

Aus dem Bereich Sport- und Präventivmedizin
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Untersuchungen zum Einfluss der Intensität eines Ausdauertrainings
auf die Entwicklung der körperlichen Leistungsfähigkeit
und ausgewählte Gesundheitsindikatoren**

**Kumulative Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Theoretischen Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von: Marcel Reuter
geb. am: 25. März 1982 in Neunkirchen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Publikationsliste.....	8
Zusammenfassung.....	10
1 Einleitung.....	15
2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	19
2.1 Charakteristika eines präventiven Ausdauertrainings	19
2.1.1 Operationalisierung der Belastungsnormative des Ausdauertrainings	20
2.1.2 Trainingsmethoden und die Rolle der Trainingsintensität	21
2.2 Die Determinanten für die Ausdauerleistungsfähigkeit	25
2.2.1 Einfluss eines Ausdauertrainings auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}).....	26
2.2.2 Einfluss eines Ausdauertrainings auf ausgewählte submaximale Indikatoren der Ausdauerleistungsfähigkeit	28
2.3 Heterogenität der Trainingsanpassungen und die Identifikation von Respondern	30
2.4 Der Tryptophan-Kynurenin-Metabolismus	32
2.4.1 Einfluss von Ausdauertraining auf die Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-10	34
3 Datenerhebung und Datenauswertung	37
3.1 Forschungsvorhaben und Publikationsübersicht	37
3.2 Studiendesign und Randomisierung.....	39
3.2.1 Identifikation der Responder und Non-Responder	39
3.3 Datenaufnahme	40
3.3.1 Studienteilnehmer	40
3.3.2 Ruheuntersuchungen und Blutentnahmen	42
3.3.3 Laufbandtests	42
3.3.4 Trainingsintervention und Aufrechterhaltung eines konstanten Energieverbrauchs	44
3.4 Datenauswertung - Zusammenfassung der statistischen Analysen.....	45
4 Studienübersicht	46
4.1 Zusammenfassung Veröffentlichung 1	46
4.2 Zusammenfassung Veröffentlichung 2	48
4.3 Zusammenfassung Veröffentlichung 3	50
5 Diskussion	52
5.1 Zentrale Erkenntnisse	53

5.2	Entwicklung der VO_{2max} im Kontext der Literatur	55
5.3	Methodenkritik.....	59
5.4	Schlussfolgerungen und Konsequenzen für die Trainingspraxis auf Basis der Studienergebnisse	63
5.5	Ausblick für weiterführende Forschungen	65
6	Literaturverzeichnis	70
7	Publikationen.....	83
7.1	Veröffentlichung 1	83
7.2	Veröffentlichung 2	94
7.3	Veröffentlichung 3	106
	Lebenslauf	122
	Danksagung.....	123
	Eidesstattliche Erklärung	124

Abkürzungsverzeichnis

ACSM	American College of Sports Medicine
ANOVA	Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CON	Continuous intensity training
CRF	Kardiorespiratorische Fitness
3-HAA	3-Hydroxianthranilsäure
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
HR	Herzfrequenz
HR _{max}	Maximale Herzfrequenz
HR _R	Ruheherzfrequenz
HRR	Reserve-Herzfrequenz
HIIT	High-Intensity-Intervall-Training
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
INC	Increased intensity training
iV	Intraindividuelle Variabilität
KFA	Körperfettanteil
KP	Kynureninpfad
KT	Körperliches Training
KZF	Kardiozirkulatorische Fitness
MET	Metabolisches Äquivalent
mmHG	Millimeter auf der Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
<i>P</i>	Fehlerwahrscheinlichkeit
RE	Running Economy
RQ	Respiratorischer Quotient
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
T01	Messzeitpunkt 1 Baseline
T02	Messzeitpunkt 2 Baseline
T03	Messzeitpunkt 3 Baseline
T1	Messzeitpunkt 1
T2	Messzeitpunkt 2

T3	Messzeitpunkt 3
TE _M	Technischer Messfehler
TO	Messzeitpunkte Baseline
Trp	Tryptophan
V _{max}	Maximale Laufgeschwindigkeit
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Charakteristischer Herzfrequenzverlauf (HFv) verschiedener Trainingsprotokolle der TRAIN-Studie; A = extensive Dauermethode 55% HRR, B = intensive Dauermethode 70% HRR und C = HIIT 4x4 (die grauen Balken demonstrieren die Auf- und Abwärmphase); Gesamtenergieverbrauch pro Trainingseinheit konstant für alle Protokolle; durchschnittliche Zeitersparnis pro Trainingseinheit für B (-8 min) und C (-15 min) im Vergleich zu A.....	24
Abb. 2: Modell der Einflussfaktoren auf die Ausdauerleistungsfähigkeit modifiziert nach Faude und Donath (2019).....	26
Abb. 3: Vereinfachte schematische Darstellung des Kynureninpfads des Tryptophan-Metabolismus, modifiziert nach Kanova und Kohout (2021). TDO = Tryptophan-2,3-Dioxygenase; IDO = Indolamin-2,3-Dioxygenase	33
Abb. 4: Überblick der TRAIN-Studie und Zuordnung der Veröffentlichungen; CON/INC = Referenztraining [55% HRR]; CON = Kontrollgruppe [55% HRR], INC = Interventionsgruppe [INC ¹ = 70% HRR; INC ² = 95% HR _{max}]; T0 (T01, T02, T03) = Baseline-Untersuchungen 1, 2, 3; T1, T2, T3 = Messzeitpunkte 1,2,3	38
Abb. 5: Stufen-Rampenprotokoll modifiziert nach Auracher (2007) und charakteristische Herzfrequenz-Verlaufskurve der TRAIN-Studie. L = Laktatentnahme	43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der TRAIN-Studie.....	41
--	----

Publikationsliste

Publikationen als Basis dieser kumulativen Dissertation

Publikation 1

Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Röcker K & Meyer T (2024). Effects on cardiorespiratory fitness of moderate-intensity training vs. energy-matched training with increasing intensity. *Frontiers in Sports and Active Living* 5:1298877.

DOI:10.3389/fspor.2023.1298877

Publikation 2

Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Hecksteden A & Meyer T (2023). Does higher intensity increase the rate of responders to endurance training when total energy expenditure remains constant? *Sports Medicine - Open* 9:35.

DOI: 10.1186/s40798-023-00579-3

Publikation 3

Joisten N*, **Reuter M***, Rosenberger F, Venhorst A, Kupjetz M, Walzik D, Schenk A, McCann A, Ueland P, Meyer T[#] & Zimmer P[#] (2025). Exercise training restores longevity-associated tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid levels in middle-aged adults. *Acta Physiologica* 241:5: e70041.

DOI: 10.1111/apha.70041.

*geteilte Erstautorenschaft

[#] geteilte Letztautorenschaft

Weitere eigene Publikationen

Fadillioglu C, Möhler F, **Reuter M** & Stein T (2022). Changes in key biomechanical parameters according to the expertise level in runners at different running speeds. *Bioengineering* 9:616.

DOI: 10.3390/bioengineering9110616

Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Röcker K, & Meyer T. (2023). Einfluss von Energieäquivalentem Ausdauertraining mit moderater und gesteigerter Intensität auf die kardiorespiratorische Fitness. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, (4) 74, 85-156.

Kupjetz M, Langeskov-Christensen M, Riemenschneider M, Inerle S, Ligges U, Gaemelke T, Patt N, Bansi J, Gonzenbach R, **Reuter M**, Rosenberger F, Meyer T, McCann A, Ueland P. M, Eskildsen S. F, Nygaard M, Joisten N, Hvid L, Dalgas U, Zimmer P. (Epub ahead of print). Persons with multiple sclerosis reveal distinct kynurenine pathway metabolite patterns: a multinational cross-sectional study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* (Accepted on Jun 18, 2025).

Zusammenfassung

Einleitung:

Die kardiozirkulatorische Fitness (KZF) ist ein wichtiger Prädiktor für die körperliche Gesundheit und kann durch Ausdauertraining effektiv gesteigert werden. Der Einfluss der Intensität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ausdauertrainings ist jedoch noch unzureichend untersucht. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss verschiedener Ausdauertrainingsintensitäten bei gleicher Gesamttrainingsbelastung auf ergometrische Deskriptoren für die körperliche Leistungsfähigkeit und prognostische Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen.

Es wurden drei übergeordnete Forschungsfragen analysiert:

- i) Führt eine Steigerung der Trainingsintensität eines Ausdauertrainings bei energieäquivalentem Trainingsreiz zu einer höheren KZF (Veröffentlichung 1)?
- ii) Führt eine Steigerung der Trainingsintensität eines Ausdauertrainings bei energieäquivalentem Trainingsreiz zu einer Steigerung der Rate der Responder (Veröffentlichung 2)?
- iii) Beeinflusst die Steigerung der Trainingsintensität eines Ausdauertrainings ausgewählte Marker des Tryptophan-Metabolismus (Veröffentlichung 3)?

Methodik:

Die Daten zur Beantwortung der Forschungsfragen stammen aus einer zweiarmigen randomisierten Trainingsinterventionsstudie (TRAIN-Studie). Insgesamt wurden 48 gesunde, untrainierte Männer und Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren ohne ausgeprägte Risikofaktoren in die Studie eingeschlossen. Die Trainingseinheiten erfolgten dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von 26 Wochen. Zunächst trainierten alle Studienteilnehmer 10 Trainingswochen mit moderater Intensität (55% der Herzfrequenzreserve [HRR]). Anschließend erfolgte die Aufteilung in zwei Studienarme mittels stratifizierter Randomisierung anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, VO_{2max} , ΔVO_{2max} und Response nach 10 Wochen Training (ja/nein). Die Studienteilnehmer des ersten Studienarms (CON) setzten das Training weitere 16 Wochen fort, wobei die Belastung und der Energieverbrauch konstant blieben. Die Studienteilnehmer des zweiten Studienarms (INC) trainierten über 8 Wochen mit einer gesteigerten Intensität (70% HRR). Anschließend führten sie weitere 8 Wochen lang ein hochintensives Intervalltraining (HIIT, 95% der maximalen Herzfrequenz [HR_{max}]) nach dem „4x4-Protokoll“ durch. Der durchschnittliche Energieverbrauch betrug 401 ± 105 kcal pro Trainingseinheit und wurde innerhalb der Studienteilnehmer während der gesamten Studie konstant gehalten. Hierzu wurden der Sauerstoffverbrauch bei individuellen Trainingsherzfrequenzen analysiert und die Trainingszeiten entsprechend angepasst.

Ergebnisse:

- i) In der ersten Veröffentlichung wurden die Anpassungseffekte an die Trainingsintervention auf Gruppenebene untersucht. Die Parameter für die maximale Leistungsfähigkeit zeigten eine Überlegenheit von INC im Vergleich zu CON. INC steigerte die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und die maximale Laufgeschwindigkeit (V_{max}) stärker als CON ($3,4 \pm 2,7$ vs. $0,4 \pm 2,9$ mL $\cdot$ kg $^{-1} \cdot$ min $^{-1}$; $p = ,020$ bzw. $1,7 \pm 0,7$ vs. $1,0 \pm 0,5$ km $\cdot$ h $^{-1}$; $p < ,001$). Die Parameter der submaximalen Leistungsfähigkeit, wie die Laufökonomie und die Herzfrequenz-Leistungskurve, zeigten in beiden Gruppen Trainingsanpassungen, jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p \geq ,05$).
- ii) Die zweite Veröffentlichung untersuchte auf Individualebene, ob die Rate der Responder durch INC im Vergleich zu CON erhöht werden kann. Dazu wurde auf Basis der individuellen Tag-zu-Tag-Schwankung die individuelle Response nach 10, 18 und 26 Wochen Training ermittelt. Nach 18 Wochen konnte in beiden Gruppen keine Steigerung der Responder-Rate beobachtet werden ($p = 0,189$). Die Ergebnisse zeigten jedoch eine Überlegenheit der hochintensiven Trainingsintensitäten. Nach 26 Wochen stieg die Responder-Rate in INC signifikant an ($p = 0,031$), während sie in CON sogar leicht abnahm ($p = 0,754$, Interaktionseffekt $p = 0,012$) und betrug 87% für INC und 37% für CON.
- iii) Die dritte Veröffentlichung untersuchte auf Gruppenebene, ob die Steigerungen der Trainingsintensität in INC im Vergleich zu CON ausgewählte Interleukine sowie Marker des Kynureninpfads (KP) beeinflussen. Hierfür wurde erstmals in einer Trainingsstudie der Metabolit 3-Hydroxianthranilsäure (3-HAA) analysiert. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Interaktionseffekte sowie Zeiteffekte der (anti-)inflammatorischen Marker IL-6 und IL-10. Nach 26 Wochen Ausdauertraining stieg der 3-HAA – Spiegel in beiden Gruppen, unabhängig von der Trainingsintensität, signifikant an (INC: 134%, $p < ,001$; CON: 85%; $p < ,001$).

Diskussion und Schlussfolgerung:

Diese zweiarmlige randomisierte Trainingsstudie untersuchte den Einfluss steigender Ausdauertrainingsintensitäten bei gleicher Gesamttrainingsbelastung bei gesunden, untrainierten Erwachsenen. Alle drei Veröffentlichungen zeigen, dass sowohl Ausdauertraining mit moderater als auch schrittweise ansteigender Trainingsintensität bei konstantem Energieverbrauch günstig auf die Gesundheit wirkende Effekte erzielt. Submaximale Leistungsparameter passen sich unabhängig von der Trainingsintensität an ein langfristiges Ausdauertraining an. Maximale Leistungsparameter werden hingegen durch ein Ausdauertraining im hochintensiven Bereich positiv beeinflusst. Darüber hinaus zeigen Marker des Tryptophan-Metabolismus positive Effekte durch Ausdauertraining. Hervorzuheben ist der Metabolit 3-HAA, der erstmals in einer Trainingsstudie quantifiziert wurde und eine geringe Sensitivität gegenüber der Trainingsintensität zeigt.

Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass eine Intensitätssteigerung von 55 auf 70% HRR nach mehrwöchigem Ausdauertraining nicht ausreicht, um bei konstantem Energieverbrauch zusätzliche Effekte zu erzielen. In diesem Zusammenhang hat sich HIIT als die wirksamste Trainingsmethode erwiesen. HIIT reduzierte zudem die individuellen Schwankungen der Anpassungseffekte und führte zu einer höheren Responder-Rate. Somit profitieren mehr Personen von einem Ausdauertraining mit hochintensiver Intensität als mit moderater Intensität.

Man kann insgesamt festhalten, dass HIIT ein breiteres Spektrum und ein größeres Ausmaß an Anpassungseffekten hervorruft. Darüber hinaus ist HIIT zeitökonomisch und weist eine Compliance auf, die sich nicht relevant von der moderater Trainingseinheiten unterscheidet. Aus diesem Grund ist der Einsatz hochintensiver Trainingsmethoden im Rahmen eines präventiv orientierten Ausdauertrainings für gesunde Erwachsene zu empfehlen, um Trainingseffekte zu optimieren und Stagnationen in der Leistungsentwicklung zu vermeiden.

