumorigenesis: What have we learned from knockout mice? *Trends Genet.* 2001;17:18-22.
19. Brüne B., Gotz C., Messmer U.K., Sandau K., Hirvonen M.R., Lapentina E.G. Super-oxide formation and macrophage resistance to nitric oxide-mediated apoptosis. *J. Biol. Chem.* 1997;272:7253-8.
20. Brüne B., Knethen A.v., Sandau K.B. Nitric oxide (NO): An effector of apoptosis. *Cell Death Differ.* 1999;6:969-75.
21. Buchholtz K. Thirole
Antioxidanzien und Marker der Reparaturkapazität von DNA-schäden. 2015.

22. Buchhop S., Gibson M.K., Wang X.W., Wagner P., Stürzbecher H.W., Harris C.C. Interaction of p53 with the human Rad51 protein. *Nucleic Acids Res.* 1997;25:3868-74.
23. Bürki N. Das hereditäre Mammakarzinom: Genetik, Prävention, Therapie. c2012 [cited 2016 26.3.].
24. Buschek N. Brustkrebs-allgemeine Risikofaktoren Available from: <http://www.netdokter.de/krankheiten/brustkrebs/>; c2016 [cited 2016 26.3.].
25. Canman C.E., Lim D. S., Cimprich K.A., Taya Y., Tamai K., Sakaguchi K., Appella E., Kastan M.B., Siliciano J.D. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science.* 1998;281:1677-9.
26. Chai Y.L., Cui J., Shao N., Shyam E., Reddy P., Rao V.N. The second BRCT domain of BRCA1 protein interacts with p53 and stimulates transcription from the p21^{WAF1/CIP1} promoter. *Oncogene.* 1999;18:263-8.
27. Chan M.M., Adapala N., Chen C. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated polarization of macrophages in leishmania infection. *PPAR Res.* 2012;2012:796235.
28. Chang-Claude J., Flesch-Janys D., Abbas S., Schmidt M., Obi N., Seibold P., Buck K., Zaineddin K., Eilber U. MARIE-studie studienbericht 2011. Heidelberg, Hamburg: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abt. Epidemiologie von Krebserkrankungen, MARIE -Studie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hubertus Wald Tumorzentrum, Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH) Krebs epidemiologie/Klinisches Krebsregister; 2011.
29. Chen W., Sun Z., Wang X.J., Jiang T., Huang Z., Fang D., Zhang D.D. Direct interaction between Nrf2 and p21^{Cip1/WAF1} upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol. Cell.* 2009;34:663-73.
30. Cleeter M.W.J., Cooper J.M., Darley-Usmar V.M., Moncada S., Schapira A.H.V. Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. *FEBS Lett.* 1994;345:50-4.

31. Coy J.F., May T. Metabolisches Training. Available from:
<http://www.medicalsportsnetwork.com/archive/965776/Metabolisches-Training.html>;
c2016 [cited 2016 28.8.].
32. Dagan E. Predominant ashkenazi BRCA1/2 mutations in families with pancreatic cancer. *Genet. Test.* 2008;12:267-71.
33. Darnell J.E. Jr., Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science.* 1994;264:1415-21.
34. De Soto J.A. et Deng C.X. Review PARP-1 inhibitors: Are they the long-sought genetically specific drugs for BRCA1/2-associated breast cancers? *Int. J. Med. Sci.* 2006;3:117-23.
35. Decensi A., Dunn B.K., Puntoni M., Gennari A., Ford L.G. Exemestane for breast cancer prevention: A critical shift? *Cancer Discov.* 2012;2:25-40.
36. dkfz: Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst Krebsstatistiken: Wie häufig ist Krebs in Deutschland? Available from:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php>; c2016 [cited 2017 14.4.].
37. dkfz: Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst Mortalität: Wie viele Menschen sterben an Krebs? Available from:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php#inhalt5>;
c2015 [cited 2016 23.8.].
38. DKG/Deutsche Krebshilfe, AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
Abschnitt 3.3.: Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs, 3.3.1. Familiäres Mammakarzinom. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0 :42-7. Available from:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf; c2012 [cited 2016 22.1.]
39. Egan B., Hawley J.A., Zierath J.R. SnapShot: Exercise metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:342-342.

40. Erikssen G., Liestøl K., Bjørnholt J., Thaulow E., Sandvik L., Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*. 1998;352:759-62.
41. Esteller M., Silva J.M., Dominguez G., Bonilla F., Matias-Guiu X., Lerma E., Bussaglia E., Prat J., Harkes I.C., Repasky E.A., Gabrielson E., Schutte M., Baylin S.B., Herman J.G. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:564-9.
42. Eucker J., Habel P., Possinger K. Metastasiertes Mammakarzinom: Differenzierte, möglichst zielgerichtete medikamentöse Therapie. 2013;19:487-93.
43. Fagan D.H. YD. Crosstalk between IGF1R and estrogen receptor signaling in breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2008;13:423-9.
44. Fan W., Jin S., Tong T., Zhao H., Fan F., Antinore M.J., Rajasekaran B., Wu M., Zhan Q. BRCA1 regulates GADD45 through its interaction with the OCT-1 and CAAT motif. *J. Biol. Chem.* 2002;277:8061-7.
45. Farmer G., Bargonetti J., Zhu H., Friedman P., Prywes R., Prives C. Wild-type p53 activates transcription in vitro. *Nature*. 1992;358:83-6.
46. Fessler B. BRCA Mutation: Mit Sport und Co. Krebsrisiko senken? Available from: <https://www.springermedizin.de/mammakarzinom/gynaekologische-onkologie/brca-mutation-mit-sport-co-das-krebsrisiko-senken/9960100.>; c2013 [cited 2016 26.8.].
47. Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur. J. Cancer*. 2010;46:2593-604.
48. Funk W. D., Pak D. T., Karas R.H., Wright W.E., Shay J.W. A transcriptionally active DNA-binding site for human p53 protein complexes. *Molecular Cell Biology*. 1992;12:2866-71.
49. Gaber E.W.M. Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Robert Koch Institut Statistisches Bundesamt 2011:39-39.
50. Gatei M., Scott S.P., Filippovitch I., Soronika N., Lavin M.F., Weber B., Khanna K.K. Role for ATM in DNA damage-induced phosphorylation of BRCA1. *Cancer Res.* 2000;60:3299-304.
51. Gessner C. Sonnenmangel fördert krebs 2007. *Medical Tribune* 2007;23.

