
Einfluss unterschiedlicher Trainingsqualitäten auf den neurotrophen Faktor BDNF und den insulinähnlichen Wachstumsfaktors IGF-1

Wildor Hollmann¹ (Projektleiter), Thorsten Schiffer², Sandra Rojas Vega²,
Julia Diehl¹, Stephan Geisler², Stefanie Schulte² & Heiko K. Strüder²

Deutsche Sporthochschule Köln

¹Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin

²Institut für Motorik und Bewegungswissenschaft

1 Problem

Körperliche Aktivität geht sowohl bei lokaler dynamischer Beanspruchung in Form von Fingerbewegungen (Roland et al., 1980) als auch bei allgemeiner dynamischer Beanspruchung mit differenzierten Veränderungen der Gehirndurchblutung einher (Herzholz et al., 1987). Bewegungstypische Beanspruchungen des neuromuskulären Systems lösen eine Expansion der zugehörigen Repräsentation in der Hirnrinde aus (Elbert et al., 1995). Körperliche Bewegung vergrößert die Fähigkeit zur Gehirnplastizität und Langzeitpotenzierung. Neuronale Verbindungen können gestärkt werden, desgleichen ihre Wirksamkeit durch die vergrößerte synaptische Kapazität und die Hinzufügung von neuen Neuronen verbessert werden (Carro et al., 2000; Cotman & Berchtold, 2002). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen des gehirnbezogenen neurotrophen Faktors (BDNF) maßgeblich an den Regulationsprozessen der Langzeitpotenzierung beteiligt ist (Tokuyama et al., 2000; Widenfalk et al., 1999). Rhodes et al. (2003) konnten nachweisen, dass es zu einem Anstieg der BDNF-Konzentration und einer Zunahme der Neurogenese im Hippocampus sowie zu einer Verbesserung der räumlichen Lernfähigkeit kommt, wenn die Versuchsmäuse Zugang zu einem Laufband haben. Schon wenige Tage nach Laufbeanspruchungen nimmt bei Ratten BDNF und seine mRNA speziell im Hippocampus hoch signifikant zu (Cotman & Berchtold, 2002; Widenfalk et al., 1999). Umgekehrt fallen bei Ratten bei abrupter Beendigung eines mehrwöchigen körperlichen Trainings die BDNF-Spiegel unter die Ruheausgangswerte (Widenfalk et al., 1999).

Die Untersuchungsbefunde über den Einfluss körperlicher Aktivität beim Menschen auf BDNF sind spärlich und teilweise widersprüchlich. Akute moderate Belastungen gingen in zwei Untersuchungen mit unveränderten BDNF-Konzentrationen im Blut einher (Rojas Vega et al., 2006; Schulz et al., 2004), wohingegen Gold et al. (2003) im Widerspruch zu den letztgenannten Studien für den Bereich der Langzeitausdauer und Rojas Vega et al. (2006) bei hochintensiver erschöpfender Laufbandbelastung im Rampentest erhöhte

BDNF-Konzentrationen im Blut ermittelten. Untersuchungsergebnisse über langfristige Anpassungen der basalen BDNF-Werte im Serum an Ausdauer- oder Kraftbeanspruchungen liegen nicht vor.

Für den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (IGF-1) konnte durch Laufbelastungen an Ratten eine vermehrte Aufnahme in Neurone des Hippocampus und des Frontalhirns nachgewiesen werden (Carro et al., 2000). Der dadurch induzierte Stimulus zur Neuronen-neubildung war durch eine pharmakologische Unterdrückung der IGF-1-Aufnahme aus dem Blut weitestgehend blockierbar (Carro et al., 2000). In Zellkultur- und Tierversuchen (McCusker et al., 2006; Kazanis et al., 2000) führte der Anstieg von IGF-1 zu einer Unterstützung der neurotrophen BDNF-Wirkung. Durch die gleichzeitige Präsenz von BDNF und IGF-1 entsteht ein additiver Effekt im Vergleich zum isolierten Vorliegen der einzelnen Faktoren (Johnson-Farley et al., 2006; McCusker et al., 2006). Die Gabe von IGF-1 bei experimenteller traumatischer Schädigung von Gehirnnervenzellen im Tierversuch konnte sogar den posttraumatischen Abfall von BDNF umkehren (Kazanis et al., 2000).

Zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die IGF-1-Serumkonzentration beim Menschen liegen keine einheitlichen Untersuchungsergebnisse vor. Ausdauertraining (Eliakim et al., 1996) ebenso wie mehrwöchige Ausdauerbeanspruchungen im Wettkampf (Chicharro et al., 2001) führten zu signifikant erniedrigten IGF-1 Serumkonzentrationen. Dagegen stieg IGF-1 nach viermonatigem Radtraining im Vergleich zu einer Kontrollgruppe an (Manetta et al., 2003). Die Auswirkung von akutem und chronischem Krafttraining auf die IGF-1-Konzentration ist ebenfalls widersprüchlich, wobei die Dauer des Trainings für die Qualität der Anpassungen maßgeblich zu sein scheint. Für lange Krafttrainingsperioden (>10 Wochen) wurden ansteigende basale Serumwerte für IGF-1 gemessen (Borst et al., 2001). Die beschriebenen Befunde körperlicher Aktivität unterschiedlicher Dauer und Qualität beim Menschen lassen keine einheitlichen physiologischen Reaktionen der neurotrophen Parameter BDNF und IGF-1 erkennen. Bezüglich des BDNF ist der Einfluss chronischer körperlicher Aktivität auf die basalen Serumkonzentrationen noch gar nicht untersucht worden. Im Mittelpunkt der Studie standen daher folgende Fragestellungen:

- Welchen Einfluss hat ein moderates Ausdauertraining auf die basalen BDNF- und IGF-1-Serumwerte beim Menschen?
- Welchen Einfluss hat ein Hypertrophie-Krafttraining auf die basalen BDNF- und IGF-1-Serumwerte?
- Sind die Anpassungen der basalen BDNF- und IGF-1-Werte nach Trainingsinterventionen unterschiedlicher Qualität gleichgerichtet?

2 Methode

An der Untersuchung nahmen 26 männliche unspezifisch trainierte Sportstudenten als Probanden (Alter: $22,1 \pm 1,8$ J.; Größe: $182,8 \pm 5,8$ cm; Gewicht: $77,6 \pm 8,1$ kg) teil. Diese wurden auf drei homogene Gruppen verteilt und führten über zwölf Wochen entweder ein Hypertrophie-Krafttraining ($n=8$) oder ein submaximales Lauftraining ($n=8$) durch. Die übrigen Probanden dienten als Kontrollgruppe ($n=10$). Die Eingangs- und Ausgangsuntersuchungen fanden zu identischer Tageszeit unter standardisierten Bedingungen im Labor statt. Am ersten Untersuchungstag erfolgte nach einer venösen Nüchternblutabnahme eine isometrische und dynamische Maximalkraftmessung der Kniestrecke und ein „One repetition maximum“ (1RM)-Test für die zu trainierende Muskulatur. Im Abstand von zwei Tagen erfolgte die Ausdauerleistungsdiagnostik auf dem Laufband durch einen Submaximaltest. Bei einer Einstiegsgeschwindigkeit von 7 km/h, einer Stufendauer von 4 min und einem Stufenanstieg von 1,5 km/h erreichten alle Probanden die Ausbelastung. Diese wurde durch die gemessenen Parameter (RQ $>1,05$, kapilläres Laktat >8 , Herzfrequenz >190) ermittelt. Aus dem venösen Blut wurden durch ein Sandwich-ELISA BDNF und IGF-1 bestimmt. Die zwölfwöchige Trainingsintervention zwischen der Ein- und Ausgangsuntersuchung erfolgte dreimal pro Woche. Die Ausdauergruppe trainierte jeweils 45 min mit 80 % der Herzfrequenz an der im Stufentest ermittelten aerob-anaeroben Schwelle. Die Kraftgruppe führte ein Ganzkörperkrafttraining, bestehend aus acht bis zehn Übungen, mit jeweils drei Sätzen und 70-80 % der Intensität des 1RM durch. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse und multiplem Mittelwertvergleich nach Duncan. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die Eingangsuntersuchung ergab für die Ausdauer- und Kraftparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die maximale Sauerstoffaufnahme konnten im Vergleich der Eingangs- und der Ausgangsuntersuchung keine signifikanten Einflüsse der jeweiligen Trainingsintervention für die Kraft- ($53 \pm 11,6$ vs. $51,1 \pm 10,8$ ml/kg/min), Ausdauer- ($52,5 \pm 5,9$ vs. $46 \pm 8,9$ ml/kg/min) oder Kontrollgruppe ($51,1 \pm 8,4$ vs. $50,4 \pm 7,4$ ml/kg/min) nachgewiesen werden. Sowohl die Herzfrequenz (vgl. Abb. 1) als auch die Laktatwerte waren für die Summe der im Stufentest ermittelten Werte in der Ausdauergruppe bei gegebener Laufgeschwindigkeit im Prä-/Posttestvergleich niedriger ($p \leq 0,05$). Im Anschluss an die Krafttrainingsintervention konnten für die Probanden der Kraftgruppe signifikant höhere Werte für die absolute statische Kraft (2400 ± 265 vs. 2750 ± 406 N), die relative statische Kraft ($32 \pm 2,8$ vs. $35,4 \pm 3,1$ N/kgKG) und die