Summary

Introduction:

Cardiocirculatory fitness (KZF) is an important predictor of physical health and can be effectively improved by endurance training. However, the influence of intensity on the dose-response relationship of endurance training is poorly understood. The aim of this study was to investigate the effects of increased endurance training intensities, with equivalent energy expenditure, on performance parameters and prognostic factors for cardiovascular disease.

The study addressed three overarching questions:

- i) Does an increase in exercise intensity yield improvements in KZF in endurance training with constant energy expenditure (publication 1)?
- ii) Does an increase in exercise intensity yield higher proportions of responders in endurance training with constant energy expenditure (publication 2)?
- iii) Does an increase exercise in intensity affect specific marker of the tryptophan metabolism in endurance training with constant energy expenditure (publication 3)?

Methods:

The data were obtained TRAIN-study, which is a two-arm randomised training intervention trial. A total of 48 healthy, untrained men and women aged 30 to 60 years, free of risk factors, were included in the study. Participants trained three times per week for 26 weeks. Initially, all participants completed 10 weeks of moderate-intensity training (55% heart rate reserve [HRR]). Subsequently, the participants were randomly assigned to one of the two groups by stratified randomisation. Factors for balancing were age, sex, baseline VO_{2max} , ΔVO_{2max} and response at week 10 (yes/no). The participants in the control group (CON) continued for a further 16 weeks at a moderate intensity (55% HRR) and constant energy expenditure. The incremental group (INC) trained at an increased intensity (70% HRR) for 8 weeks, followed by 8 weeks of high-intensity interval training (HIIT) at 95% of maximal heart rate (HR_{max}) following the "4x4 protocol". The average energy expenditure was 401 ± 105 kcal per session and was maintained throughout the study by adjusting training duration in INC based on individual heart rates and oxygen consumption.

Results:

i) The initial publication examined the effects of the training intervention at group-level. The parameters for maximal performance indicated a superior performance of INC in comparison to CON. INC shows greater increases in maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and maximal running speed (V_{max}) compared to the CON ($3,4 \pm 2,7$ vs. $0,4 \pm 2,9$ $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$; $p = ,020$ bzw. $1,7 \pm 0,7$ vs. $1,0 \pm 0,5$ $km \cdot h^{-1}$; $p < ,001$). The parameters of submaximal performance, such as

running economy and heart rate performance curve, showed training adaptations in both groups, but not significant differences ($p \geq ,05$).

ii) The second publication analysed whether the proportion of responders could be increased by INC versus CON. For this purpose, the individual response after 10, 18 and 26 weeks of training were determined, based on the individual day-to-day variation. After 18 weeks, no increase in the responder rate was observed in either group (interaction effect: $p = ,189$). However, the results show a superiority of the high-intensity training intensities. After 26 weeks, the responder rate increased significantly in INC ($p = ,031$), but decreased slightly in CON ($p = ,754$, interaction effect $p = ,012$), reaching 87% in INC and 37% in CON.

iii) The third publication investigated whether the increase in training intensity in INC compared to CON affects interleukins and selected markers of the kynurenine pathway (KP) at the group level. For this purpose, the metabolite 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA) was analysed for the first time in a training study. There were no changes in IL-6 and IL-10 in either group. After 26 weeks of endurance training, 3-HAA levels increased significantly in both groups, unaffected by training intensity (INC: 134%, $p < ,001$; CON: 85%, $p < ,001$).

Discussion and conclusion:

This two-arm randomised trial investigated the influence of increased endurance training intensities with a constant energy expenditure in healthy, untrained adults. All publications show that endurance training at moderate and gradually increasing training intensities with a constant energy expenditure has health-promoting effects. Submaximal performance parameters adapt to long-term endurance training unaffected by training intensity. However, maximal performance parameters are positively influenced by high-intensity endurance training. In addition, markers of tryptophan metabolism show positive effects of endurance training. In particular, the metabolite 3-HAA, which was quantified for the first time in a training study, showed a low sensitivity to training intensity.

Moreover, the findings suggest that an increase in intensity from 55 to 70% HRR is insufficient to elicit additional effects with constant energy expenditure following a period of moderate training. In this context, HIIT has proven to be the most efficacious training method. HIIT diminished the interindividual variability in the adaptation effects and resulted in a higher responder rate. These findings suggest that a greater proportion of individuals benefit from endurance training at a high intensity than at a moderate intensity.

In conclusion, HIIT without increased energy expenditure produces a broader and more pronounced spectrum of adaptations. Furthermore, HIIT is a time-efficient training method with comparable compliance rates to moderate-intensity training. For this reason, HIIT is recommended as a part of preventive endurance training for healthy adults to optimise training effects and avoid stagnation in performance.

1 Einleitung

Die Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) spielt aus epidemiologischer Sicht eine wesentliche Rolle für das Gesundheitssystem. In Deutschland, wie in den meisten westlichen Industrienationen, zählen HKE zu den häufigsten Todesursachen (World Health Organisation [WHO], 2024). Im Jahr 2023 waren HKE in Deutschland mit insgesamt 348.312 verstorbenen Personen für 33,9% aller Todesfälle verantwortlich (Statistisches Bundesamt, 2024).

Bewegungsmangel ist ein wesentlicher Faktor der zu einer verringerten körperlichen Leistungsfähigkeit führt und Zivilisationskrankheiten begünstigt, die ein hohes Risiko für die Entstehung von HKE darstellen (Ekelund et al., 2019; Ezzatvar et al., 2021; Kodama et al., 2009; Strain et al., 2024; Wisløff et al., 2005). Studien belegen, dass etwa 20% der Erwachsenen in Deutschland täglich mindestens 4 Stunden sitzend verbringen und in der Freizeit keine körperliche Aktivität ausüben (Richter et al., 2021). Bei 17% der Frauen und 22% der Männer beträgt die Sitzdauer sogar mehr als 8 Stunden pro Tag. Lediglich 48% der Erwachsenen (davon 51% Männer und 49% Frauen) erreichen die Bewegungsempfehlungen der WHO (Richter et al., 2021) von mindestens 150 bis 300 Minuten moderater oder mindestens 75 bis 150 Minuten intensiver körperlicher Aktivität pro Woche oder einer entsprechenden Kombination aus moderater und intensiver körperlicher Aktivität (World Health Organization, 2022).

Regelmäßige körperliche Aktivität in Form von körperlichem Training (KT) stellt dagegen einen wichtigen Gesundheitsfaktor dar und wird sowohl in der Prävention als auch Rehabilitation von internistischen Erkrankungen als wirksame Maßnahme eingesetzt (Amaro Gahete, de La O, Jurado-Fasoli, Castillo & Gutierrez, 2017; Blair et al., 1989; Cornelissen & Fagard, 2005; De-Fina et al., 2015; Garcia et al., 2023; Sogaard et al., 2018). In diesem Zusammenhang belegen zahlreiche Studien die positiven Effekte von KT auf den Verlauf manifester Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für HKE einhergehen, wie z.B. arterielle Hypertonie (Cornelissen & Fagard, 2005), Hypercholesterinämie (Smart et al., 2025) oder Diabetes mellitus (MacDonald, Bennekou, Midtgaard, Langberg & Lieberman, 2024).

Ebenso profitieren gesunde Menschen ohne Risikofaktoren im Sinne einer Primärprävention von KT durch Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und eine reduzierte Wahrscheinlichkeit kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren zu entwickeln. Somit gilt KT als effektive Strategie, zur Förderung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit und darüber hinaus zur Verlängerung der Lebenszeit (Blair, Cheng & Holder, 2001; Veerman et al., 2025). Epidemiologische Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Langlebigkeit sowie dem gesunden Altern (Clausen, Marott, Holtermann, Gyntelberg & Jensen, 2018; Ji et al., 2024). Der kausal-mechanistische Zusammenhang zwischen

körperlicher Leistungsfähigkeit und Langlebigkeit bleibt jedoch trotz zahlreicher Untersuchungen auf physiologischer, zellulärer und metabolischer Ebene noch weitgehend unbeantwortet (Bishop et al., 2019; Stensvold et al., 2020; Werner et al., 2019).

Hinreichend belegt ist hingegen, dass ein adäquates körperliches Training die körperliche Leistungsfähigkeit steigert. In diesem Kontext spielt die kardiozirkulatorische Fitness (KZF) eine zentrale Rolle. Sie bezieht sich auf die Fähigkeit des Kreislauf- und Atmungssystems, die Mitochondrien der Skelettmuskulatur mit Sauerstoff zu versorgen, um die bei körperlicher Aktivität benötigte Energie zu erzeugen (Raghuveer et al., 2020). Die KZF gilt als wichtiger unabhängiger und prognostischer Faktor und wird durch physiologische (z. B. maximale Sauerstoffaufnahme [VO_{2max}]) und funktionelle (z. B. maximale Laufgeschwindigkeit [V_{max}]) Parameter charakterisiert (American College of Sports Medicine [ACSM], 2020). Gemäß der Auffassung mehrerer Experten ist die KZF ein stärkerer Prädiktor für die Sterblichkeit als andere bekannte Risikofaktoren für HKE, wie beispielsweise Bluthochdruck oder Übergewicht (Myers et al., 2002; Weeldreyer et al., 2024). Neben der KZF werden etablierte und neue Gesundheitsparameter eingesetzt, um die gesundheitsfördernden Effekte des KT zu untersuchen. Hierzu zählen der Körperfettanteil und Blutmarker des Lipidstoffwechsels (z. B. LDL/HDL-Cholesterin) sowie Metabolite (z. B. Kynurenin) des Tryptophan-Metabolismus sowie regulierende Zytokine (z. B. Interleukin-6).

Allgemein gilt Ausdauertraining in Form von Lauftraining als wichtige und praktikable Lebensstilintervention (Garatachea et al., 2015). Zahlreiche Studien belegen mit hoher Evidenz dessen Wirksamkeit im Hinblick auf eine Steigerung der KZF und allgemeiner Gesundheit (Batacan, Duncan, Dalbo, Tucker & Fenning, 2017; Milanović, Sporiš & Weston, 2015; Myers et al., 2015; Scharhag-Rosenberger, Meyer, Walitzek & Kindermann, 2009).

Das Ausmaß der Anpassungseffekte durch Ausdauertraining kann durch gezielte Modifikation unterschiedlicher Belastungsnormative wie Trainingshäufigkeit, Trainingsumfang, Trainingsdauer und Trainingsintensität beeinflusst werden (Keating, Johnson, Mielke & Coombes, 2017). Neben dem Trainingsumfang gilt insbesondere die Trainingsintensität als zentraler Steuerungsfaktor und steht im Fokus zahlreicher Trainingsstudien (Atakan et al., 2022; Poon et al., 2024). Die Frage nach der "optimalen" Dosierung ist jedoch noch weitestgehend unbeantwortet. Für Anfänger scheint ein Ausdauertraining mit moderater Intensität ausreichend zu sein, um die KZF zu verbessern (ACSM, 2020).

Um Stagnationen in der Leistungsanpassung entgegenzuwirken, ist eine kontinuierliche Anpassung der Trainingsdosis erforderlich. Eine Strategie besteht in der Konstanthaltung der Intensität bei gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtvolumens (Helgerud et al., 2007), indem die Trainingseinheiten verlängert oder die Anzahl der Trainingseinheiten pro Woche erhöht werden. Eine weitere Strategie ist die Erhöhung der Trainingsintensität, wobei intensives Training

im Vergleich zu moderatem Training als vorteilhaft für die Steigerung der KZF gilt (Atakan et al., 2022).

Diese Annahme ist jedoch nicht uneingeschränkt gültig, da die Ergebnisse solcher Untersuchungen methodischen Einflüssen unterliegen. So stellt der Vergleich zweier Trainingsmethoden, die sich in ihrer Intensität unterscheiden, eine methodische Herausforderung im Rahmen wissenschaftlicher Trainingsstudien dar. Grund hierfür ist, dass die Wirksamkeit einer Trainingsintervention durch den Gesamtenergieverbrauch beeinflusst wird (Ross, Lannoy & Stotz, 2015). Nicht selten bleibt unklar, ob die Effekte auf die höhere Trainingsintensität oder auf den insgesamt höheren Energieverbrauch zurückzuführen sind.

Zudem ist bekannt, dass Anpassungen an spezifische Trainingsreize interindividuell verschieden sind. Personen, die nach einer Trainingsintervention keine oder nur geringe Anpassungen zeigen, werden als Non-/Low-Responder bezeichnet (Bonafiglia et al., 2021; Scharhag-Rosenberger et al., 2009). Unter der Annahme, dass die gesundheitsförderlichen Effekte des Trainings erst durch trainingsinduzierte Anpassungen (z. B. durch Steigerung der KZF) vermittelt werden, lässt sich ableiten, dass diese Personen nicht oder nur unzureichend profitieren. In diesem Zusammenhang konnten Montero und Lundby (2017) nachweisen, dass eine Erhöhung des Trainingsumfangs (und somit ein erhöhter Energieverbrauch) bei gleichbleibender Intensität zur Steigerung der KZF bei Non-Respondern führt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Rate der Responder durch eine Erhöhung des Energieverbrauchs bei konstanter Intensität steigern lässt. Die Frage, ob sich ein vergleichbarer Effekt auch durch eine ausschließliche Erhöhung der Intensität einstellt, bleibt jedoch unbeantwortet.

Die Ausführungen zeigen, dass Ausdauertraining zweifellos eine effektive Methode zur Steigerung der KZF darstellt und zur Gesunderhaltung beiträgt. Dennoch sind offene Fragen bezüglich der Dosierung, insbesondere der Trainingsintensität, zu klären, um Trainingsprogramme im Hinblick auf die Erhöhung der Effektivität und/oder die Vermeidung von Leistungsstagnationen zu optimieren. Aus diesen Gründen befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Rolle der Trainingsintensität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ausdauertrainings. Dazu wurde der Einfluss steigender Trainingsintensitäten auf die KZF mit primärpräventiver Ausrichtung bei gesunden und untrainierten Personen analysiert. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in zukünftige Bewegungsempfehlungen und Trainingskonzepte einfließen, um deren primärpräventive Wirkung zu optimieren.

Diese kumulative Dissertation umfasst drei Publikationen, die dem oben dargestellten Themenfeld zuzuordnen sind:

- I. In der ersten Veröffentlichung wurde auf Gruppenebene untersucht, inwieweit maximale (z. B. VO_{2max} und V_{max}) und submaximale physiologische Leistungsparameter (z. B. Herzfrequenz-Leistungskurve und Laufökonomie) sowie ausgewählte gesundheitsbezogene Parameter (z. B. Blutdruck und Körperfett) durch gesteigerte

Trainingsintensitäten im Vergleich zu gleichbleibender moderater Intensität beeinflusst werden.