52. Gibson U.E., Heid C.A., Williams P.M. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res.* 1996;6:995-1001
53. Gotoh Y., Cooper J.A. Reactive oxygen species- and dimerization-induced activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in tumor necrosis factor-alpha signal transduction. *J. Biol. Chem.* 1998;273:17477-82.
54. Grabrick D.M., Hartmann L.C., Cerhan J.R., Vierkant R.A., Therneau T.M., Vachon C.M., Olson J.E., Couch F.J., Anderson K.E., Pankratz V.S., Sellers T.A. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama.* 2000;284:1791-8.
55. Hambrecht R., Schulze P.C., Gielen S., Linke A., Möbius-Winkler S., Erbs S., Kratzsch J., Schubert A., Adams V., Schuler G. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005;12:401-6.
56. Henry Y., Lepoivre M., Drapier J.C., Ducrocq C., Boucher J.L., Guissani A. EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. *Faseb J.* 1993;7:1124-34.
57. hil/ärzteblatt.de Selbsthilfe für Männer mit Brustkrebs. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/47810/Selbsthilfe-fuer-Maenner-mit-Brustkrebs.>; c2011 [cited 2016 13.11.].
58. Himmelfarb J., McMonagle E., Freedman S., Klenzak J., McMenamin E., Le P., Pupim L.B., Ikizler T.A., The PICARD Group. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15:2449-56.
59. Hinderland P, Ist mein Brustkrebs erblich bedingt? Available from: www.mammazone.de. [Internet]; c2013 [cited 2016 19.8.].
60. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCON 2012 Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.; c2016 [cited 2016 23.8.].

61. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCON 2012
Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Available
from: http://globocon.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx; c2016 [cited 2016 23.8.].
62. Idorn M. et Hojman P. Exercise-dependent regulation of NK cells in cancer protection.
Trends Mol. Med. 2016;22:565-77.
63. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J., Lynch H.T., Moller P., Ghadirian P., Foulkes W.D.,
Armel S., Eisen A., Neuhausen S.L., Senter L., Singer C.F., Ainsworth P., Kim-Sing
C., Tung N., Friedman E., Llacuachqui M., Ping S., Narod S.A., Hereditary Breast
Cancer Study Group. Collaborators (38). The incidence of pancreatic cancer in BRCA1
and BRCA2 mutation carriers. Br. J. Cancer. 2012;107:2005-9.
64. Immundiagnostik AG. Arbeitsanleitung / manual
Thiol-status
Sulphydryl-Status-Test
Photometrisches Testsystem zur Bestimmung des gesamten
Sulphydryl-Status in Serum, Plasma, Urin und Synovia. 2012.
65. Jackson K.C., Gidlund E.-K., Norrbom J., Valencia A.P., Thomson D.M., Schuh R.A.,
Neufer P.D., Spangenburg E.E. BRCA1 is a novel regulator of metabolic function in
skeletal muscle. J. Lipid Res. 2014;55:668-80.
66. Johannsson O., Ostermeyer E.A., Håkansson S., Friedman L.S., Johansson U., Sellberg
G., Brøndum-Nielsen K., Sele V., Olsson H., King M.C., Borg A. Founding BRCA1
mutations in hereditary breast and ovarian cancer in southern sweden. Am. J. Hum.
Genet. 1996;58:441-50.
67. Jonuschies J., DocSlide Brustkrebs/Mammakarzinom BRCA1/2 Available from:
<http://slideplayer.org/slide/870669/>; c2014 [cited 2016 19.8.].
68. Kang H.J., Hong Y.B., Kim H.J., Rodriguez O.C., Nath R.G., Tilli E.M., Albanese C.,
Chung F.L., Kwon S.H., Bae I. Detoxification: A novel function of BRCA1 in tumor
suppression? Toxicol. Sci. 2011;122:26-37.
69. Kang H.J., Hong Y.B., Kim H.J., Wang A., Bae I. Bioactive food components prevent
carcinogenic stress via Nrf2 activation in BRCA1 deficient breast epithelial cells.
Toxicol. Lett. 2012;209:154-60.

70. Kang H.J., Hong Y.B., Yi Y.W., Cho C.H., Wang A., Bae I. The correlation between BRCA1 defect and environmental factors in the risk of breast cancer. *J. Toxicol. Sci.* 2013;38:355-61.
71. Kang H.J., Kim H.J., Rih J.K., Mattson T.L., Kim K.W., Cho C.H., Isaacs J.S., Bae I. BRCA1 plays a role in the hypoxic response by regulating HIF-1 α stability and by modulating vascular endothelial growth factor expression. *J. Biol. Chem.* 2006;281:13047-56.
72. Kang H.J., Yi Y.W., Kim H.J., Hong Y.B., Seong Y.S., Bae I. BRCA1 negatively regulates IGF-1 expression through an estrogen-responsive element-like site. *Cell Death Dis.* 2012;3:e336.
73. Katalinic A. et Bartel C. *Epidemiologie Mammakarzinom.* M. san. Institut für Krebs epidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck. 2006.
74. Kawai H., Li H., Chun P., Avraham S., Avraham H.K. Direct interaction between BRCA1 and the estrogen receptor regulates vascular endothelial growth factor (VEGF) transcription and secretion in breast cancer cells. *Oncogene.* 2002;21:7730-9.
75. Kim D.H., Crawford B., Ziegler J., Beattie M.S. Prevalence and characteristic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam. Cancer.* 2009;8:153-8.
76. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302:643-6.
77. Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971;68:820-3.
78. Kremer H. VIII. Die Lösung des Krebsrätsels. In: *Die stille Revolution der Krebs- und Aidsmedizin.* 6th ed. Kander: Narayana; 2006. pp. 209-238
79. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. 5. Neoplasia. In: *Robbins Basic Pathology.* 9th ed. Elsevier: Amsterdam; 2013. pp. 162-214
80. Lal G., Liu G., Schmocker B., Kaurah P., Ozcelik H., Narod S.A., Redston M., Gallinger S. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: Role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. *Cancer Res.* 2000;60:409-16.

81. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:1586-91.
82. Law J.H., Habibi G., Hu K., Masoudi H., Wang M.Y., Stratford A.L., Park E., Gee J.M., Finlay P., Jones H.E., Nicholson R.I., Carboni J., Gottardis M., Pollak M., Dunn S.E. Phosphorylated insulin-like growth factor-I/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. *Cancer Res.* 2008;68:10238-46.
83. Lehmann M. Zytokine, Myokine so hält Sport gesund. www.aerztezeitung.de; c2014 [cited 2016 2.9.].
84. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M., Saunders E., Dadaev T., Castro E., Goh C., Govindasami K., Guy M., O'Brien L., Sawyer E., Hall A., Wilkinson R., Easton D., UKGPCS Collaborators, Goldgar D., Eeles R., Kote-Jarai Z. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br. J. Cancer.* 2012;106:1697-701.
85. Li S., Ting N.S., Zheng L., Chen P.L., Ziv Y., Shiloh Y., Lee E.Y., Lee W.H. Functional link of BRCA1 and ataxia telangiectasia gene product in DNA damage response. *Nature.* 2000;406:210-5.
86. Li D., Kumaraswamy E., Harlan-Williams L.M., Jensen R.A.. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Front. Biosci.* 2013;18:1145-59.
87. Li H., Lee T.H., Avraham H.A.. A novel tricomplex of BRCA1, nmi, and c-myc inhibits c-myc-induced human telomerase reverse transcriptase gene (hTERT) promoter activity in breast cancer. *J. Biol. Chem.* 2002;277:20965-73.
88. Lynch B.M., Neilson H.K., Friedenreich C.M. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:13-42.
89. Livak K.J. Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods* 2001;25:402-8.
90. Lynch B.M., Neilson H.K., Friedenreich C.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur. J. Cancer.* 2010;46:2593-604.
91. Lynch H.T., Deters C.A., Snyder C.L., Lynch J.F., Villeneuve P., Silberstein J., Martin H., Narod S.A., Brand R.E. BRCA1 and pancreatic cancer: Pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2005;158:119-25.

92. MacLachlan T.K., Takimoto R., El-Deiry W.S. BRCA1 directs a selective p53-dependent transcriptional response towards growth arrest and DNA repair targets. *Mol. Cell. Biol.* 2002;22:4280-92.
93. Mahoney D.J., Carey K., Fu M.H., Snow R., Cameron-Smith D., Parise G., Tarnopolsky M.A. Real-time RT-PCR analysis of housekeeping genes in human skeletal muscle following acute exercise. *Physiol Genomics* 2004;18:226-31.
94. Manders P., Pijpe A., Hooning M.J., Kluijft I., Vasen H..F, Hoogerbrugge N., van Asperen C.J., Meijers-Heijboer H., Ausems M.G., van Os T.A., Gomez-Garcia E.B., Brohet R.M., HEBON, van Leeuwen F.E., Rookus M.A. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;6:193-202.
95. Mallery D.L., Vandenberg C.J., Hiom K. Activation of the E3 ligase function of the BRCA1/BARD1 complex by polyubiquitin chains. *Embo j.* 2002;21:6755-62.
96. Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science.* 2011;332:1443-6.
97. Maor S.B., Abramovitch S., Erdos M.R., Brody L.C., Werner H. BRCA1 suppresses insulin-like growth factor-I receptor promoter activity: Potential interaction between BRCA1 and Sp1. *Mol. Genet. Metab.* 2000;69:130-6.
98. Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R., Lin Z., Whitaker-Menez D., Birbe R.C., Bombonati A., Pavlides S., Lamb R., Sneddon S., Howell A., Sotgia F., Lisanti M.P. BRCA1 mutations drive oxidative stress and glycolysis in the tumor microenvironment: Implications for breast cancer prevention with antioxidant therapies. *Cell Cycle.* 2012;11:4402-13.
99. Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Lin Z., Whitaker-Menezes D., Howell A., Sotgia F., Lisanti M.P. Hereditary ovarian cancer and two-compartment tumor metabolism: Epithelial loss of BRCA1 induces hydrogen peroxide production, driving oxidative stress and NFκB activation in the tumor stroma. *Cell Cycle.* 2012;11:1-15.
100. McGee S.L. et Hargreaves M. Histone modifications and exercise adaptations. *J. Appl. Physiol.* 2011;110:258-63.

101. MedChemExpress, JAK/STAT Signaling Available from:
https://www.medchemexpress.com/Pathways/JAK_STAT%20Signaling.html; [cited 2017 28.02.].
102. Mesics; Wissenschaftlicher Hintergrund und Nutzen der Laktatmessung Available from:
<http://www.mesics.de/fileadmin/user/literature/Laktatdiagnostik/Laktatdiagnostik.pdf>.
; c2012 [cited 2017 2.4.].
103. Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G., Chetrit A., Lubin F., Beller U., Ben-Baruch G., Fishman A., Menczer J., Struewing J.P., Tucker M.A., Wacholder S., National Israel Ovarian Cancer Study Group. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N. Engl. J. Med. 2001;345:235-40.
104. Mullan P.B., Quinn J.E., Harkin D.P. The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. Oncogene. 2006;25:5854-63.
105. Napolski N. Kachelzählen war gestern: Wettkampftraining für Schwimmer Was hohe Laktatwerte bedeuten Available from:
<https://www.trainingsworld.com/training/wettkampftraining-fuer-schwimmer-1278239>; c2016 [cited 2017 14.4.].
106. National Human Genome Research Institute, Breast Cancer Information Core An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base Available from:
<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>; c2016 [cited 2016 19.8.].
107. National Center for Biotechnology Information, PPARGC1A PPARG coactivator 1 [Homo sapiens (human)] Gene ID: 10891
Entrez Gene: PPARGC1A peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=10891>; c2016 [cited 2016 12.9.].
108. Neuhausen S.L., Brummel S., Ding Y.C., Singer C.F., Pfeiler G., Lynch H.T., Nathanson K.L., Rebbeck T.R., Garber J.E., Couch F., Weitzel J., Narod S.A., Ganz P.A., Daly M.B., Godwin A.K., Isaacs C., Olopade O.I., Tomlinson G., Rubinstein W.S., Tung N., Blum J.L., Gillen D.L. Genetic variation in insulin-like growth factor

signaling genes and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 carriers. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R76.