dynamische Leistung (1082 ± 172 vs. 1172 ± 137 W) gemessen werden ($p \leq 0,05$). Die Konzentration des IGF-1 im Serum (vgl. Abb. 2) verminderte ($p \leq 0,05$) sich nach der Intervention unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (Kraft: $243,1 \pm 52,4$ auf $222 \pm 57,4$ ng ml^{-1} ; Ausdauer: $246 \pm 24,2$ auf $232,1 \pm 36,6$ ng ml^{-1} ; Kontrolle: $225,1 \pm 47,5$ auf $211,9 \pm 56,6$ ng ml^{-1}). Für BDNF konnte keine signifikante Veränderung der Serumkonzentration der Basalwerte gemessen werden (Kraft: 136 ± 109 auf $117,2 \pm 94,9$ pg ml^{-1} ; Ausdauer: $128,4 \pm 90,2$ auf $102,6,1 \pm 66,2$ pg ml^{-1} ; Kontrolle: $102,2,1 \pm 108,7$ auf $98,9 \pm 78,6$ pg ml^{-1}).

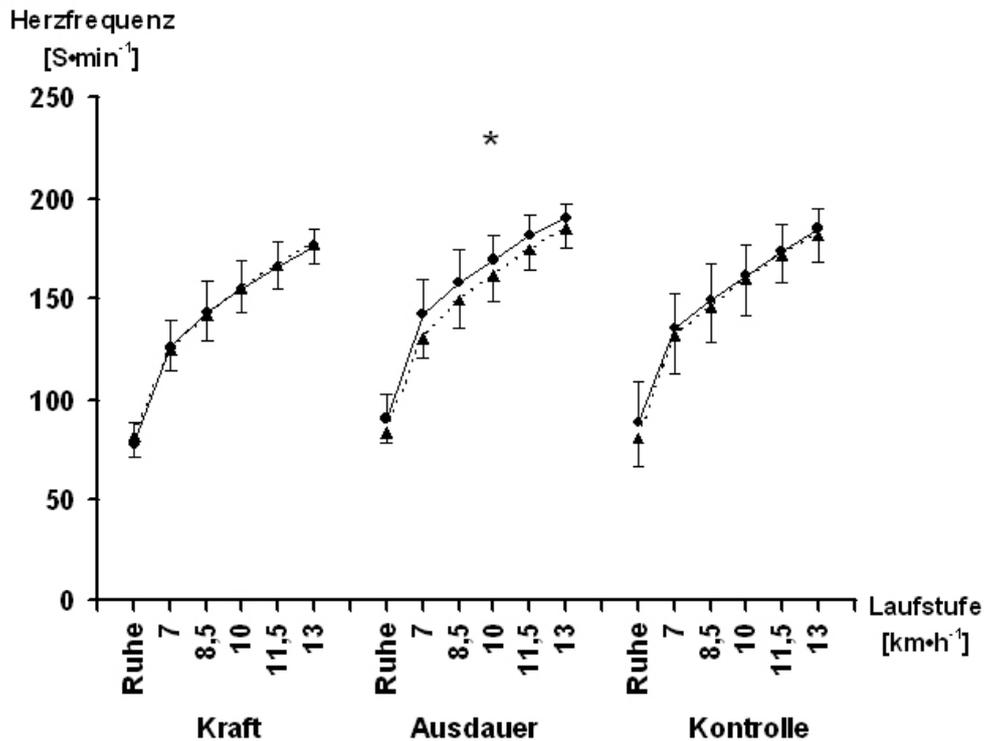


Abb.1: Vergleich der Herzfrequenzen zwischen den Gruppen Kraft, Ausdauer und Kontrolle im Stufentest vor (—●—) und nach (—▲—) dem Training. *Signifikant niedrigere Herzfrequenzen in der Ausdauergruppe bei der Auswertung der Herzfrequenzen aller Messzeitpunkte.