- II. In der zweiten Veröffentlichung wurde auf Individualebene untersucht, inwieweit maximale Leistungsparameter (z. B. $\text{VO}_{2\text{max}}$ und V_{max}) sowie ausgewählte gesundheitsbezogene Parameter (z. B. Blutdruck und Körperfett) durch gesteigerte Trainingsintensitäten im Vergleich zu gleichbleibender moderater Intensität beeinflusst werden. Dazu wurde überprüft, ob die Responder-Rate durch höhere Intensitäten bei konstantem Energieverbrauch gesteigert werden kann.
- III. In der dritten Veröffentlichung wurde auf Gruppenebene untersucht, welchen Einfluss ein 26-wöchiges Ausdauertraining mit gesteigerten Trainingsintensitäten auf immunologisch wirksame Metabolite (z. B. 3-Hydroxyanthranilsäure und Zytokine (z. B. Interleukin-6) des KP hat.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Charakteristika eines präventiven Ausdauertrainings

Epidemiologische Studien zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen der KZF und dem Auftreten von HKE sowie der Gesamtmortalität (Kodama et al., 2009). Daraus ergibt sich für primärpräventiv ausgerichtetes Ausdauertraining das übergeordnete Ziel, die körperliche Fitness zu verbessern.

Studien zeigen, dass Ausdauertraining in Form eines Lauftrainings eine effektive Trainingsform darstellt, um kurz- und langfristig primärpräventive Trainingsziele zu erreichen wie z. B. die Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) (Helgerud et al., 2007; Scharhag-Rosenberger, Walitzek, Kindermann & Meyer, 2012), die Reduktion der Ruheherzfrequenz (HR_R) (Cornelissen, Verheyden, Aubert & Fagard, 2010), die Reduktion des Blutdrucks (RR) (Nybo et al., 2010) sowie die Reduktion des Körpergewichts und des Körperfetts (Cervantes-Sanabria & Hernández-Elizondo, 2017; Chin et al., 2020).

Aufgrund der hohen Evidenz und Wirksamkeit empfiehlt die WHO für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren mindestens 150 Minuten aerobe körperliche Ausdaueraktivitäten mit moderater Intensität oder mindestens 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche oder eine vergleichbare Kombination aus moderater und intensiver körperlicher Aktivität (World Health Organization, 2022). Das ACSM gibt ähnliche Empfehlungen für das Ausdauertraining. Danach sollten Erwachsene an mindestens 5 Tagen pro Woche 30 Minuten moderates Ausdauertraining oder an mindestens 3 Tagen pro Woche 20 Minuten intensives Ausdauertraining oder eine Kombination aus moderatem und intensivem Ausdauertraining betreiben (ACSM, 2020).

Zur Realisierung der hier dargestellten Bewegungsempfehlungen stehen Ausdauertrainingsmethoden wie Dauermethoden und Intervallmethoden zur Verfügung, die sich anhand ihrer Belastungsnormative unterscheiden. Belastungsnormative stellen Steuerungselemente der quantitativen und qualitativen Belastung im Training dar (Ferrauti, 2020). Dazu gehören Trainingshäufigkeit, Trainingsdichte, Trainingsdauer, Trainingsumfang und Trainingsintensität (Ferrauti, 2020).

Die folgenden Kapitel geben einen Überblick über Trainingsmethoden sowie Belastungsnormative mit besonderem Fokus auf der Trainingsintensität.

2.1.1 Operationalisierung der Belastungsnormative des Ausdauertrainings

Die Trainingswissenschaft und Sportmedizin beschäftigen sich seit Jahrzehnten mit der Frage, welche Trainingsmethoden und Trainingsdosen (dargestellt durch die Belastungsnormative) optimale Voraussetzungen für das Erreichen gesundheitsbezogener Trainingsziele schaffen. Die Belastungsnormative spielen in diesem Zusammenhang eine übergeordnete Rolle, da sie maßgeblich für die akuten motorischen, neuromuskulären und physiologischen Reaktionen verantwortlich sind, aus denen entsprechende Trainingsanpassungen hervorgehen (Ferrauti, 2020). So ist bekannt, dass die Größe der Anpassungen der KZF durch Modifikation der Belastungsnormative eines Ausdauertrainings beeinflusst werden kann. Diese können wie folgt operationalisiert werden: Die Trainingsdauer stellt die Dauer eines Einzelreizes (z. B. Minuten beim Ausdauertraining), die Trainingshäufigkeit die Anzahl der Trainingseinheiten (z. B. Anzahl pro Woche) dar (Ferrauti, 2020). Der Trainingsumfang kann über die Zeit (Trainingsstunden pro Woche), die Distanz (z. B. Kilometer pro Woche) oder über den Kalorienverbrauch (z. B. Kalorien pro Woche) operationalisiert werden (Seiler, 2010).

Die Vorgabe der Trainingsintensität kann über die Leistung in km/h oder Watt, das metabolische Äquivalent, die Intensitätsvorgabe in Abhängigkeit von der maximalen Sauerstoffaufnahme (in % $\text{VO}_{2\text{max}}$), die Intensitätsvorgabe in Abhängigkeit von metabolischen Schwellen sowie in Abhängigkeit von der maximalen Herzfrequenz (in % HR_{max}) oder der Herzfrequenzreserve (in % HRR) erfolgen (ACSM, 2020). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Steuerung der Trainingsintensität anhand der maximalen Herzfrequenz (HR_{max}) sowie der Herzfrequenzreserve (HRR) vorgenommen, da dieses Vorgehen als praktikabel und valide gilt (Garber et al., 2011). Die Berechnung der Trainingsherzfrequenz anhand der HR_{max} (220-Lebensalter) unterscheidet sich von der HRR hinsichtlich der Integration der Ruheherzfrequenz (HR_R).

Die HRR wird wie folgt definiert:

$$\text{HRR} = (\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_R)$$

Die Trainingsherzfrequenz anhand der HR_{max} (% HR_{max}) und HRR (%HRR) wird wie folgt berechnet:

$$\% \text{HR}_{\text{max}} = \text{HR}_{\text{max}} * \% \text{Intensität}$$

$$\% \text{HRR} = (\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_R) * \% \text{Intensität} + \text{HR}_R$$

$$(\text{ACSM, 2005; Karvonen \& Vuorimaa, 1988})$$

2.1.2 Trainingsmethoden und die Rolle der Trainingsintensität

Im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Überprüfung der Wirksamkeit von präventiv orientiertem Ausdauertraining werden insbesondere Dauermethoden (engl. „continuous training“) und Intervallmethoden (engl. „interval training“) eingesetzt (Bonafiglia et al., 2021; Fisher et al., 2015; Kemmler, Scharf, Lell, Petrsek & Stengel, 2014; Maillard, Pereira & Boisseau, 2018; Wen et al., 2019).

Die Dauermethode ist gekennzeichnet durch eine ununterbrochene Belastung über einen langen Zeitraum in überwiegend aerober Stoffwechsellaage (Weineck, 2010). Die für diese Beanspruchung notwendige Energie wird hauptsächlich durch die Oxidation der Makronährstoffe mit Sauerstoff bereitgestellt (Ferrauti, 2020). In Abhängigkeit von der Höhe der Belastung werden zusätzlich extensive (moderate) und intensive Belastungsbereiche beschrieben (Costa et al., 2018; Weweg, van den Berg, R., Ward & Keech, 2017). Extensive Trainingsbelastungen sind durch eine geringere Beanspruchung (40% HRR – 59% HRR) (Garber et al., 2011) in Verbindung mit einem hohen Trainingsumfang (Costa et al., 2018; Garber et al., 2011; Weweg et al., 2017) und eine Blutlaktatkonzentration $< 2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Ferrauti, 2020) gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu ist die intensive Dauermethode durch höhere Belastungsintensitäten (60% HRR – 89% HRR) (Garber et al., 2011) und entsprechend niedrigere Trainingsumfänge (Costa et al., 2018; Garber et al., 2011) und eine Blutlaktatkonzentration von $2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ bis $4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Ferrauti, 2020) charakterisiert.

Ein wesentliches Merkmal der Intervallmethoden ist der systematische Wechsel von kurzen bis langen intensiven Belastungsphasen, die durch Erholungsphasen unterbrochen werden (Billat, 2001). Je nach Gestaltung der Intervall- und Pausenlänge können die Laktatkonzentration im Blut und der Glykogenverbrauch beeinflusst werden (Heck, Bartmus & Grabow, 2022). Die erneute Belastungsphase findet in der Regel bereits vor dem Zeitpunkt der vollständigen Erholung statt und die Pausendauer ist abhängig von der Belastungsintensität sowie der Belastungsdauer der einzelnen Intervalle (Ferrauti, 2020). Es gibt eine Vielzahl an Intervallmethoden. Übergeordnet beschreibt Ferrauti (2020) die extensive, intensive und hochintensive Intervallmethoden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die hochintensive Intervallmethode (HIIT) verwendet, die im Folgenden näher betrachtet wird.

Obwohl der Begriff "hochintensives Intervalltraining" weit verbreitet ist, gibt es keine einheitliche Definition (Coates, Joyner, Little, Jones & Gibala, 2023). Im Kontext des Gesundheitssports kann HIIT als intermittierende Belastungsphasen charakterisiert werden, die oberhalb der moderaten Intensitäten liegen (Coates et al., 2023). Buchheit und Laursen (2013) definieren HIIT als: „...Trainingsform, die aus wiederholten Phasen hochintensiver Belastun-

gen besteht, die oberhalb der Laktatschwelle (entsprechend einer wahrgenommenen Anstrengung von „anstrengend“ oder stärker) oder nahe der maximalen Laufgeschwindigkeit durchgeführt wird und durch Phasen mit niedriger oder vollständiger Erholung unterbrochen wird“. HIIT steht aktuell im Fokus wissenschaftlicher Trainingsstudien und wird sowohl im präventiven (Jelleyman et al., 2015; Türk et al., 2017) als auch im rehabilitativen (Yu et al., 2022) Setting eingesetzt. Im Vergleich zu moderaten Trainingsmethoden gilt HIIT als ökonomisch, da es mit einem vergleichsweise geringeren Zeitaufwand hohe oder höhere Trainingseffekte erzielen kann als Trainingsmethoden, die mit moderaten Intensitäten arbeiten (Gillen & Gibala, 2014; Gillen et al., 2016; Wen et al., 2019).

HIIT kann in verschiedene Hauptprotokolle untergliedert werden, die sich hinsichtlich Belastungsdauer, Pausendauer und Intensität unterscheiden (Laursen & Buchheit, 2019). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass in der Literatur keine einheitliche Klassifikation existiert. Laursen und Buchheit (2019) unterscheiden beispielsweise zwischen Sprintintervallen (≤ 45 Sekunden), mittleren Intervallen (1-3 Minuten) und langen Intervallen (> 3 Minuten). Dabei spielen insbesondere Sprintintervalle im Rahmen der Primärprävention eine untergeordnete Rolle. Studienergebnisse zeigen, dass längere Intervalle (> 2 Minuten) zu einer höheren Anpassung der VO_{2max} führen als kürzere Intervalle (< 2 Minuten) (Wen et al. 2019; Hov et al. 2023). Grundsätzlich gilt: Je höher die Intensität, desto länger wird die benötigte Pausenzeit. So liegt das Verhältnis von Belastung zur Erholung bei Sprintintervallen bei 1:2-1:5. Für Intervalle von > 1 Minute sollte das Be-/Entlastungsverhältnis entsprechend 3:1-1:1 betragen (Zinner & Sperlich, 2019). Typischerweise erfolgt HIIT mit einer Intensität von 85-95% HR_{max} (Weston, Wisløff & Coombes, 2014).

In wissenschaftlichen Trainingsstudien wird bevorzugt das sogenannte 4x4-HIIT-Protokoll (4x4) eingesetzt (Ito, 2019; Thiel et al., 2020). Dieses beinhaltet vier Intervalle mit einer Belastungsdauer von jeweils vier Minuten und einer Intensität von 95% HR_{max} . Die Pausen zwischen den Intervallen betragen jeweils drei Minuten, wobei eine Zielherzfrequenz von ca. 70% HR_{max} anvisiert wird (Helgerud et al., 2007). Im Rahmen dieser Trainingsstudie wurden die extensive Dauermethode (55% HRR), die intensive Dauermethode (70% HRR) sowie das 4x4-HIIT-Protokoll (95% HR_{max}) eingesetzt. In Abb. 1 sind die typischen Herzfrequenzverläufe dieser Trainingsmethoden dargestellt.

Zur Analyse der Wirksamkeit unterschiedlicher Trainingsmethoden und Modifikationen von Belastungsnormativen werden Vergleichsstudien durchgeführt. So konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl eine Erhöhung der Trainingsdauer als auch der Trainingshäufigkeit nachweislich zu einer Steigerung der KZF führt (Church, Earnest, Skinner & Blair, 2007). Allerdings führt diese Strategie unweigerlich zu einem erhöhten trainingsbedingten Gesamtzeitbedarf. Wie eingangs erwähnt, kann dies eine besondere Hürde bei der Umsetzung präventiv orien-

tierter Trainingsprogramme darstellen. Aus diesem Grund scheint die Anpassung der Trainingsintensität eine mögliche Strategie zur wirksamen Gestaltung von präventiven Trainingsprogrammen zu sein. Der isolierte Effekt von Modifikationen der Trainingsintensität ist hingegen weniger gut untersucht. So reicht die Spanne der empfohlenen Trainingsintensitäten für ein präventives Ausdauertraining von moderat bis hochintensiv (40% HRR – $\geq$ 90% HRR) (Garber et al., 2011). Ein Grund für diese Forschungslücke könnten die methodischen Herausforderungen beim Vergleich von Trainingsmethoden unterschiedlicher Intensität sein. Diese zeigt sich insbesondere in der mangelnden Konstanz des Gesamtenergieverbrauchs zwischen den Trainingsinterventionen (Energieäquivalenz) (Poon, Wongpipit, Ho & Wong, 2021; Wewege et al., 2017). Um eine eindeutige Aussage darüber treffen zu können, ob die Trainingseffekte auf eine höhere Intensität (und nicht auf einen höheren aktivitätsinduzierten Gesamtenergieverbrauch) zurückzuführen sind, gilt es, den Energieverbrauch konstant zu halten. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit ein konstanter Gesamtenergieverbrauch zwischen den Trainingsinterventionen und zwischen den Versuchsgruppen trotz steigender Intensität sichergestellt, um die Rolle der Intensität in der Dosis–Wirkungs-Beziehung des Ausdauertrainings isoliert untersuchen zu können. Das methodische Vorgehen wird im Kapitel 3.3.4 detailliert beschrieben.