109. Nicolay N., Antwerpes F., Schwert S., Ostendorf N. Polymerase-Kettenreaktion Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Polymerase-Kettenreaktion>; c2016 [cited 2016 28.8.].
110. Nicolay N., Baume A., Ostendorf N., Antwerpes F. ELISA Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/ELISA>; c2016 [cited 2016 28.8.].
111. Ning S., Pagano J.S., Barber G.N. IRF7: Activation, regulation, modification and function. *Genes Immun.* 2011;12:399-414.
112. Otto S., Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Trajer E., Ebner F., Huober J., Janni W., Zügel M., Steinacker J.M. Exercise induces changes in metabolism of BRCA mutation carriers (BIJOU-study). ; 2016.
113. Otto S., Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Trajer E., Ebner F., Huober J., Janni W., Zügel M., Steinacker J.M. Exercise induces antioxidative capacity in the muscle of BRCA mutation carriers (BIJOU-study). ; 2016.
114. Ouchi T., Lee S.W., Ouchi M., Aaronson S.A., Horvath C.M. Collaboration of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and BRCA1 in differential regulation of IFN- γ target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:5208-13.
115. Ouchi T., Monteiro A.N., August A., Aaronson S.A., Hanafusa H. BRCA1 regulates p53-dependent gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:2302-6.
116. Ovren F., Pan Y., Quan A., Singh K.K., Gupta N., Brezden-Masley C., Teoh H., Wheatcroft M.D., Al-Omaran M., Verma S. BRCA1 shields vascular smooth muscle cells from oxidative stress. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;147:1946-55.
117. Pedersen L., Idorn M., Olofsson G.H., Lauenborg B., Nookaew I., Hansen R.H., Johannesen H.H., Becker J.C., Pedersen K.S., Dethlefsen C., Nielsen J., Gehl J., Pedersen B.K., Thor Straten P., Hojman P. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab.* 2016;23:554-62.

118. Perutz N.A., Siebert N.A., Winternitz N.A., editor. *Pharmakologie der Haut, Arzneimittel, Allgemeine Therapie*. 1st ed. Vienna: Springer; 2013. pp. 263-285
119. Pilegaard H., Saltin B., Neufer P.D. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 gene in human skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)*. 2003;546(Pt3):851-8.
120. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat. Rev. Cancer*. 2008;8:915-28.
121. QIAGEN. *QuantiTect® SYBR® Green PCR Handbook*. 2011
122. QIAGEN. *RNeasy® fibrous tissue handbook*. 2010.
123. QIAGEN. *QuantiTect® reverse transcription handbook*. 2009.
124. Qu A., Jiang C., Xu M., Zhang Y., Zhu Y., Xu Q., Zhang C., Wang X. PGC-1 attenuates neointimal formation via inhibition of vascular smooth muscle cell migration in the injured rat carotid artery. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2009;297:645-53.
125. Reynolds P., Hurley S., Goldberg D.E., Anton-Culver H., Bernstein L., Deapen D., Horn-Ross P.L., Peel D., Pinder R., Ross R.K., West D., Wright W.E., Ziogas A. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from the california teachers study. *J. Natl. Cancer Inst*. 2004;96:29-37.
126. Rhiem K. et Schmutzler R.K. *Der onkologe: Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms*. *Onkologe*. 2015;21:202-10.
127. Riedemann J. Macaulay V.M. IGF1R signaling and its inhibition. *Relat. Cancer. Endocr*. 2006;13(Suppl1):33-43.
128. Robert Koch Institut, *Neue Daten zu Krebs in Deutschland*
Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts p.39 Available from:
http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/11_2015.html.
; c2015 [cited 2016 20.8.].
129. Rosen E.M., Fan S., Ma Y. BRCA1 regulation of transcription. *Cancer Lett*. 2006;236:175-85.

130. Rubbo H., Radi R., Trujillo M., Telleri R., Kalyanaraman B., Barnes S., Kirk M., Freeman B.A. Nitric oxideregulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation. formation of novel nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *J. Biol. Chem.* 1994;269:26066-75.
131. Safdar A., Khrapko K., Flynn J.M., Saleem A., De Lisio M., Johnston A.P., Kratysberg Y., Samjoo I.A., Kitaoka Y., Ogborn D.I., Little J.P., Raha S., Parise G., Akhtar M., Hettinga B.P., Rowe G.C., Arany Z., Prolla T.A., Tarnopolsky M.A. Exercise-induced mitochondrial p53 repairs mtDNA mutations in mutator mice. *Skelet Muscle.* 2016;6.
132. Saha T., Rih J.K., Rosen E.M. BRCA1 down-regulates cellular levels of reactive oxygen species. *FEBS Lett.* 2009;583:1535-43.
133. Sanchis-Gomar F., García-Giménez J.L., Gómez-Cabrera M.C., Pallardó F.V. Mitochondrial biogenesis in health and disease. molecular and therapeutic approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20:5619-33.
134. Saponaro C., Malfettone A., Ranieri G., Danza K., Simone G., Paradiso A., Mangia A. VEGF, HIF-1 α expression and MVD as an angiogenic network in familial breast cancer. *PLoS One.* 2013;8:e53070.
135. Schulz S.V.W., Laszlo R., Otto S., Prokopchuk D., Schumann U., Ebner F., Huober J., Steinacker J.M. Feasibility and effects of a combined adjuvant high-intensity interval/strength training in breast cancer patients: A single-center pilot study. *Disabil. Rehabil.* 2017 03/21:1-8.
136. Schweizer M.R.C. Nitric oxide potently and reversibly deenergizes mitochondria at low oxygen tension. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;204:169-75.
137. Scully R., Anderson S.F., Chao D.M., Wei W., Ye L., Young R.A., Livingston D.M., Parvin J.D. BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94:5605-10.
138. Sen N., Satija Y.K. Das S. PGC-1 α , a key modulator of p53, promotes cell survival upon metabolic stress. *Mol. Cell.* 2011;44:621-34.