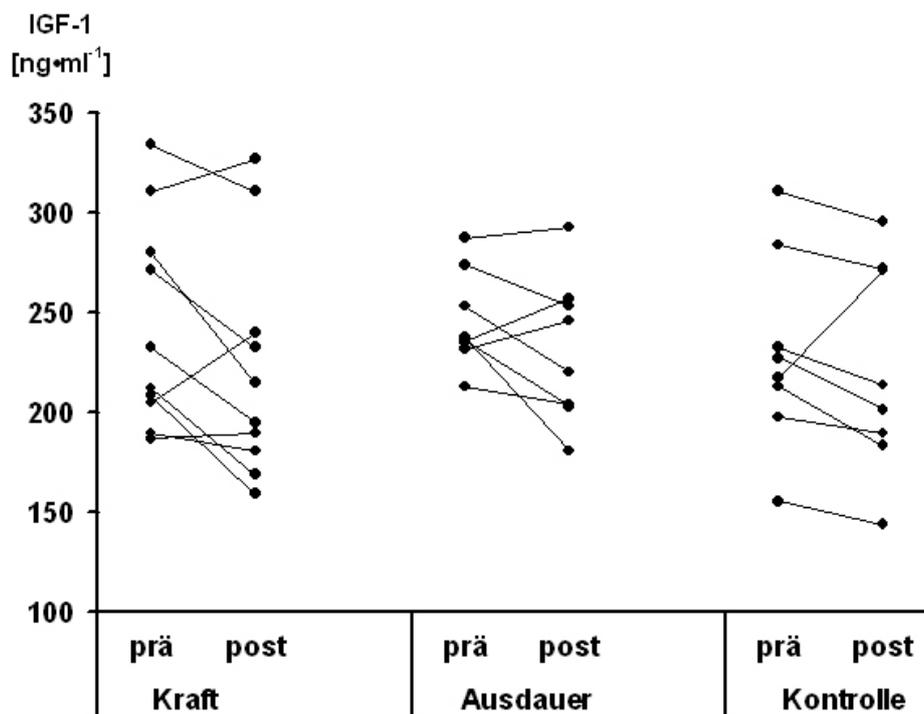


Abb.2: IGF-1 Serumkonzentration der einzelnen Probanden im Vergleich vor (prä) und nach (post) der Intervention in den Gruppen Kraft, Ausdauer und Kontrolle

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Einfluss qualitativ unterschiedlicher Trainingsaktivitäten auf die basalen Serumwerte der neurotrophen Parameter IGF-1 und BDNF beim Menschen untersucht. Auf Grund der tierexperimentellen Voruntersuchungen ist davon auszugehen, dass es nach chronischer körperlicher Aktivität zu einem vermehrten Angebot an BDNF und IGF-1 im Gehirn kommt und so die Prozesse der Gehirnplastizität und Langzeitpotenzierung reguliert werden (Cotman & Berchtold, 2002; Widenfalk et al., 1999). Auch die Studien am Menschen, die sowohl bei intensiver als auch bei langandauernder moderater akuter Belastung mit einem Anstieg des BDNF einhergingen, lassen eine Anpassungsreaktion der basalen Serumwerte erwarten (Gold et al., 2003; Rojas Vega, 2006). Unsere Messungen zeigen jedoch, dass weder im Anschluss an ein moderates Ausdauertraining noch im Anschluss an ein Maximalkrafttraining Veränderungen der basalen BDNF-Konzentrationen im Serum nachweisbar sind.

Für IGF-1 kam es im Untersuchungszeitraum zu einem Abfall der Serumkonzentrationen. Obwohl die Einzelbetrachtung der Probanden (vgl. Abb. 2) einen tendenziell größeren Abfall von IGF-1 in der Kraftgruppe im Vergleich mit der Ausdauer- und Kontrollgruppe

vermuten lässt, kann kein statistisch signifikanter Effekt durch die Qualität der Trainingsintervention festgehalten werden. Die erniedrigten Serumwerte des IGF-1 dürfen nicht zwangsläufig als negativ für die durch körperliche Aktivität erhofften neurotrophen Prozesse gedeutet werden, da im Tierversuch trotz ebenfalls erniedrigter Serum IGF-1-Konzentrationen erhöhte IGF-1 Werte im Gehirn nachgewiesen werden konnten (Ploughman et al., 2005).