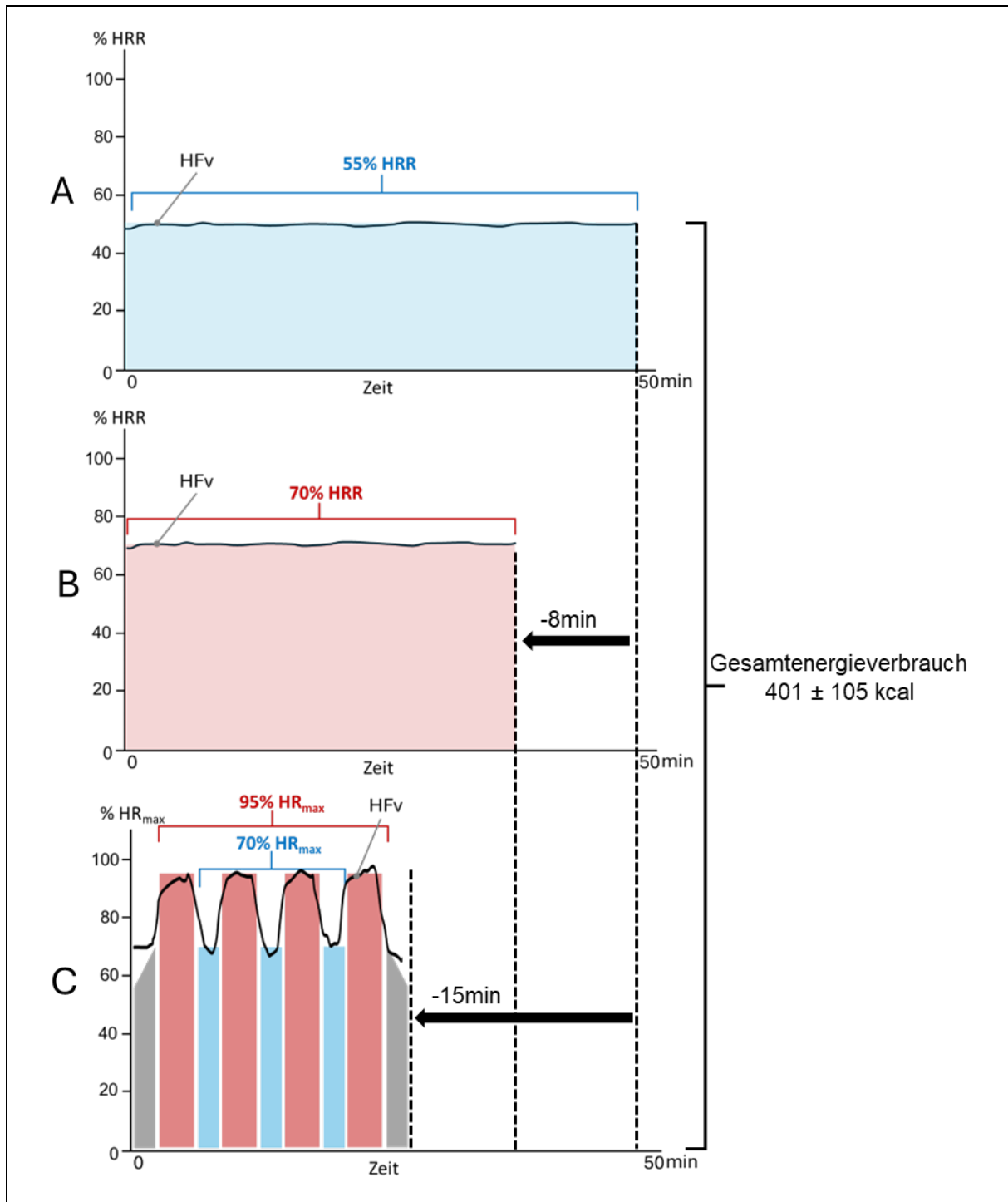


Abb. 1: Charakteristischer Herzfrequenzverlauf (HFv) verschiedener Trainingsprotokolle der TRAIN-Studie; A = extensive Dauermethode 55% HRR, B = intensive Dauermethode 70% HRR und C = HIIT 4x4 (die grauen Balken demonstrieren die Auf- und Abwärmphase); Gesamtenergieverbrauch pro Trainingseinheit konstant für alle Protokolle; durchschnittliche Zeitersparnis pro Trainingseinheit für B (-8 min) und C (-15 min) im Vergleich zu A

2.2 Die Determinanten für die Ausdauerleistungsfähigkeit

Die Ausdauerleistungsfähigkeit setzt sich im Wesentlichen aus zwei Komponenten zusammen: Der physischen Ermüdungswiderstandsfähigkeit des Organismus bei gegebener Belastung und der Fähigkeit, sich nach einer Belastung schnellstmöglich zu erholen (Regeneration) (Eisenhut & Zintl, 2013). Wie in Abb. 2 dargestellt, wird die Ausdauerleistung von physiologischen und funktionellen Komponenten beeinflusst. Einen wichtigen Faktor auf zentraler Ebene stellt die Kapazität des kardiopulmonalen Systems dar. Somit hängen Dauerbelastungen primär vom oxidativen Stoffwechsel ab (aus der Fünten, Faude, Skorski & Meyer, 2013). Auf peripherer Ebene spielt die effiziente Energiebereitstellung in der Skelettmuskulatur die zentrale Rolle.

Zur Ermittlung der maximalen Ausdauerleistungsfähigkeit wird in der Regel die Ermüdungswiderstandsfähigkeit operationalisiert. Der bekannteste integrative Indikator ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), die im folgenden Kapitel näher betrachtet wird (Meyer & Kindermann, 1999). Sie wird auch als aerobe Kapazität bezeichnet, weil sie die Menge an Sauerstoff angibt, die vom Organismus maximal aufgenommen und verstoffwechselt werden kann (aus der Fünten et al., 2013). Zudem kann die maximale physikalische Leistung (in Watt) oder die maximale Laufgeschwindigkeit (km/h) zur Ermittlung der Ausdauerleistungsfähigkeit herangezogen werden.

Die Höhe der Leistung, die über einen definierten Zeitraum aufrechterhalten werden kann (analog zur Wettkampfleistung in vielen Disziplinen), wird von der VO_{2max} , der Leistungsfähigkeit an einer ventilatorischen bzw. Laktatschwelle sowie der Bewegungsökonomie beeinflusst (aus der Fünten et al., 2013; Coyle, 1995; Jones & Carter, 2000). Die trainingsbedingte Steigerung der VO_{2max} wird primär durch das erhöhte Schlagvolumen, daraus folgend dem erhöhten Herzminutenvolumen und der Vergrößerung der Hämoglobinmasse sowie sekundär von der Höhe der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz determiniert (Bassett & Howley, 2000; Lundby, Montero & Joyner, 2017). Eine Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit kann strukturell durch eine verbesserte Kapillarisation der Arbeitsmuskulatur und eine höhere Konzentration an oxidativen Enzymen erklärt werden (Bassett & Howley, 2000). Darüber hinaus kann eine Steigerung der Leistungsfähigkeit aus einer verbesserten Bewegungsökonomie (RE) resultieren, die in Kapitel 2.2.2 näher erläutert wird. Auch wenn diese Effekte eher einem physiologischen Mechanismus zugeordnet werden können, überlappen sich diese.

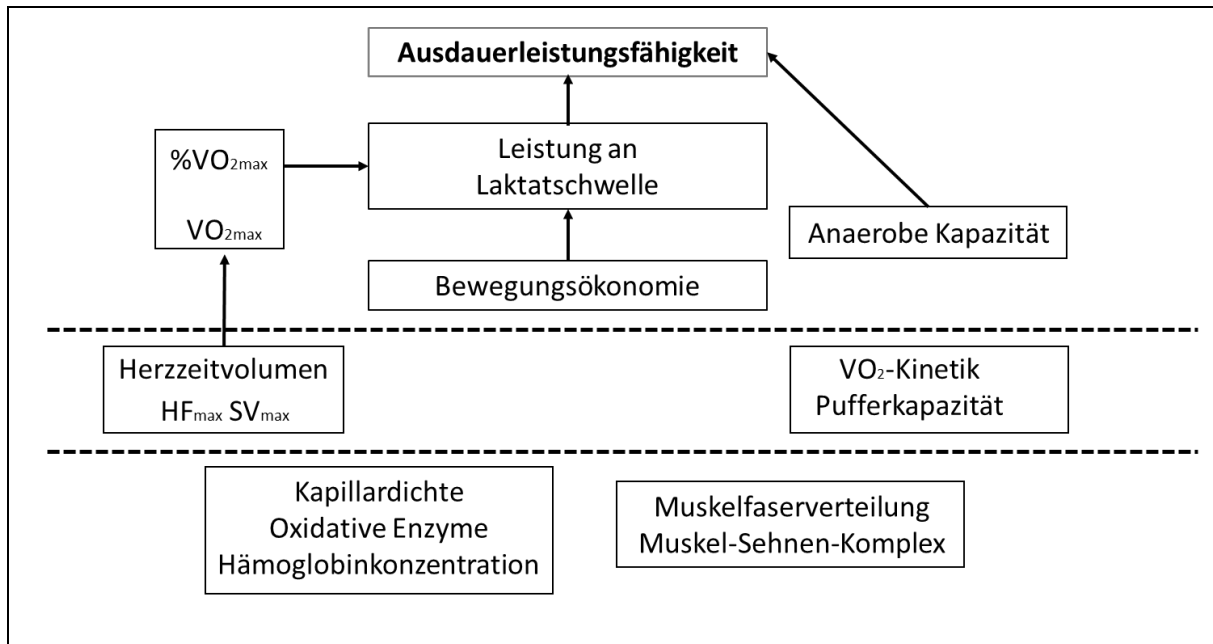


Abb. 2: Modell der Einflussfaktoren auf die Ausdauerleistungsfähigkeit modifiziert nach Faude und Donath (2019)

2.2.1 Einfluss eines Ausdauertrainings auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max})

Die VO_{2max} wird als „Bruttokriterium“ der kardiopulmonalen Kapazität beschrieben (Meyer & Kindermann, 1999). Poole et al definieren die VO_{2max} als: „...the integrated capacity of the pulmonary, cardiovascular and muscle systems to uptake, transport and utilize O₂, respectively“ (Poole, Wilkerson & Jones, 2008).

Die Ermittlung der VO_{2max} erfolgt üblicherweise durch spiroergometrische Messung unter Vorgabe einer definierten und schnell ansteigenden Belastung (Testprotokoll), bis eine objektive Ausbelastung erreicht ist. Bei gesunden untrainierten Personen liegt die VO_{2max} im Durchschnitt zwischen 30 und 50 ml·min⁻¹·kg⁻¹ (Meyer & Kindermann, 1999; Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013). Eine detaillierte Darstellung der spiroergometrischen Messung erfolgt in Kapitel 3.3. Neben der Bestimmung der VO_{2max} ermöglicht die Spiroergometrie auch die Analyse des Energieumsatzes, die Untersuchung von Leistungseinschränkungen und ventilatorischen Schwellen (Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013) sowie die Bestimmung der Bewegungsökonomie (Friedmann-Bette, 2011).

Wie bereits dargelegt, hat die VO_{2max} eine wichtige Bedeutung als prognostischer Marker für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie zur Beschreibung des Sterberisikos. So konnten Khan et al. (2014) in einer prospektiven Studie mit 1873 männlichen Studienteilnehmern nachweisen, dass eine um ein metabolisches Äquivalent (MET) höhere VO_{2max} mit einem um 21% niedrigeren Risiko einherging, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken. Zudem

zeigte eine Metaanalyse von Laukkanen, Isiozor und Kunutsor (2022), dass ein Anstieg der VO_{2max} um ein MET mit einem um 11% geringeren Risiko eines vorzeitigen Todes assoziiert ist.

Dabei entspricht 1 MET dem Sauerstoffverbrauch in Ruhe, der für eine durchschnittliche erwachsene Person bei ca. 3,5 ml Sauerstoff pro kg Körpergewicht pro Minute liegt (Wonisch et al., 2017).

Regelmäßiges Ausdauertraining führt zu zahlreichen physiologischen Veränderungen, die sich positiv auf die VO_{2max} auswirken (Lundby et al., 2017). Diese werden allgemein nach ihrer primären Rolle in der Transport- und Verwertungskette von Sauerstoff (O_2) typisiert. So führt regelmäßiges Ausdauertraining zu einer Verbesserung der Sauerstoffanlieferung und des Sauerstoffverbrauchs (Lundby et al., 2017). Erstere umfasst die Erhöhung des Blutvolumens, der O_2 -Transportkapazität des Blutes und des Herzzeitvolumens, letztere die Anpassung der Skelettmuskulatur (Lundby et al., 2017). Ein mehrwöchiges Ausdauertraining führt zu Steigerungen der Muskelkapillardichte sowie des Mitochondrienvolumens (Rueggsegger & Booth, 2018; Vock et al., 1996). Diese strukturellen Anpassungen erhöhen die Sauerstoffzufuhr zu den Muskelzellen sowie die Sauerstoffausnutzung. In der Folge steigt die aerobe Stoffwechselkapazität der Muskulatur und führt zu einer effizienteren Energiebereitstellung bei Ausdauerbelastungen (Billat, 2001; Laursen & Jenkins, 2002).

Das Ausmaß der oben beschriebenen Anpassungen hängt von der Belastungsform sowie den Belastungsnormativen ab. Sowohl isolierte Kraft- als auch Ausdauertrainingsmethoden haben einen steigernden Einfluss auf die VO_{2max} (Ramos-Campo, Andreu-Caravaca, Carrasco-Poyatos, Benito & Rubio-Arias, 2022; van Baak et al., 2021), wobei ausdauerbetonte Trainingsmethoden als effektiver gelten (Ardavani et al., 2021).

Wie bereits beschrieben, wird der Trainingsreiz über die Belastungsnormative bestimmt. Inwieweit Variationen des Trainingsumfangs oder der -intensität zu unterschiedlichen Anpassungen der VO_{2max} führen, wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht (Bonet et al., 2020; Bouchard & Rankinen, 2001; Helgerud et al., 2007; Milanović et al., 2015). Bleibt die Trainingsbelastung unverändert, sei es in absoluten Trainingsvorgaben (z.B. Laufgeschwindigkeit und Trainingsdauer) oder relativ zum sich ändernden Leistungsvermögen (z.B. % HR_{max} oder % VO_{2max}), werden weitere Anpassungen im Laufe der Zeit unwahrscheinlicher (Scharhag-Rosenberger et al., 2009). Deshalb ist es eine bewährte Strategie das Gesamttrainingsvolumen zu erhöhen (Church et al., 2007), indem die Trainingseinheiten verlängert werden oder die Anzahl der Trainingseinheiten erhöht wird (Montero & Lundby, 2017).

Ein anderer Ansatz besteht darin, die Trainingsintensität zu erhöhen, um einen möglichst hohen Stimulus auf die Sauerstofftransport- und -verwertungssysteme hervorzurufen. In diesem Zusammenhang haben sich Trainingsintensitäten nahe der VO_{2max} (> 85% HR_{max}) etabliert

(Laursen & Jenkins, 2002). Hochintensives Intervalltraining (HIIT) gilt diesbezüglich als wirksame Trainingsmethode (Gillen & Gibala, 2014; Helgerud et al., 2007; Larsen et al., 2015; Poon et al., 2021; Schaun, Pinto, Silva, Dolinski & Alberton, 2018; Wewege et al., 2017).