139. Shabbeer S., Omer D., Berneman D., Weitzman O., Alpaugh A., Pietraszkiewicz A., Metsuyanin S., Shinskaya A., Papa M.Z., Yarden R.I. BRCA1 targets G2/M cell cycle proteins for ubiquitination and proteasomal degradation. *Oncogene*. 2013;32:5005-16.
140. Somasundaram K., Zhang H., Zeng Y.W., Houvras Y., Peng Y., Zhang H., Wu G.S., Licht J.D., Wever B.L., El-Deiry W.S. Arrest of the cell cycle by the tumour-suppressor BRCA1 requires the CDK-inhibitor p21WAF1/Cip1. *Nature*. 1997;389:187-90.
141. Stadler Z.K., Salo-Mullen E., Patil S.M., Pietanza M.C., Vijai J., Saloustros E., Hansen N.A., Kauff N.D., Kurtz R.C., Kelsen D.P., Offit K., Robson M.E. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ashekenazi jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer*. 2012;118:493-9.
142. Starita L.M., Machida Y., Sankaran S., Elias J.E., Griffin K., Schlegel B.P., Gygi S.P., Parvin J.D. BRCA1-dependent ubiquitination of γ -tubulin regulates centrosome number. *Mol. Cell. Biol.* 2004;24:8457-66.
143. Stewart B.W., Kleihues P. (Eds). Human cancers by organ site, breast cancer, epidemiology. In: WHO/IARC, editor. World cancer report. Lyon: IARCPress; 2003.
144. Stiegler P.C.A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med.* 2006;36:239-62.
145. Sundaram P., Hultine S., Smith L.M., Dews M., Fox J.L., Biyashev D., Schelter J.M., Huang Q., Cleary M.A., Volpert O.V., Thomas-Tikhonenko A. p53-responsive miR-194 inhibits thrombospondin-1 and promotes angiogenesis in colon cancers. *Cancer Res.* 2011;71:7490-501.
146. Stürzbecher H.W., Donzelmann B., Henning W., Knippschild U., Buchhop S. p53 is linked directly to homologous recombination processes via RAD51/RecA protein interaction. *Embo j.* 1996;15:1992-2002.
147. Thomas R.J., Kenfield S.A., Jimenez A. Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: A scientific review. *Br. J. Sports Med.* 2016;51:640-4.

148. Thompson D. et Easton D. Breast cancer linkage consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2002;11:329-36.
149. Tichopad A., Bar T., Pecan L., Kitchen R.R., Kubista M., Pfaffl M.W. Quality control for quantitative PCR based on amplification compatibility test. *Methods.* 2010; 50:308-312
150. UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly, Die Lage von BRCA1 im Genom Available from: genome.ucsc.edu: Human chr17:41,196,312-41,277,500 - UCSC Genome Browser v307.; c2016 [cited 2016 20.8.].
151. UCSC UCSC Genes; Available from: <http://genome-euro.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?position=BRCA2&pix=840&Submit=Submit&db=hg19>.; c2016 [cited 2016 22.10.].
152. Valero T. Mitochondrial biogenesis: Pharmacological approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20:5507-9.
153. Vats D., Mukundan L., Odegaard J.I., Zhang L., Smith K.L., Morel C.R., Wagner R.A., Greaves D.R., Murray P.J., Chawla A. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab.* 2006;4:13-24.
154. Venkitaraman A.R. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. *J. Cell Sci.* 2001;114(Pt20):3591-8.
155. Vogelstein, B., Sur, S., Prives, C. p53: The most frequently altered gene in human cancers. *Nature Education at Scitable.* 2010;3:6-6.
156. Volcic M., Karl S., Baumann B., Salles D., Daniel P., Fulda S., Wiesmüller L. NF-κB regulates DNA double-strand break repair in conjunction with BRCA1-CtIP complexes. *Nucleic Acids Res.* 2012;40:181-95.
157. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L., Cronin W.M., Cecchini R.S., Atkins J.N., Bevers T.B., Fehrenbacher L., Pajon E.R., Wade J.L. 3rd, Robidoux A., Margolese R.G., James J., Runowicz C.D., Ganz P.A., Reis S.E., McCaskill-Stevens W., Ford L.G., Jordan V.C., Wolmark N., National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2010;3:696-706.

158. Vurusaner B., Poli G., Basaga H. Tumor suppressor genes and ROS: Complex networks of interaction. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;52:7-18.
159. Wang M., Yu B., Westerlind K., Strange R., Khan G., Patil D., Boeneman K., Hilakivi-Clarkecorresponding L. Prepubertal physical activity up-regulates estrogen receptor β , BRCA1 and p53 mRNA expression in the rat mammary gland. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115:213-20.
160. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am. J. Epidemiol.* 1992;136:1112-20.
161. Wilson C.A., Ramos L., Villaseñor M.R., Anders K.H., Press M.F., Clarke K., Karlan B., Chen J.J., Scully R., Livingston D., Zuch R.H., Kanter M.H., Cohen S., Calzone F.J., Slamon D.J. Localization of human BRCA1 and its loss in high-grade, non-inherited breast carcinomas. *Nat. Genet.* 1999;21:236-40.
162. Women's Health Initiative Brustkrebsrisiko bei Übergewicht Available from: [http://www.gyne-fachzeitschrift.de](http://www.gyne-fachzeitschrift.de;); c2007 [cited 2016 24.3.].
163. Xu J., Fan S., Rosen E.M. Regulation of the estrogen-inducible gene expression profile by the breast cancer susceptibility gene BRCA1. *Endocrinology.* 2005;146:2031-46.
164. Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K., Zhang W. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *Jama.* 2011;306:1557-65.
165. Yarden R.I. BLC. BRCA1 interacts with components of the histone deacetylase complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96:4983-8.
166. Yi Y.W., Kang H.J., Bae I. BRCA1 and oxidative stress. *Cancers.* 2014;6:771-95.
167. Zhang H., Somasundaram K., Peng Y., Tian H., Zhang H., Bi D., Weber B.L., El-Deiry W.S. BRCA1 physically associated with p53 and stimulates its transcriptional activity. *Oncogene.* 1998;16:1713-21.