In zukünftigen Untersuchungen sollten neben der Messung der neurotrophen Hormone zusätzliche Parameter ergänzt werden. So könnte beispielsweise die Messung von BDNF in der Skelettmuskulatur die Prozesse der Up- und Downregulation von Rezeptoren ermöglichen.

5 Literatur

- Borst, S. E., de Hoyos, D. V., Garzarella, L., Vincent, K., Pollock, B. H., Lowenthal, D. T. & Pollock, M. L. (2001). Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Med. Sci. Sports Exer.*, 33, 648-653.
- Carro, E., Nunez, A., Busiguina, S. & Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*, 20 (8), 2926–2933.
- Cotman, C. W. & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*, 25, 295–301.
- Chicharro, J. L., López-Calderon, A., Hoyos, J., Martín-Velasko, A. I., Villa, G., Villanúa, M. A. & Lucía, A. (2001). Effects of an endurance cycling competition on resting serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3. *Br. J. Sports Med.*, 35, 303-307.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-307.
- Eliakim, A., Brasel, J. A., Mohan, S., Barstow, T. J., Berman, N. & Cooper, D. M. (1996). Physical fitness, endurance training, and the growth-hormone-insulin-like growth factor 1 system in adolescent females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81 (11), 3986-3992.
- Gold, S. M., Schulz, K. H., Hartmann, S., Mladek, M., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M. & Heesen, C. (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J. Neuroimmunol.*, 138, 1-2, 99-105.
- Herholz, K., Buskies, W., Rist, M., Pawlik, G., Hollmann, W. & Heiss, W. D. (1987). Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol*; 234, 9–13.
- Johnson-Farley, N. N., Travinka, T. & Cowen, D. S. (2006). Cumulative activation of akt and consequent inhibition of glycogen synthase kinase-3 by brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 in cultures hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316 (3), 1062-1069.

- Kazanis, I., Giannakopoulou, M., Philippidis, H. & Stylianopoulou, F. (2004). Alterations in IGF-1, BDNF and NT-3 levels following experimental brain trauma and the effects of IGF-1 administration. *Expl. Neurol.*, 186 (2), 221-234.
- Lassen, N. A. & Ingvar, D. H. (1990). Brain regions involved in voluntary movements as revealed by radioisotopic mapping of CBF or CMR-glucose changes. *Rev Neurol (Paris)*, 146, 620–625.
- Manetta, J., Brun, J. F., Maïmoun, L., Fédou, C., Préfaut, C. & Mercier, J. (2003). The effects of intensive training on insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF binding proteins 1 and 3 in competitive cyclists: relationships with glucose disposal. *J. Sports Sci.*, 21, 147-154.
- McAllister, A. K., Katz, L. C. & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22, 295–318.
- McCusker, R. H., McCrea, K., Zunich, S., Dantzer, R., Broussard, S. R., Johnson, W. R., & Kelley, K. W. (2006). Insulin-like growth factor-1 enhances the biological activity of brain-derived neurotrophic factor on cerebrocortical neurons. *J. Neuroimmunol.*, 179, 1-2, 186-190.
- Ploughman, M., Granter-Button, S., Chernenko, G., Tucker, B. A., Mearow, B. A. & Corbett, D. (2005). Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-1 and insulin-like growth factor 1 after focal ischemia. *Neuroscience*, 136 (4), 991-1001.
- Rhodes, S. J., van Praag, H., Jeffrey, S., Girard, I., Mitchell, G. S., Garland jr, T. & Gage, F. H. (2003). Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav Neuroscience*, 117, 1006-1016.
- Rojas Vega, S., Strüder, H. K., Wahrmann, B. V., Schmidt, A., Bloch, W. & Hollmann, W. (2006). Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *J. Brain. Res.*, 1121, 59-65.
- Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A. & Skinhoj, E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol*, 43, 118–136.
- Schulz, K. H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M. & Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 225, 1-2, 11-18.
- Tokuyama, W., Okuno, H., Hashimoto, T., Xin-Li, Y. & Miyashita, Y. (2000). BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex. *Nat Neurosci*, 3, 1134–1142.
- Widenfalk, J., Olson, L. & Thoren, P. (1999). Deprived of habitual running, rats down-regulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res*, 34, 125–132.