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, in welchem Ausmaß schrittweise erfolgende Steigerungen der Trainingsintensität die Anpassungen der VO_{2max} beeinflussen (Veröffentlichung 1 und 2).

2.2.2 Einfluss eines Ausdauertrainings auf ausgewählte submaximale Indikatoren der Ausdauerleistungsfähigkeit

Im Rahmen der Leistungsdiagnostik werden neben maximalen Leistungsparametern wie VO_{2max} oder V_{max} auch submaximale Parameter herangezogen, um weitere Informationen über die Ausdauerleistungsfähigkeit und deren Determinanten zu gewinnen.

Zentrale leistungsdiagnostische Instrumente sind die Herzfrequenz- und Laktatleistungskurve (Faude & Donath, 2019; Meyer, Scharhag & Kindermann, 2005) sowie die RE (Coyle, 1995), die den Anteil der maximalen Leistung abbilden, der über einen längeren Zeitraum gehalten werden kann.

Die Herzfrequenz-Leistungskurve zeigt die Herzfrequenz bei einer bestimmten Belastung. Durch die Ökonomisierung der Herzarbeit können submaximale Belastungen mit einer geringeren kardialen Beanspruchung umgesetzt werden. Eine Reduktion der HR bei submaximalen Belastungen kann entsprechend als Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit interpretiert werden. Als kennzeichnendes Merkmal gilt die Rechtsverschiebung der HR-Leistungskurve bei der Betrachtung der Prä- und Posttests (Meyer, Gorge et al., 2005). Sowohl extensives als auch hochintensives Training bewirkt bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen (als Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen) eine Reduktion der Herzfrequenz und eine Zunahme des Schlagvolumens in Ruhe sowie bei gegebener Belastung (Laursen & Jenkins, 2002).

Darüber hinaus kann eine Steigerung der körperlichen Fitness auch durch eine Reduktion der Laktatkonzentration bei gleicher Leistung (Laufgeschwindigkeit) ausgedrückt werden (Hottenrott & Neuman, 2008). Da die Bestimmung von Laktatschwellen nicht Bestandteil dieser Arbeit war, wird auf diese Thematik nicht weiter eingegangen.

Die RE stellt eine weitere Komponente der Ausdauerleistungsfähigkeit dar und kann durch den Sauerstoffbedarf bei submaximalen Leistungen ausgedrückt werden (Coyle, 1995). Charakteristisch für eine verbesserte RE ist ein reduzierter Energieverbrauch bei gegebener Belastung (Coyle, 1995). So benötigen Läufer mit einer guten RE weniger Sauerstoff als Läufer mit einer niedrigeren RE bei der gleichen Laufgeschwindigkeit. Die Höhe der VO_{2max} ist mit der

RE assoziiert, wobei höhere VO_{2max} -Werte mit einer besseren RE einhergehen (Barnes & Kilding, 2015). Die RE selbst wird wiederum durch physiologische und biomechanische Faktoren beeinflusst. Dazu gehören metabolische Voraussetzungen der Arbeitsmuskulatur wie z. B. die Anzahl an Mitochondrien und oxidativen Enzymen (Saunders, Pyne, Telford & Hawley, 2004) sowie die Fähigkeit des Muskels, elastische Verformungsenergie freizusetzen (Böning, 2011). Die RE wird standardmäßig durch den Sauerstoffverbrauch bei einem Laufbandtest ermittelt. Die Belastung wird dabei so gewählt, dass ein physiologisches Steady-State (Fließgleichgewicht zwischen Bildung und Abbau von Laktat) erreicht wird. In der Literatur werden dazu Studiendauern von 3 -15 Minuten eingesetzt, mit einer Geschwindigkeit unterhalb der ventilatorischen Schwelle (Barnes & Kilding, 2015; Fletcher, Esau & Macintosh, 2009). Als Marker dienen die Blutlaktatkonzentration und ein respiratorischer Quotient (RQ) < 1 . Damit interindividuelle Vergleiche der RE durchgeführt werden können, wird der Sauerstoffverbrauch auf eine standardisierte Laufgeschwindigkeit pro Körpergewicht interpoliert und um den Faktor Zeit oder Strecke ergänzt ($ml \cdot kg^{-1} \cdot km^{-1}$) (Barnes & Kilding, 2015; Fletcher et al., 2009).

Inwieweit die RE durch HIIT positiv beeinflusst werden kann, haben Sperlich und Kollegen untersucht (Sperlich, Engel & Zinner, 2015). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein 4-10-wöchiges HIIT-Training, in Abhängigkeit der Intervalllänge und der Trainingsintensität, die RE positiv beeinflussen kann (Sperlich et al., 2015). So scheinen sehr kurze Intervalle von 30-40 s Dauer und mit einer Intensität von 92% VO_{2max} nur geringen bis keinen Einfluss zu haben, während längere Intervalle von 4-6 Minuten Dauer bei 94% VO_{2max} eine Verbesserung der RE um ca. 3% bewirken können (Sperlich et al., 2015). Die Untersuchung wurde jedoch mit erfahrenen Ausdauersportlern durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob gesteigerte Intensitäten bei untrainierten Personen einen Einfluss auf die Anpassung der hier dargestellten submaximalen physiologischen Parameter haben (Veröffentlichung 1 und 2).

2.3 Heterogenität der Trainingsanpassungen und die Identifikation von Respondern

Es wird davon ausgegangen, dass die Trainierbarkeit genetisch beeinflusst ist und Anpassungen an Trainingsbelastungen deutlichen individuellen Schwankungen unterliegen (Bouchard et al., 1999; Bouchard & Rankinen, 2001; Bouchard et al., 2011; Weatherwax, Harris, Kilding & Dalleck, 2019). Personen, die eine geringe oder keine Anpassung durch Trainingsreize zeigen, werden als „Non-Responder“ bezeichnet (Bonafiglia et al., 2021; Scharhag-Rosenberger et al., 2009). In trainingswissenschaftlichen Studien wird dem Phänomen der individuellen Variabilität der Trainingsadaptation seit Jahren nachgegangen. Die Heritage-Studie war eines der ersten Beispiele für eine groß angelegte Interventionsstudie, in der eine große Heterogenität in der Anpassung auf die VO_{2max} nach einer standardisierten Trainingsintervention festgestellt wurde (Bouchard & Rankinen, 2001). Im Anschluss folgten weitere Untersuchungen, die herausfanden, dass einige Studienteilnehmer nur geringe oder sogar keine Anpassungen auf aerobe Trainingsreize zeigten (Maturana et al., 2021; Ross et al., 2015; Scharhag-Rosenberger et al., 2012). Ross et al. (2019) konnten durch den Vergleich von acht Trainingsstudien aufzeigen, dass eine Spannweite der Anpassung unabhängig von der Trainingsintensität bei -33% bis +118% lag.

Neben genetischen Faktoren wird auch mangelnde Trainingseffektivität für das Ausbleiben eines Trainingseffekts diskutiert. Aus diesem Grund wird vorgeschlagen, die Effizienz von Trainingsmaßnahmen über den bloßen Vergleich der Haupteffekte hinaus zu ermitteln (Bonafiglia, Brennan, Ross & Gurd, 2019; Hecksteden et al., 2015) und die Rate der Non-Responder zwischen den Gruppen zu analysieren (Montero & Lundby, 2017; Ross et al., 2015). Es wurde bereits untersucht, ob durch eine Modifikation der Belastungsnormative Veränderungen der Responder-Rate hervorgerufen werden können. Hierbei stehen der Trainingsumfang und die Trainingsintensität im Fokus der Betrachtungen. Montero und Lundby (2017) fanden heraus, dass ein höheres Trainingsvolumen (mehr Trainingseinheiten pro Woche) ein effektiver Ansatz ist, um eine höhere VO_{2max} -Reaktion bei Teilnehmern zu erzielen, die nach einer anfänglichen Trainingsintervention keine Reaktion zeigten. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Non-Response durch eine Steigerung des Trainingsvolumens aufgehoben wird und in erster Linie von hämatologischen Anpassungen der Sauerstofftransportkapazität abhängt (Montero & Lundby, 2017). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass das ursprünglich gewählte Trainingsvolumen zu gering war.

Ein weiterer Ansatz die Responder-Rate zu steigern ist die Erhöhung der Trainingsintensität (Bonafiglia et al., 2021; Raleigh et al., 2016). Ross et al. (2015) konnten in einer Studie mit adipösen Probanden zeigen, dass sich die Anzahl der Non-Responder durch ein Ausdauer-

training mit höheren Intensitäten stärker reduzierte als bei niedrigeren Intensitäten. Auch Maturana et al. (2021) beobachteten im direkten Vergleich von sechswöchigem Training, dass ein energieangepasstes HIIT im Vergleich zu moderater Intensität mit einer niedrigeren Rate an Non-Respondern einherging.

Die hier vorgestellten Trainingsstudien verdeutlichen vor allem die Effekte unterschiedlicher Trainingsmethoden im direkten Gruppenvergleich, d. h. für unabhängige Stichproben. Dabei absolvieren die Probanden ausschließlich die jeweilige Intervention, der sie zufällig zugeordnet wurden. Wie sich höhere oder niedrigere Trainingsintensitäten auf die gleichen Probanden auswirken, lässt sich aus den Ergebnissen jedoch nicht ableiten. Zudem beziehen sich die dargestellten Studien auf den Vergleich von hohen und niedrigen Trainingsintensitäten, ohne zu untersuchen, welche Auswirkungen eine schrittweise erfolgende Erhöhung der Trainingsintensität bei ein und derselben Person hat. Somit bleibt offen, ab welcher Intensität eine Veränderung der individuellen Trainingsanpassung eintritt und ob eine Erhöhung der Trainingsintensität die Responder-Rate beeinflussen kann.

Zudem unterliegt die Identifikation der Responder bzw. Non-Responder methodischen Schwierigkeiten. Die Literatur liefert keine eindeutige Definition für eine Trainingsresponse. Dies erschwert die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und die individuelle Vorhersage von Trainingseffekten. Verschiedene Autoren orientieren sich an Schwellenwerten, deren Über- oder Unterschreitung als Response bzw. Non-Response interpretiert wird. So wurden zum Beispiel Anpassungen der $\text{VO}_{2\text{max}}$ von $< 0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (Chmelo et al., 2015) oder weniger als 5% (Pandey et al., 2015; Sisson et al., 2009) als Schwellenwerte für eine Non-Response festgesetzt. Andere Autoren arbeiten mit einem in der Literatur weit verbreiteten Variationskoeffizienten der $\text{VO}_{2\text{max}}$ von 5,6% (Scharhag-Rosenberger et al., 2012). Diese Herangehensweise erscheint zunächst plausibel. Jedoch beschreibt dieser Variationskoeffizient die relative Streuung der Anpassungen der $\text{VO}_{2\text{max}}$ innerhalb einer Gruppe, sodass die relevanten individuellen Informationen verloren gehen. Damit die „wahre“ trainingsinduzierte Adaptation identifiziert werden kann, sollte die intraindividuelle Variabilität von Messfehlern abgegrenzt werden (Hecksteden et al., 2015). Dazu empfehlen mehrere Autoren Studiendesigns mit Mehrfachmessungen (Hecksteden, Pitsch, Rosenberger & Meyer, 2018; Jacques et al., 2022).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob durch eine Erhöhung der Trainingsintensität eine Trainingsadaptation bei Non-Respondern erzielt werden kann und zu einer Steigerung der Responder-Rate führt (Veröffentlichung 2). Zur Identifizierung der Responder wurden gemäß der oben dargestellten Literaturempfehlungen Mehrfachmessungen zu Baseline durchgeführt. Weiterführende Informationen zur Identifikation der Responder sind dem Kapitel 3.2.1 zu entnehmen.

2.4 Der Tryptophan-Kynurenin-Metabolismus

Neben den bereits dargestellten traditionellen Markern werden neue Gesundheitsparameter eingesetzt, um die Wirkung körperlichen Trainings auf die körperliche Fitness sowie den Gesundheitszustand zu beurteilen. Ein relativ neuer Forschungsbereich in der Sportmedizin und Trainingswissenschaft ist der Tryptophan-Metabolismus, da er eine bedeutende Rolle für die physische und psychische Gesundheit sowie die körperliche Leistungsfähigkeit darstellt (Al Saedi, Chow, Vogrin, Guillemin & Duque, 2022; Xue et al., 2023). In der vorliegenden Arbeit wurden ausgewählte Metabolite und Zytokine des Tryptophan-Metabolismus untersucht und auf ihre trainingsinduzierten Anpassungen hin analysiert. Im Folgenden werden diese Marker näher erläutert.

Die essentielle Aminosäure Tryptophan (Trp) ist für die Proteinsynthese und den Energiestoffwechsel von großer Bedeutung (Cervenka, Agudelo & Ruas, 2017; Richard et al., 2009). Darüber hinaus ist Trp eine Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin, der an der Kontrolle und Steuerung von Reaktionen im zentralen Nervensystem beteiligt ist und Funktionen zur Regulation von Schlaf und Stimmung übernimmt (Cervenka et al., 2017). Da Trp nur in geringen Mengen im menschlichen Körper produziert wird, muss es über die Nahrung (z. B. Milchprodukte, Eier, Fleisch, Fisch) aufgenommen werden (Cervenka et al., 2017; Kanova & Kohout, 2021). Der größte Anteil des Trp wird über den Serotoninpfad und mehr als 95% über den Kynureninpfad (KP) verstoffwechselt (Badawy, 2017). Im Folgenden wird ausschließlich auf den KP (siehe Abb. 3) eingegangen, da dieser Gegenstand der vorliegenden Arbeit war (3. Veröffentlichung).

Der KP ist ein Stoffwechselweg, der sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem stattfindet (Cervenka et al., 2017). Auf diesem Weg werden eine Vielzahl von Metaboliten gebildet, die an inflammatorischen, immunologischen und neuroaktiven Prozessen beteiligt sind (Cervenka et al., 2017). Trp wird zu Beginn durch die Enzyme Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) zu N-Formylkynurenin umgewandelt. IDO kommt in den meisten peripheren Geweben und Immunzellen vor und dominiert diesen Umwandlungsprozess, der zusätzlich durch Zytokine (z. B. Interleukin-6) beeinflusst wird. Kynurenin ist das erste Zwischenprodukt des KP. Das Kynurenin wird unter Einfluss verschiedener Enzyme über drei Wege katabolisiert: zu Kynureninsäure, Anthranilsäure oder 3-Hydroxykynurein. In einem weiteren Teilschritt entsteht über 3-Hydroxykynurenin der Metabolit 3-Hydroxyanthranilsäure (3-HAA). Durch enzymatische Oxidation von 3-HAA wird die Picolinsäure und Quinolinsäure gebildet. Das Endprodukt des KP ist das Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD), welches aus Quinolinsäure entsteht (Cervenka et al., 2017).