7. Anhang

7.1 LOT-R

Deutsche Version der Revision des Life-Orientation-Tests (LOT-R)

Glaesmer, H. , Hoyer, J., Klotsche, J. & Herzberg, P. Y. (im Druck)

Bitte geben Sie an, inwieweit Ihre Meinung mit den folgenden Aussagen übereinstimmt.

	trifft ausge- sprochen zu	trifft etwas zu	teils/teils	trifft kaum zu	trifft überhaupt nicht zu
1. Auch in ungewissen Zeiten erwarte ich normalerweise das Beste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Es fällt mir leicht, mich zu entspannen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wenn bei mir etwas schief laufen kann, dann tut es das auch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Meine Zukunft sehe ich immer optimis- tisch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. In meinem Freundes- kreis fühle ich mich wohl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Es ist wichtig für mich, ständig beschäftigt zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Fast nie entwickeln sich die Dinge nach meinen Vorstellungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich bin nicht allzu leicht aus der Fassung zu bringen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich zähle selten dar- auf, dass mir etwas Gutes widerfährt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Alles in allem erwarte ich, dass mir mehr gu- te als schlechte Dinge widerfahren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hintergrund

Der LOT-R wurde von Scheier, Carver und Bridges (1994) zur Erhebung individueller Differenzen von generalisiertem Optimismus vs. Pessimismus im Sinne einer eindimensionalen Persönlichkeitsvariable entwickelt. Für eine Vielzahl psychologischer und medizinischer Bereiche ist die Relevanz des Konstruktes Optimismus in zahlreichen Studien eindrucksvoll demonstriert worden. In längsschnittlich angelegten Studien konnten positive Zusammenhänge mit psychischem Wohlbefinden, körperlicher Gesundheit, Gesundheitsverhalten, positiven Genesungsverläufen und geringerer Mortalität nachgewiesen werden.

Informationen und eine Publikationsübersicht zur englischen Originalversion finden Sie unter: http://www.psy.miami.edu/faculty/ccarver/sciLOT_R.html

Der LOT-R wurde gebildet, indem zwei Items der ursprünglichen LOT-Skala (Scheier & Carver, 1985) eliminiert wurden, weil diese stärker mit Coping, als mit einer positiven Ergebniserwartung assoziiert waren. Die Korrelation zwischen beiden Skalen beträgt 0.95 (Scheier et al., 1994).

Übersetzung

Um den LOT-R für den deutschsprachigen Raum verfügbar zu machen, wurde das Verfahren zunächst von zwei Mitarbeitern der Arbeitsgruppe unabhängig voneinander ins Deutsche übersetzt. Daraus wurde eine vorläufige Fragebogenversion entwickelt. Die Rückübersetzung der Items ins Englische durch einen bilingualen englischen Muttersprachler stimmte mit der englischen Originalversion fast völlig überein. Kleinere sprachliche Diskrepanzen wurden in einer Konsensdiskussion abschließend überarbeitet.

Auswertung des LOT-R

Die deutsche Version des LOT-R wurde einer konfirmatorischen Faktoranalyse unterzogen, die eine eindeutige Überlegenheit der Differenzierung in einen Optimismus- und einen Pessimismusfaktor zeigte. Die Unterscheidung in zwei relativ unabhängige Optimismus- und Pessimismusfaktoren wurde durch die differentiellen Zusammenhangsmuster zu Kriterien (Depression, Lebensqualität) gestützt. Weiterhin konnte die Invarianz dieser Faktorenlösung über Geschlecht, Alter und Krankheitsgruppen demonstriert werden (Herzberg et al., 2006). Die Zweidimensionalität wurde auch von einigen anderen Forschungsgruppen gezeigt (Chang et al., 1994, Chang et al., 1997, Marshall et al., 1992, Robinson-Whelen, 1997). Die Trennung von Optimismus und Pessimismus impliziert, dass geringer Optimismus nicht zwangsläufig mit erhöhtem Pessimismus einhergeht, sondern dass die beiden Faktoren relativ unabhängig voneinander variieren können. Wir präferieren deshalb eine getrennte Berechnung des Optimismus- und des Pessimismuswertes:

- Die Items 2, 5, 6 und 8 sind Füllitems und werden nicht ausgewertet.
- Der Summenwert der Items 3, 7 und 9 bildet den Pessimismusscore.
- Der Summenwert der Items 1, 4 und 10 bildet den Optimismuswert.

Carver und Scheier verstehen den LOT-R als eindimensionales Messinstrument mit den beiden Polen Optimismus und Pessimismus. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nach folgendem Schema:

- Die Items 2, 5, 6 und 8 sind Füllitems und werden nicht ausgewertet.
- Die Items 3, 7 und 9 müssen zur Auswertung umkodiert werden (0=4, 1=3, 2=2, 3=1, 4=0).
- Der Summenwert wird dann aus den Items 1, 3, 4, 7, 9 und 10 gebildet.

Psychometrische Kennwerte und Normierung

Mit einer internen Konsistenz von $\alpha=.69$ für Optimismus und $\alpha=.59$ für Pessimismus. Der Test lässt sich damit für Forschungsfragestellungen gut einsetzen, für klinische Beurteilungen sollten weitere Datenquellen hinzugezogen werden.

Die Ergebnisse zur Retestkorrelation deckt sich mit $r_{tt}=.59$ für Optimismus und $r_{tt}=.65$ für Pessimismus mit den Ergebnissen zur Originalversion. Die Befunde sind aufgrund der kleinen und homogenen studentischen Stichprobe, an der diese untersucht worden, nur eingeschränkt generalisierbar. Detaillierte Informationen zu den psychometrischen Analysen und die Normwerte für die beiden Skalen finden sich bei Glaesmer et al. (2007).

Kontakt

Dr. Heide Glaesmer, Universität Leipzig, Selbständige Abteilung für Medizinische Psychologie und Soziologie, Phillip-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig,
[Tel.: 0341-9718814, e-Mail: Heide.Glaesmer@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Heide.Glaesmer@medizin.uni-leipzig.de)

Literatur

Chang, E.C., D`Zurilla, T.J., Maydeu-Olivares, A. (1994). Assessing the dimensionality of optimism and pessimism using a multimeasure approach. *Cognitive Therapy and Research*, 18, 143-160.

Chang, E.C., Maydeu-Olivares, A., D`Zurilla, T.J. (1997). Optimism and pessimism as partially independent constructs: Relationship to positive and negative affectivity and psychological well-being. *Personality and Individual Differences*, 23, 433-404.

Glaesmer, H., Hoyer, J., Klotsche, J. & Herzberg, P.Y. (im Druck). Die Deutsche Version des Life-Orientations-Tests (LOT-R) zum dispositionellen Optimismus und Pessimismus. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie* (erscheint in Heft 1/2008).