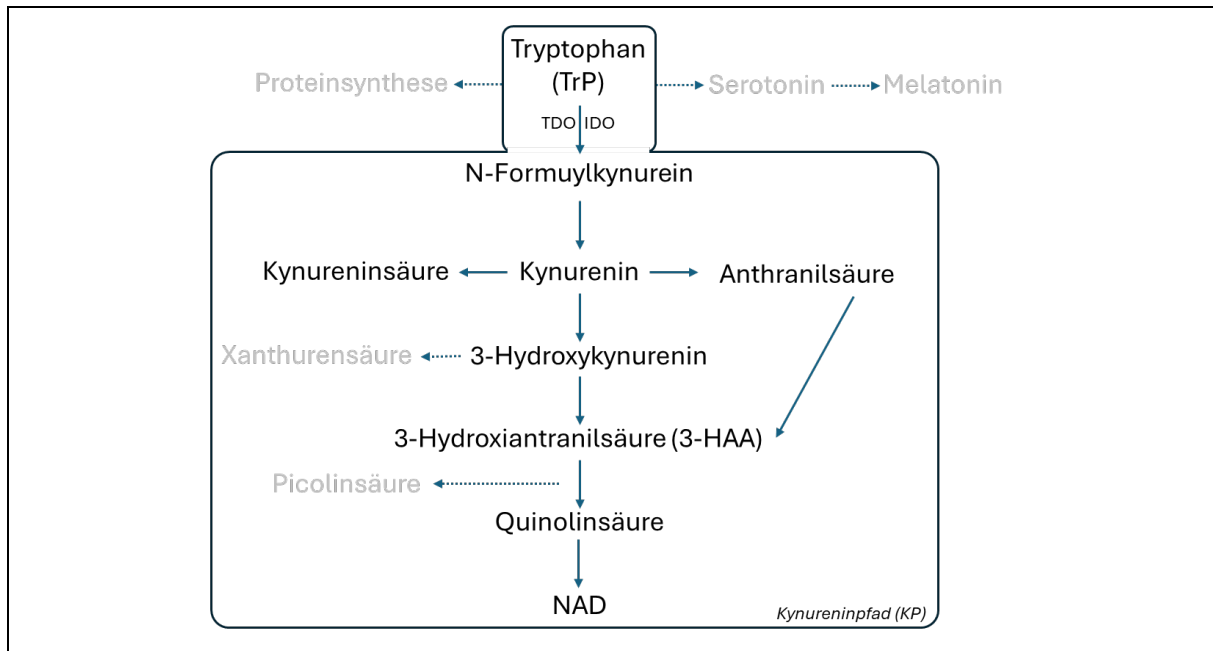


Abb. 3: Vereinfachte schematische Darstellung des Kynureninpfades des Tryptophan-Metabolismus, modifiziert nach Kanova und Kohout (2021). TDO = Tryptophan-2,3-Dioxygenase; IDO = Indolamin-2,3-Dioxygenase

Der Kynurenin-Metabolismus ist eng mit Entzündungsprozessen verbunden und wird über das Immunsystem reguliert (Cervenka et al., 2017). Störungen im Kynurenin-Metabolismus wurden mit verschiedenen pathophysiologischen Prozessen (z. B. Diabetes Mellitus Typ 2) und psychischen Erkrankungen (z. B. Depression) assoziiert (Cervenka et al., 2017; Enko et al., 2020). Aufgrund seiner bedeutenden Eigenschaften für Gesundheit und Krankheit, insbesondere für Erkrankungen, die mit Immundefunktionsstörungen und Störungen des zentralen Nervensystems verbunden sind, ist der KP für die Wissenschaft von besonderem Interesse (Badawy, 2017). Die beiden Endprodukte des Kynureninpfades, Kynureninsäure und NAD, wurden bereits gründlich erforscht (Cervenka et al., 2017). So ist die Kynureninsäure eine neuroprotektive, antioxidative und entzündungshemmende Substanz, die mit neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Parkinson, multiple Sklerose) und psychotischen Störungen (z. B. Schizophrenie und Epilepsie) in Verbindung gebracht wird (Fathi et al., 2022; Plitman et al., 2017). Das Endprodukt NAD ist ein wichtiger Kofaktor im Energiestoffwechsel, da es die Gewinnung von ATP beeinflusst (Badawy, 2017).

Wie bereits beschrieben, spielt der Kynurenin-Metabolismus bei zahlreichen internistischen, neurologischen und psychischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Parallel dazu gilt körperliches Training als vielversprechende nicht-pharmakologische Intervention, die bei diesen Erkrankungsbildern präventiv und therapeutisch eingesetzt werden kann. Vor diesem Hintergrund war es von besonderem Interesse, den Einfluss von körperlichem Training auf den Kynureninpfad des Tryptophan-Metabolismus und dessen Metaboliten näher zu betrachten. Dabei lag besonderes Augenmerk auf dem Metaboliten 3-HAA, da jüngste Erkenntnisse aus

Tierexperimenten darauf hindeuten, dass 3-HAA mit einer Verlängerung der Lebensspanne in Verbindung steht. So konnten Dang et al. (2023) an Fadenwürmern zeigen, dass eine Erhöhung des 3-HAA zu einer Lebensverlängerung von etwa 30% bei dieser Spezies führte. Dieser Effekt konnte anschließend an Labormäusen bestätigt werden, indem 3-HAA durch die Nahrungszufuhr erhöht wurde.

Es ist bekannt, dass körperliches Training die Modulation des Kynureninpfads sowohl bei Tiermodellen als auch beim Menschen beeinflusst und eine trainingsbedingte Anpassung verschiedener Metaboliten (z.B. Kynureninsäure) begünstigt (Joisten et al., 2020). Bislang wurde jedoch nicht untersucht, ob 3-HAA im menschlichen Organismus durch körperliche Aktivität erhöht werden kann. Aus diesem Grund wurde 3-HAA im Rahmen dieser Arbeit erstmals in einer Humanstudie auf die Wirkung von körperlicher Aktivität hin untersucht (3. Veröffentlichung).

2.4.1 Einfluss von Ausdauertraining auf die Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-10

Zytokine sind Peptide, die als lösliche extrazelluläre Proteine oder Glykoproteine fungieren und von Immunzellen produziert werden (Małkowska & Sawczuk, 2023; Oppenheim, 2001). Sie spielen eine entscheidende Rolle bei Entzündungsprozessen und sind unter anderem am Zellwachstum, Zelltod und der Angiogenese beteiligt (Oppenheim, 2001). Die Produktion von Zytokinen kann als Reaktion auf Entzündungsreize schnell hochreguliert werden, wobei die Konzentrationen Rückschlüsse auf Krankheits- oder Nicht-Krankheitszuständen ermöglichen (Moldoveanu, Shephard & Shek, 2001). Da körperliche Belastung die Zytokinproduktion beeinflusst, ist ihre Untersuchung in Trainingsstudien von besonderem Interesse (Moldoveanu et al., 2001).

Interleukin-6 (IL-6) ist eines der bekanntesten und besterforschten Zytokine (Hojman et al., 2019). Es besitzt sowohl inflammatorische als auch belastungssensitive Eigenschaften und steht in engem Zusammenhang mit physiologischen und pathophysiologischen Prozessen (Enko et al., 2020; Joisten et al., 2020) sowie der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (Feng et al., 2022). Charakteristisch zeigt sich eine erhöhte IL-6 Konzentration im Blutserum zum Beispiel in einer Akutphase von Entzündungsreaktionen (Antunes et al., 2018). Bereits bei Erkrankungen oder Risikofaktoren mit niedrigschwelligen chronifizierten Entzündungsreaktionen, wie Diabetes Typ II oder Adipositas, kann die IL-6 Konzentration das 2-4-fache des Ausgangswertes erreichen (Candore, Caruso & Colonna-Romano, 2010). Zudem wird ein Anstieg inflammatorisch wirkender Zytokine mit dem Alterungsprozess assoziiert (Małkowska & Sawczuk, 2023). Studien zeigen, dass ältere Personen (65+ Jahre) höhere IL6-

Konzentrationen aufweisen als jüngere Personen (Albani et al., 2009; Małkowska & Sawczuk, 2023).

IL-6 gilt unter den zahlreichen Myokinen als eines der am stärksten mit Bewegung assoziierten (Lin et al., 2023). Es wird mit dem Muskelstoffwechsel in Verbindung gebracht und im Zuge von Muskelkontraktionen durch mechanischen und metabolischen Stress gebildet (Pedersen & Febbraio, 2008). Das dabei produzierte IL-6 wird in den Blutkreislauf freigesetzt, wodurch eine erhöhte IL-6 Konzentration im Blutplasma nach körperlicher Aktivität nachgewiesen werden kann (Lin et al., 2023).

Die Belastungssensitivität von IL-6 ist durch einen Anstieg der IL-6-Konzentration während oder unmittelbar nach intensiver körperlicher Aktivität gekennzeichnet und hängt unter anderem von der Dauer und Intensität des körperlichen Trainings ab (Lin et al., 2023). So konnte bei jungen gesunden Marathonläufern ein um das 100-fache erhöhter IL-6-Spiegel nachgewiesen werden (Pedersen & Febbraio, 2008). Ein kurzfristiger, belastungsabhängiger Anstieg von IL-6 unterscheidet sich dabei grundlegend von einem chronisch erhöhten IL-6-Spiegel, der eher mit pathologischen Zuständen assoziiert ist. In diesem Zusammenhang beschreiben Proschinger und Zimmer (2020), dass körperliche Aktivität zunächst eine entzündungsähnliche Reaktion auslöst, auf die jedoch regulierende (entzündungshemmende) Prozesse folgen. Bei Personen mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ2, Krebserkrankungen sowie bei älteren Menschen wirkt sich regelmäßiges körperliches Training durch eine Senkung des IL-6 Spiegels aus (Monteiro-Junior et al., 2018; Rose, Skinner, Mielke & Schaumberg, 2021).

IL-10 gilt als eines der wichtigsten immunregulatorischen Zytokine mit anti-inflammatorischer Wirkung. Es wird hauptsächlich von Th2-Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen produziert (Sabat et al., 2010). Im Rahmen eines proinflammatorischen Prozesses (z. B. Bekämpfung einer Infektion) wird es hochreguliert, wirkt hemmend auf die Sekretion proinflammatorischer Zytokine (z. B. TNF- α und IL-6) und entfaltet so seine anti-inflammatorische Wirkung (Małkowska & Sawczuk, 2023; Ni et al., 2019; Rahim, Khan, Boddupalli, Hasnain & Mukhopadhyay, 2005). Studienergebnisse zeigen, dass die IL-10-Konzentration in engem Zusammenhang mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen steht (Ni et al., 2019). In diesem Kontext besteht ein Zusammenhang zwischen der Art der Pathologie, dem Erkrankungsstadium und der Konzentration anderer Zytokine (z. B. IL-6) (Ni et al., 2019).

Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Produktion von IL-10 ist nicht vollständig geklärt. So zeigen Studien eine starke Heterogenität der IL-10-Produktion nach Trainingsbelastungen (Małkowska & Sawczuk, 2023). Hinsichtlich der Belastungsnormative deuten Studienergebnisse darauf hin, dass die Trainingsdauer und weniger die Trainingsintensität der determinierende Faktor für das Ausmaß der IL-10-Konzentration nach körperlichem Training ist (Cabral-Santos et al., 2019; Gerosa-Neto et al., 2020; Rose et al., 2021).

Aufgrund ihrer immunregulatorischen Eigenschaften wurden IL6- und IL-10 anhand eines *Targeted Metabolomics* Ansatzes in dieser Forschungsarbeit analysiert. Ziel war es, in Ergänzung zu den oben beschriebenen Untersuchungen des 3-HAA zu untersuchen, inwiefern die Intensität eines Ausdauertrainings die Interleukin-Spiegel von IL-6 und IL-10 bei gesunden und untrainierten Personen beeinflusst (Veröffentlichung 3).

3 Datenerhebung und Datenauswertung

In diesem Kapitel wird ein grundlegender Überblick über die Methodik gegeben, weiterführende Informationen sind in den Veröffentlichungen ergänzt.

3.1 Forschungsvorhaben und Publikationsübersicht

Das Ziel der TRAIN-Studie (Akronym für Trainingsstudie zur Optimierung der Effekte eines Ausdauertrainings durch Intensitätssteigerungen) war es, die Trainingsintensität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ausdauertrainings zu untersuchen. Abb. 4 gibt einen Überblick über die TRAIN-Studie und die Zuordnung der Veröffentlichungen. Das Studiendesign wird im folgenden Kapitel ausführlich erklärt.

Die TRAIN-Studie war eine monozentrische, randomisierte und kontrollierte Trainingsinterventionsstudie. Alle Untersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen am Institut für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes durchgeführt. Ebenso wurden die Auswertungen der Blutproben, die im Rahmen der medizinischen Untersuchung zu Beginn der Studie verwendet wurden, im institutseigenen Labor analysiert. Die Analyse und Auswertung der metabolischen Parameter (Veröffentlichung 3) erfolgte in Kooperation mit der Technischen Universität Dortmund (TU Dortmund, Institut für Sport und Sportwissenschaft) und dem medizinischen Labor *Bevital* AS in Bergen (Norwegen). Die Vergleichsdaten (Referenzwerte) der Querschnittsanalyse zur Überprüfung der 3-HAA-Spiegel stellte die TU Dortmund zur Verfügung (Veröffentlichung 3).

Alle Studienteilnehmer gaben vor der Teilnahme an der TRAIN-Studie eine schriftliche Einverständniserklärung über die Verwendung der Daten ab. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Kennnummer 219/19).

Veröffentlichung 1 untersuchte in einer Längsschnittstudie auf Gruppenebene die Anpassungseffekte maximaler und submaximaler physiologischer Parameter eines 26-wöchigen Ausdauertrainings mit schrittweise steigenden Trainingsintensitäten im Vergleich zu unveränderter Trainingsintensität bei konstantem Energieverbrauch.

Veröffentlichung 2 untersuchte in einer Längsschnittstudie auf Individualebene, ob die Rate der Responder durch schrittweise steigende Trainingsintensitäten eines 26-wöchigen Ausdauertrainings im Vergleich zu unveränderter Trainingsintensität und gleichbleibendem Energieverbrauch erhöht werden kann. Die individuelle Response wurde zu drei Messzeitpunkten ermittelt: nach 10, 18 und 26 Wochen. Als Referenzwert zur Bestimmung der individuellen Response wurde der Messzeitpunkt T1 herangezogen.

Veröffentlichung 3 untersuchte in einer Längsschnittstudie auf Gruppenebene, ob Steigerungen der Trainingsintensität ausgewählte Parameter des KP beeinflussen. Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen physiologischen und metabolischen Parametern wurden die Ergebnisse der ersten Veröffentlichung herangezogen. Zudem wurde in einer Querschnittsuntersuchung überprüft, ob die Ausgangswerte des Metaboliten 3-HAA in Bezug zum Alter der Studienteilnehmer stehen.