Herzberg, P.Y., Glaesmer, H. & Hoyer, J. (2006). Separating Optimism and Pessimism: A Robust Psychometric Analysis of the Revised Life Orientation Test (LOT-R). *Psychological Assessment*, 18, 433-438.

Marshall, G.N., Wortman, C.B., Kusulas, J.W. et al. (1992). Distinguishing optimism from pessimism: Relations to fundamental dimensions of mood and personality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 62, 1067-1074.

Robinson-Whelan, S., Kim, C., Mac Callum, R.C., Kiecolt-Glaser, J.K. (1997). Distinguishing optimism from pessimism in older adults: Is it more important to be optimistic or not to be pessimistic? *Journal of Personality and Social Psychology*, 73, 1345-1353.

Scheier, M.F., Carver, C.S. (1985). Optimism, coping, and health: Assessment and Implications for generalized outcome expectancies. *Health Psychology*, 4; 219-247.

Scheier, M.F., Carver, C.S. und Bridges, M.W. (1994). Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): A re-evaluation of the Life Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67; 1063-1078

7.2 Trainingsprotokoll

7.2.1 Trainingsprotokoll Ausdauertraining Ergometer

Seite 1 (Vorderseite)

Name:

Gewicht:

Fahrrad: Sitzend

Datum:

Uhrzeit:

Stufe	Watt	HF/Min	Blutdruck	Laktat mmol	Glukose mg/dl	BORG Borg, G. (2000)	Dyspnoe Löllgen, H. (2000)	U/min
vor B.	-----	Ruhe-HF	Ruhe-RR	x				
10 min.	50% VO2max	x		x		x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x		x		x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x				x	x	75
1 min.	Pause	x						0
1 min.	≥80% VO2max	x		x		x	x	75
1 min.	Pause	x						0
3 min.	50% VO2max	x		x		x	x	75
1 min. n.B.	-----	x						
5 min. n.B.	-----	Ruhe-HF	Ruhe-RR	x				

MA:

Seite 2 (Rückseite)

Sehr geehrter BIJOU-Teilnehmer!

Zur Bewertung Ihres eigenen Gefühls und Ihrer Beschwerden beim Belastungsende bitten wir Sie, die folgenden Fragen zu beantworten.

0 entspricht keinen Beschwerden, 5 sind schon stärkere Beschwerden und 10 ist das Maximale, das Sie sich vorstellen können. 10 wäre zum Beispiel beim Sport eine Belastung wie beim härtesten Rennen des Jahres.

Bitte kreuzen Sie auf der Skale einfach die Intensitäten an, von der Sie glauben, dass Sie Ihrem Gefühl am ehesten entspricht. Bei Unsicherheiten fragen Sie Ihren Arzt oder unsere Mitarbeiter.

Atemnot: Bei Belastung beschleunigt sich die Atmung. Dies ist normal und wird kaum bemerkt. Haben Sie zusätzlich das Gefühl gehabt, nicht genügend Luft zu bekommen?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Keine
Atemnot

Stark

Maximale
Atemnot

Muskuläre Belastung: Bei stärkerer Belastung strengt man sich mehr an. Wie stark waren Ihre Muskeln belastet?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Muskeln nicht
belastet

Stark

Muskeln maximal
belastet

Gesamte Anstrengung: Wie bewerten Sie den gesamten Anstrengungsgrad dieser Belastung? Das heißt, wie stark konnten Sie sich belasten und wie stark haben Sie sich angestrengt im Verhältnis zu Ihren maximalen Möglichkeiten?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Nicht
anstrengend

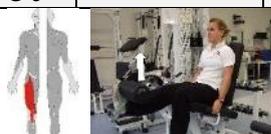
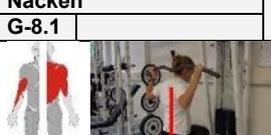
Stark
anstrengend

Maximale
Anstrengung

7.2.2 Trainingsprotokoll Kraft

Name:

Trainingsbeginn:

Übung/Gerät		Datum						
Therapeut		Kürzel						
Beinpresse								
G-4	Gewicht							
	Wdh							
	Serien	/	/	/	/	/	/	/
Rudern am Gerät		BORG						
G-7	Gewicht							
	Wdh							
	Serien	/	/	/	/	/	/	/
Kniestreckter		BORG						
G-9	Gewicht							
	Wdh							
	Serien	/	/	/	/	/	/	/
Knie-beuger		BORG						
G-6	Gewicht							
	Wdh							
	Serien	/	/	/	/	/	/	/
Lat:-Zug hinter den Nacken		BORG						
G-8.1	Gewicht							
	Wdh							
	Serien	/	/	/	/	/	/	/
Chest press		BORG						
G-5	Gewicht							
	Wdh							
	Serien	/	/	/	/	/	/	/

7.3: Übersicht der im Rahmen der BIJOU-Studie entstehenden Dissertationen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen von hochintensivem körperlichem Training (HIT) auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität bei BRCA-Mutation. Die Daten wurden im Rahmen der BIJOU-Studie erhoben, die die Grundlage für insgesamt drei Dissertationen darstellt. Im Folgenden sind der Titel sowie die individuell untersuchten Marker der Arbeiten im Einzelnen aufgeführt:

Tab. 5: Autor, Titel, Endpunkt(e) und individuell untersuchte Marker der drei Dissertationen, die auf Grundlage der im Rahmen der BIJOU-Studie erhobenen Daten ausgearbeitet werden

Autor	Stefanie Andreß	Stephanie Otto In Vorbereitung	Tim Graf In Vorbereitung
Titel	Auswirkungen von hochintensivem körperlichem Training (HIT) auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität bei BRCA-Mutation.	Effekte eines hochintensiven Kraft-/ Ausdauertrainings (HIRT/HIT) auf die BRCA1-Genexpression im Muskel und die BRCA1-Proteinbiosynthese von BRCA-Mutationsträgern.	Auswirkungen eines hochintensiven Ausdauer-(HIT) und Krafttrainings auf den oxidativen Stress im Muskelgewebe bei Probanden mit BRCA-Genmutation.
Endpunkt(e)	DNA-Reparatur und oxidativer Stress	BRCA1	Oxidativer Stress
Marker	Genexpression (mRNA) von P53, Proteinbiosynthese der Thiole	Genexpression (mRNA) von BRCA1, Proteinbiosynthese von BRCA1	Genexpression (mRNA) von G6PD (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase), Proteinbiosynthese von MDA (Malondialdehyd)

Stefanie Andreß:

Auswirkungen von hochintensivem körperlichem Training (HIT) auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität bei BRCA-Mutation.

DNA-Reparatur und oxidativer Stress: Genexpression (mRNA) von P53, Proteinbiosynthese der Thiole

In Vorbereitung: Stephanie Otto

Effekte eines hochintensiven Kraft-/ Ausdauertrainings (HIRT/HIT) auf die BRCA1-Genexpression im Muskel und die BRCA1-Proteinbiosynthese von BRCA-Mutationsträgern.

BRCA1: Genexpression (mRNA) von BRCA1, Proteinbiosynthese von BRCA1

In Vorbereitung: Tim Graf

Auswirkungen eines hochintensiven Ausdauer-(HIT) und Krafttrainings auf den oxidativen Stress im Muskelgewebe bei Probanden mit BRCA-Genmutation.

Oxidativer Stress: Genexpression (mRNA) von G6PD (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase), Proteinbiosynthese von MDA (Malondialdehyd)

7.4: Zusammenfassung der Kernpunkte der Diskussion

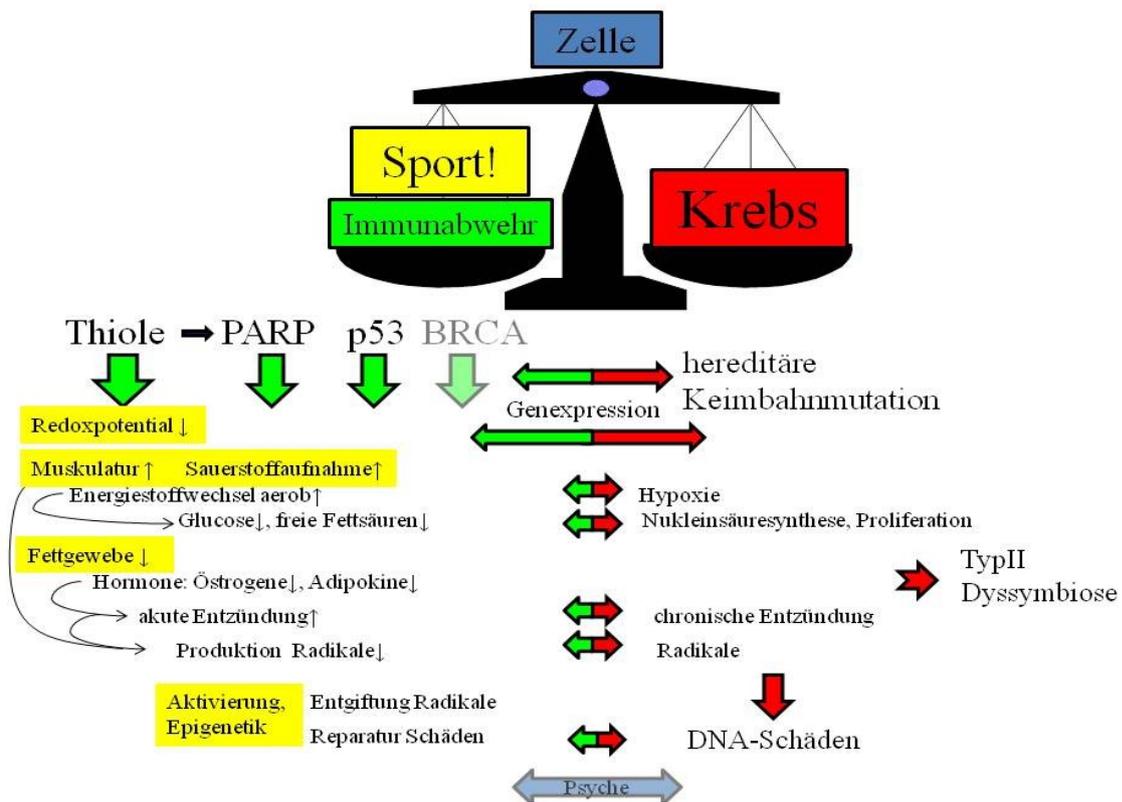


Abb. 23: Diskussion: Effekte von hochintensivem körperlichem Training auf oxidativen Stress und DNA-Reparaturkapazität bei BRCA-Mutation.

PARP: Poly-ADP-Ribosyltransferase, p53: Tumorsuppressorprotein 53, BRCA: Breast Cancer Associated Gene

8. Danksagung

Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Vorträge und

Veröffentlichungen:

DKK (Deutscher Krebskongress) 02/2016 in Berlin und

DGHO-Kongress (Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie) 10/2016 in Leipzig:

Otto S., Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Trájer E., Ebner F., Huober J., Janni W., Zügel M., Steinacker J.M. (2016, October). Exercise induces antioxidative capacity in the muscle of BRCA mutation carriers (BIJOU study). In *ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT* (Vol. 39, p. 231). ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND: KARGER.

Senologie-Kongress 05/2016 in Dresden:

Otto S. Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Trájer E., Ebner F., Janni W., Huober J., Zügel M., Steinacker J.M. (2016). Auswirkungen auf den Muskelmetabolismus bei BRCA-Patienten und Patientinnen.

DGSP-Kongress (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention) 09/2016-10/2016 in Frankfurt:

Otto S., Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Trájer E., Ebner F., Zügel M., Steinacker J.M. (2016). Effekte körperlichen Trainings auf das Metabolom von BRCA Mutationsträgern.

ASORS-Kongress (Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin) 03/2017-04/2017 in München:

Otto S., Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Steinacker J.M. (2017, March). High-intensity Strength-/Endurance Training increases the antioxidant Capacity in the Muscle of BRCA Mutation Carriers (BIJOU-Study). In *ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT* (Vol. 40, p. 7). ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND: KARGER.

Senologie-Kongress 06/2017-07/2017 in Berlin:

Otto S., Schumann U., Schulz S.V.W., Andreß S., Graf T., Trájer E., Ebner F., Janni W., Huober J., Zügel M., Steinacker J.M. (2017). Hoch-intensives Kraft-/Ausdauertraining erhöht die antioxidative Kapazität im Muskel von BRCA Mutationsträgern (BIJOU-Studie). *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*, 14(02):A1- A53, DOI:10.1055/s-0037-160252, A96.