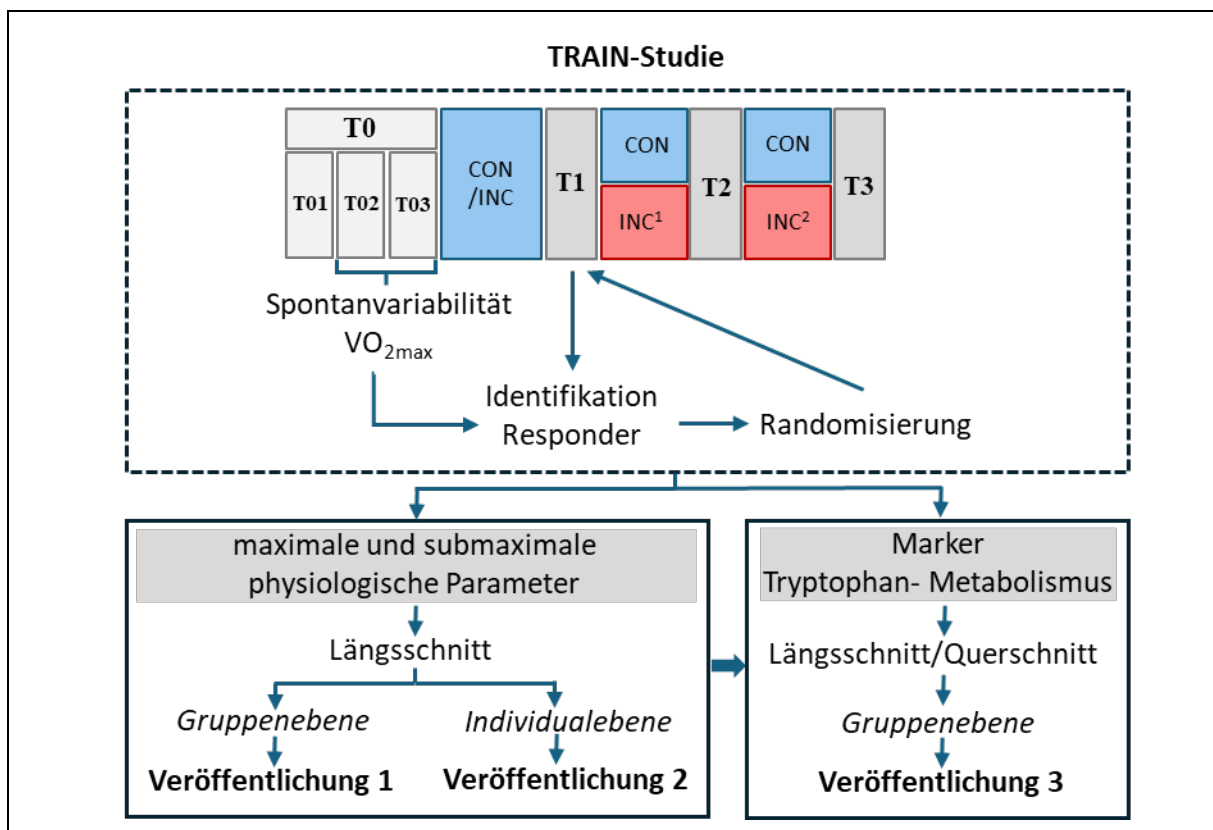


Abb. 4: Überblick der TRAIN-Studie und Zuordnung der Veröffentlichungen; CON/INC = Referenztraining [55% HRR]; CON = Kontrollgruppe [55% HRR], INC = Interventionsgruppe [INC¹= 70% HRR; INC² = 95% HR_{max}]; T0 (T01, T02, T03) = Baseline-Untersuchungen 1, 2, 3; T1, T2, T3 = Messzeitpunkte 1,2,3

3.2 Studiendesign und Randomisierung

Eine schematische Übersicht des Studiendesigns ist in Abb. 4 dargestellt. Alle Studienteilnehmer unterzogen sich den gleichen Tests, die in Ruhe und unter Belastung durchgeführt wurden. Insgesamt wurden drei Baselinemessungen (T01, T02, T03) durchgeführt, gefolgt von jeweils einer Messung nach 10 (T1), 18 (T2) und 26 (T3) Wochen. Die erste Baselinemessung (T01) beinhaltete eine sportmedizinische Gesundheitsuntersuchung mit Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramm zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tab. 1). Zudem diente diese Messung der Gewöhnung an den maximalen Laufbandtest. In der Folge wurden zwei weitere Baseline-Messungen (T02, T03) durchgeführt, um die intraindividuelle Variabilität der $\dot{V}O_{2max}$ zu bestimmen. Diese diente zum Messzeitpunkt T1 zur Identifikation der Responder/Non-Responder. Alle weiteren Tests folgten dem gleichen Prinzip.

Das Ziel der Randomisierung bestand in der Homogenisierung der Gruppeneinteilung in Abhängigkeit von den Leistungs- und Anthropometriedaten, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erzielen. Dazu wurden die Teilnehmer nach der ersten Trainingsintervention (nach 10 Wochen) mittels adaptiv stratifizierter Randomisierung, basierend auf fünf Kriterien (Alter, Geschlecht, VO_{2max} , ΔVO_{2max} [jeweils einfach gewichtet] und Response/Non-Response der VO_{2max} [doppelt gewichtet]) in zwei Gruppen (CON und INC) aufgeteilt. Das letztgenannte Kriterium diente insbesondere der gleichmäßigen Verteilung der Responder auf die Trainingsgruppen, um eine aussagekräftige Analyse der Responder-Raten zu gewährleisten (Veröffentlichung 2). Eine Response lag vor, wenn die Anpassung der VO_{2max} eines Studienteilnehmers zu T1 größer war als die intraindividuelle Variabilität (iV) des Parameters zwischen T02 und T03. Die Variabilität wurde berechnet, indem der Betrag der Differenz zwischen den Messzeitpunkten T02 und T03 ($|T02-T03|$) durch den Mittelwert der beiden Werte zu den Messzeitpunkten T02 und T03 ($\bar{X}_{T02T03}$) dividiert wurde:

$$iV = |T02-T03| / \bar{X}_{T02T03}$$

3.2.1 Identifikation der Responder und Non-Responder

Nach einer Beobachtungszeit von 26 Wochen wurden die Non-Responder mittels *Typical Error of Measurement* (TE_M) identifiziert. Der TE_M stellt ein konservatives Maß zur Beurteilung des Standardmessfehlers und der individuellen Tagesschwankung bei der Durchführung von Belastungstests dar (Hopkins, 2000; Ross et al., 2015). Dieses Verfahren gilt als sehr zuverlässig, da es eine Schätzung des technischen Messfehlers liefert, die von einer Änderung des Mittelwerts nicht beeinflusst wird (Hopkins, 2000). Werte $\leq 1 \times TE_M$ wurden als Non-Response,

Werte $> 1 \times TE_M$ als Response definiert. Da einige Autoren ein Vielfaches des TE_M ($2 \times TE_M$) als konservativeres Maß für Response vorschlagen (Jacques et al., 2022), wurden auch diese Schwellenwerte als Ergänzung in die Datenauswertung einbezogen (dargestellt in Grafik 2 der Publikation 2). Der TE_M wurde berechnet, indem die Standardabweichung des Differenzwertes (S_{diff}) der VO_{2max} durch $\sqrt{2}$ (wegen der zwei Messzeitpunkte) dividiert wurde (Hopkins, 2000):

$$TE_M = S_{diff} / \sqrt{2}$$

3.3 Datenaufnahme

Alle Studienteilnehmer wurden 6-mal untersucht: 3-mal zur Baseline (T0) sowie jeweils nach 10 (T1), 18 (T2) und 26 (T3) Wochen (siehe Abb. 4).

3.3.1 Studienteilnehmer

Unter Berücksichtigung einer geschätzten Drop-out-Rate von 28% (Scharhag-Rosenberger et al., 2009) wurde das Ziel definiert, die Studie mit $n > 40$ Studienteilnehmern ($n > 20$ pro Gruppe) zu beginnen. Die Details zur Berechnung der Stichprobengröße wurden in Veröffentlichung 2 ausführlich dargelegt.

Die Rekrutierung erfolgte mittels Zeitungsinserat in einer Lokalzeitung. Die Selektion der Studienteilnehmer wurde in zwei Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt erfolgte eine Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand einer standardisierten telefonischen Befragung. Im zweiten Schritt wurde eine sportmedizinische Untersuchung (T01) durchgeführt (siehe Kapitel 3.2), um die allgemeine Sporttauglichkeit sicherzustellen und die untenstehenden Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Nach erfolgter sportmedizinischer Untersuchung zur Beurteilung der Sporttauglichkeit wurden die geeigneten Personen in die Studie aufgenommen und zu einem nachfolgenden Testtermin (T02) eingeladen.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, ein Ausdauertraining mit primärpräventivem Charakter zu operationalisieren, wobei die Trainingsvorgaben der WHO (siehe Kapitel 2.1) als Grundlage dienten. Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte in Anlehnung an diesen präventiven Ansatz ausschließlich aus gesunden, nicht rauchenden Männern und Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren ohne ausgeprägte Risikofaktoren. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert (siehe Tab. 1):

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der TRAIN-Studie

Einschlusskriterien	• Trainingsstatus: innerhalb der letzten 6 Monate kein regelmäßiges Ausdauertraining und keine sonstige trainingswirksame Aktivität > 1 h/Woche; Krafttraining < 2 Einheiten/Woche; niemals Leistungssport (keine Bundeskaderzugehörigkeit in der Vergangenheit) • VO_{2max} Männer < $50 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; Frauen < $45 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Ausschlusskriterien	• Internistische oder orthopädische Erkrankungen, bei denen Maximalbelastungen oder regelmäßiges Lauftraining kontraindiziert sind • behandlungsbedürftiger Eisenmangel (da seine Behebung ergometrische Parameter beeinflussen würde) • Einnahme von Medikamenten, die Trainingseffekte relevant beeinflussen können, wie z. B. Betablocker und ACE-Hemmer • weitere Risikofaktoren, wie z. B. Ruheblutdruck $\geq 160/100 \text{ mmHg}$; Gesamtcholesterin $\geq 300 \text{ mg/dl}$; BMI $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ • Schwangerschaft

Als Zwischenausschlusskriterien wurden das Neuauftreten von Erkrankungen, die eine Kontraindikation für sportliche Belastungen darstellen, und mangelnde Compliance mit den Studienvorgaben definiert.

Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, im Anschluss an jede Trainingseinheit die Trainingsdauer, den Kalorienverbrauch sowie die mittlere Trainingsherzfrequenz aus der Pulsuhr auszulesen und in einem individuellen Trainingstagebuch zu dokumentieren. Versäumte Trainingseinheiten wurden an das Ende der jeweiligen Trainingsphase gehängt. Studienteilnehmer wurden ausgeschlossen, sobald sie mehr als 6 Trainingseinheiten pro Trainingsphase verpassten. Eine Übersicht liefert die Flow-Chart der Veröffentlichung 1.

Compliance

Die Compliance wurde mittels Trainingstagebüchern und Trainingsuhren für jede Trainingsphase analysiert. Dazu wurden folgende Parameter ermittelt:

- Durchschnittliche Anzahl absolvierter Trainingseinheiten
- Durchschnittlich erzielte Trainingsherzfrequenz
- Durchschnittliche Dauer pro Trainingseinheit
- Dauer der Trainingszeit im vorgegebenem Herzfrequenzbereich pro Trainingseinheit
- Durchschnittlicher Kalorienverbrauch

Die Ergebnisse der Compliance-Analyse wurden in den Veröffentlichungen 1 und 2 dargestellt.

3.3.2 Ruheuntersuchungen und Blutentnahmen

Nach der Messung des Körpergewichts erfolgte die Körperfettmessung mit einem Hautfaltensmesser (Harpender Skinfold Caliper) nach der 10-Punkt-Caliper-Methode (Parízková & Bůžková, 1971). Es folgte eine 10-minütige Liegephase mit unmittelbar anschließender Messung der Ruheherzfrequenz und des Ruheblutdrucks. Die Herzfrequenzmessung erfolgte mittels Brustgurt und einer Pulsuhr (Sigma R1 Duo + ID.Free, Sigma-Elektro GmbH, Neustadt). Der Blutdruck wurde im Liegen jeweils am linken und rechten Arm mit einer Blutdruckmanschette manuell gemessen.

Venöse Blutproben (3 x Serumröhrchen, 2 x EDTA-Plasma, 1 x PAXgene) wurden zur Baseline (T01-03), T1, T2 und T3 nach lokaler Hautdesinfektion in liegender Position aus einer Kubitalvene entnommen. Für die vorliegende Arbeit wurden Serum- und EDTA-Proben analysiert. Nach einer Gerinnungszeit von 10 Minuten wurden die Proben 10 Minuten lang bei 4300 g zentrifugiert und das isolierte Serum anschließend bei -80°C gelagert. Die EDTA- und die Serum-Proben wurden im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. Die Serumproben wurden darüber hinaus im Rahmen der dritten Veröffentlichung zur Analyse der Stoffwechselfparameter des Trp herangezogen (siehe Veröffentlichung 3).

3.3.3 Laufbandtests

Die Tests wurden auf einem Laufband (Typ ELG 70; Woodway GmbH) mit einer Steigung von 0,5% durchgeführt. Das Testprotokoll war ein kombiniertes Stufen-Rampen-Protokoll nach Auracher (2007), welches die Messung submaximaler Parameter (Herzfrequenz-Leistungskurve, Laktat-Leistungskurve und Laufökonomie) sowie maximaler Parameter (VO_{2max} und V_{max}) ermöglichte. Die Tests wurden bei $4 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ gestartet und die Geschwindigkeit wurde alle drei Minuten um $1 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ erhöht. Zwischen den Stufen folgte eine Pause von 30 s, die zur Abnahme von Kapillarblut am Ohrläppchen für die Bestimmung der Laktatwerte diente. Die Geschwindigkeit am Übergang vom Gehen zum Laufen sowie vom Stufen- zum Rampen-Protokoll wurde für jeden Studienteilnehmer über alle Tests hinweg standardisiert. Der Wechsel vom Stufen- auf das Rampenprotokoll erfolgte, wenn der RQ in den letzten 30 s einer Stufe über 0,95 lag. Das Rampenprotokoll sah eine stufenweise erfolgende Erhöhung der Geschwindigkeit von $0,8 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ pro Minute bis zur Ausbelastung vor.

Abb. 5 visualisiert den charakteristischen Herzfrequenzverlauf für das Stufen-Rampenprotokoll.

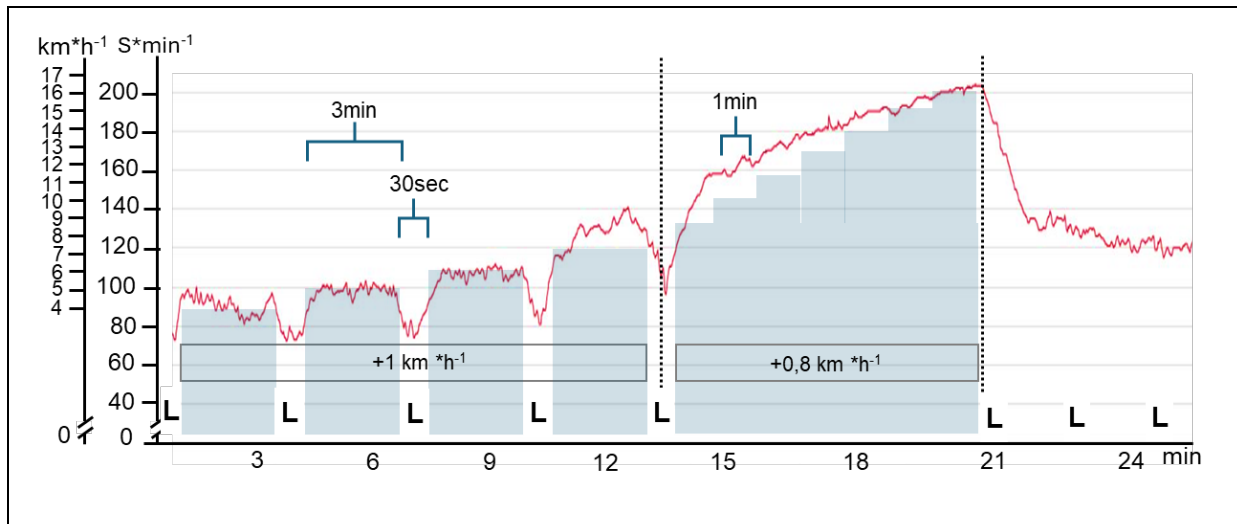


Abb. 5: Stufen-Rampenprotokoll modifiziert nach Auracher (2007) und charakteristische Herzfrequenz-Verlaufskurve der TRAIN-Studie. L = Laktatentnahme

Die Atemgasmessungen wurden mit einem Breath-by-Breath-System unter Verwendung des MetaLyzer 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) kontinuierlich bis zu einer Minute nach Testabbruch durchgeführt. Die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte mittels einer Per-Protokoll-Analyse, d. h. die Daten wurden für die Auswertung von Maximalparametern herangezogen, wenn die Testergebnisse mindestens zwei der folgenden Ausbelastungskriterien nach Riebe, Ehrman, Liguori und Magal (2018) erfüllten:

- $HR_{max} \geq (220 - \text{Lebensalter})$
- Maximale Blutlaktatkonzentration $> 8 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
- Respiratorischer Quotient $> 1,1$

Die Auswertung der Daten erfolgte durch die Software MetaSoft3. Die Herzfrequenzen wurden mittels Pulsuhr und Brustgurt bis fünf Minuten nach Belastung erfasst (siehe Abb. 5).

Laktatentnahmen wurden vor der Belastung, in allen Pausen während des Stufenprotokolls und nach Testabbruch (erste, dritte und fünfte Minute) aus einem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Die Analyse erfolgte durch eine enzymatisch-amperometrische Messmethode (SuperGL, Rolf Greiner Biochemica, Flacht, Germany).

3.3.4 Trainingsintervention und Aufrechterhaltung eines konstanten Energieverbrauchs

Die Studienteilnehmer absolvierten ein Ausdauertraining (Lauftraining) über 26 Wochen, dreimal pro Woche. Die ersten 10 Wochen trainierten beide Gruppen mit moderater Intensität (55% HRR). Gruppe CON trainierte weitere 16 Wochen mit moderater Intensität, während Gruppe INC 8 Wochen mit 70% HRR trainierte und anschließend über 8 Wochen ein hochintensives Intervalltraining (4x4) durchführte. Die Bestimmung des Energieverbrauchs für die jeweilige Trainingseinheit erfolgte indirekt mittels Bestimmung der den einzelnen Belastungsherzfrequenzen entsprechenden Sauerstoffaufnahme (aus der Ergometrie; 55% HRR, 70% HRR, 70% HR_{max} , 95% HR_{max}) jedes Studienteilnehmers und Multiplikation mit einem durchschnittlichen kalorischen Äquivalent aus der Literatur ($4,85 \text{ kcal} \cdot \text{l}^{-1} \text{ O}_2$) (Jeukendrup & Wallis, 2005). Durch die Anpassung der Dauer der Trainingseinheiten konnte der Gesamtenergieverbrauch entsprechend kontrolliert werden. Zur Sicherstellung des Energieverbrauchs wurde zu T1 der mittlere Energieverbrauch berechnet und entsprechend als Kalorienziel für die weiteren Trainingsphasen festgelegt.

Es ist anzumerken, dass Trainingsphase 1 ursprünglich für einen Zeitraum von 8 Wochen geplant war. Während des Studienverlaufs musste diese jedoch infolge der Corona-Pandemie angepasst werden, da die Labore des Instituts für Prävention und Sportmedizin ab dem 16. März 2020 geschlossen werden mussten. Die Datenaufnahme konnte erst am 11.05.2020 wieder aufgenommen werden, nachdem einem Antrag auf Wiederaufnahme der TRAIN-Studie am 07.05.2020 stattgegeben wurde. Um Dropouts zu vermeiden und eine einheitliche Trainingsdauer zu gewährleisten, wurde Trainingsphase 1 um zwei Wochen verlängert. Einige Studienteilnehmer hätten sonst die ursprünglich vorgesehene Trainingsdauer von 8 Wochen überschritten, da die Labore zu dem Zeitpunkt, an dem die ersten Studienteilnehmer die acht Trainingswochen erreicht hätten, noch geschlossen waren. Für einige Studienteilnehmer bedeutete es jedoch, dass sie einige wenige zusätzliche Trainingseinheiten absolvieren mussten, bevor der Zeitpunkt der Testung T1 erreicht wurde. Aus diesem Grund fällt die Compliance in Bezug auf die absolvierten Trainingseinheiten höher aus als unter normalen Umständen zu erwarten wäre. Konkrete Ergebnisse zur Compliance können den Veröffentlichungen 1 und 2 entnommen werden.

3.4 Datenauswertung - Zusammenfassung der statistischen Analysen

Für die statistischen Analysen (Veröffentlichung 1 und Veröffentlichung 2) wurde IBM's Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v27; IBM; USA) verwendet.

Veröffentlichung 1:

Die Gruppenunterschiede zu Studienbeginn wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Mixed ANOVAs wurden eingesetzt, um die Leistungsveränderungen der Hauptzielparameter VO_{2max} und V_{max} sowie Nebenzielparameter wie z. B. die Herzfrequenz-Leistungskurve, Laktat-Leistungskurve, Laufökonomie (RE), Ruheherzfrequenz, Körperfett und BMI zwischen und innerhalb Gruppen zu analysieren. Bei Verletzung der Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur eingesetzt. Die Bestimmung der Effektgröße erfolgte mittels partial Eta-Quadrat (η_p^2). Die Grenzen für die Effektgröße wurden auf ,01 (kleiner Effekt), ,06 (mittlerer Effekt) und ,14 (großer Effekt) festgelegt (Cohen, 2013).

Veröffentlichung 2:

Geschlechtsspezifische Unterschiede zu Studienbeginn wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Mann-Whitney-U-Tests wurden verwendet, um die Ausgangsmerkmale zwischen Respondern und Non-Respondern zu vergleichen. Der Prozentsatz der Responder wurde anhand der Anzahl der Personen berechnet, die zwischen Woche 10 und Woche 26 in jeder Gruppe mehr als $1 \times TE_M$ erreichten. Fisher's Exact Test wurde verwendet, um die Rate der Non-Responder zwischen den Gruppen bei Woche 10, Woche 18 und Woche 26 zu vergleichen. Der McNemar-Test wurde verwendet, um die Response-Raten zwischen Woche 10 und Woche 26 innerhalb der Gruppe zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ bzw. 5% festgelegt.

Veröffentlichung 3:

Die Korrelationen zwischen den analysierten Serumparametern und dem Alter wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Zur Prüfung von möglichen Unterschieden zwischen den Altersgruppen, wurden unabhängige t-Tests für den Vergleich von jungen und mittelalten Erwachsenen sowie von geschlechtsspezifischen Unterschieden durchgeführt. Zur Analyse der Veränderungen der Serumparameter zwischen den Gruppen, wurden ANOVAs mit Messwiederholung über den gesamten Interventionszeitraum hinweg eingesetzt. Sofern sich signifikante Effekte im Rahmen der ANOVAs zeigten, wurden diese durch post hoc-Vergleiche mit dem Bonferroni-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ bzw. 5% festgelegt.

4 Studienübersicht

4.1 Zusammenfassung Veröffentlichung 1

Reuter, M., Rosenberger, F., Barz, A., Venhorst, A., Blanz, L., Roecker, K. et al. (2024). Effects on cardiorespiratory fitness of moderate-intensity training vs. energy-matched training with increasing intensity. *Frontiers in Sports and Active Living*, 5. <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1298877>

Einleitung:

Die kardiorespiratorische Fitness (CRF) ist ein wichtiger Prädiktor für die physische Gesundheit und ist insbesondere für das Ausdauertraining gut erforscht. Der Einfluss der isolierten Trainingsintensität, in der Dosis-Wirkungs-Beziehung im Ausdauertraining ist jedoch noch unzureichend untersucht. Daher war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, den Einfluss von Ausdauertraining mit verschiedener Trainingsintensitäten auf die CRF zu analysieren. Dazu wurde ein 26-wöchiges Ausdauertraining (Lauftraining) mit moderater Intensität (CON) mit einem Ausdauertraining mit progressiv gesteigerter Intensität (INC) und konstantem Energieverbrauch verglichen.

Methodik:

Einunddreißig (31) gesunde, untrainierte Studienteilnehmer (13 Männer und 18 Frauen, 46 ± 8 Jahre, BMI $25,4 \pm 3,3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ und relative $\dot{V}O_{2\text{max}}$ $34 \pm 4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) trainierten 10 Wochen mit moderater Intensität ($3 \text{ d} \cdot \text{w}^{-1}$ für $50 \text{ min} \cdot \text{Einheit}^{-1}$ bei 55% HRR). Anschließend wurden die Studienteilnehmer mittels Minimisation (Alter, Geschlecht, $VO_{2\text{max}}$, $\Delta VO_{2\text{max}}$, Response $VO_{2\text{max}}$) in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe (CON) trainierte weitere 16 Wochen mit moderater Intensität, Gruppe (INC) trainierte 8 Wochen mit 70% HRR und führte anschließend über 8 Wochen ein hochintensives Intervalltraining (4x4 HIIT) durch. Insgesamt wurden sechs Laufbandtests, drei zu Baseline, sowie nach 10, 18 und 26 Wochen, durchgeführt. Interaktionseffekte wurden mittels mixed-ANOVAs untersucht.

Ergebnisse:

Der durchschnittliche Energieverbrauch einer Trainingseinheit betrug 401 ± 105 kcal. INC steigerte die relative $\dot{V}O_{2\max}$ ($3,4 \pm 2,7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) stärker als CON ($0,4 \pm 2,9 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) [$p = 0,020$]. Außerdem steigerte INC die $V_{\max}$ ($1,7 \pm 0,7 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$) stärker als CON ($1,0 \pm 0,5 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$) [$p = 0,001$]. INC ($-7 \pm 4 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$) reduzierte die Ruheherzfrequenz wirksamer als CON ($-2 \pm 6 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$) [$p = 0,001$]. Positive Effekte auf die HR-Leistungskurve zeigten sich für CON ($-5 \pm 6 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$ [$p = 0,007$]) und INC ($-8 \pm 7 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$ [$p = 0,001$]), ohne Gruppenunterschied [$p = 0,908$].

Schlussfolgerung:

Die Studie hat gezeigt, dass die Wahl der Trainingsintensität eine entscheidende Rolle in der Dosis-Wirkungs-Beziehung spielt. Ein 26-wöchiges Ausdauertraining führt zu Steigerungen von Leistungs –und Fitnessindikatoren ($V_{\max}$, relative $\dot{V}O_{2\max}$, HR_{rest} , und BMI). Durch eine progressive Erhöhung der Intensität nach weiteren 8 Wochen, mit 70 % HRR und 8 Wochen HIIT mit 95 % $HR_{\max}$, setzten sich die positiven Anpassungen fort. In diesem Zusammenhang liefert diese Studie Belege dafür, dass HIIT für untrainierte und gesunde Läufer folglich eine wirksame Methode zur Verbesserung der CRF, nach einer anfänglichen Trainingsphase mit moderater bis starker Intensität, ist. Um kontinuierlich weitere adäquate Trainingsadaptionen zu erzielen, sollte die Trainingsintensität im Laufe der Zeit erhöht werden. Zudem zeigen die Daten, dass Verbesserungen der $V_{\max}$ auch ohne Anstieg der $\dot{V}O_{2\max}$, als gewöhnlich angesehen werden müssen.

4.2 Zusammenfassung Veröffentlichung 2

Reuter, M., Rosenberger, F., Barz, A., Venhorst, A., Blanz, L., Hecksteden, A. et al. (2023). Does Higher Intensity Increase the Rate of Responders to Endurance Training When Total Energy Expenditure Remains Constant? A Randomized Controlled Trial. *Sports Medicine - Open*, 9 (1), 35. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00579-3>

Einleitung:

Es ist bekannt, dass Personen auf vergleichbare Trainingsreize unterschiedliche Anpassungsreaktionen zeigen. Das Spektrum der Anpassungen reicht von starken bis hin zu geringen oder keinen Anpassungen. Personen, die keine Anpassungen an einen Trainingsreiz zeigen, werden als Non-Responder bezeichnet. Es wird angenommen, dass die Steigerung der Trainingsintensität das Ausmaß individueller Anpassungen positiv beeinflusst und somit die Rate der Responder steigern kann. Daher war das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob die Responder-Rate auf ein Ausdauertraining mit moderater Intensität durch Erhöhung der Trainingsintensität gesteigert werden kann.

Methodik:

Die Datenbasis für die vorliegende Untersuchung lieferte die oben beschriebene Trainingsstudie. Es wurden Leistungs –und Gesundheitsindikatoren analysiert, die die deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (CON, INC) aufzeigten.

Responder wurden nach der 26-wöchigen Trainingsintervention durch Bestimmung des technischen Messfehlers (TE_M) identifiziert. Dazu wurde die individuelle Tagesschwankung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) ermittelt, die während der Baselinemessungen erfasst wurde. Werte von mehr als $1 \times TE_M$ wurden als Response eingestuft.

Ergebnisse:

Nach 10 Wochen moderatem Training mit einer Trainingsintensität von 55% HRR wurden 16 von 31 Studienteilnehmer als Responder identifiziert (52%). Nach 18 Wochen konnte in beiden Gruppen keine Steigerung der Responder-Rate beobachtet werden ($p = 0,189$). Nach 26 Wochen stieg die Responder-Rate in INC signifikant an ($p = 0,031$), während sie in CON sogar leicht abnahm ($p = 0,754$, Interaktionseffekt $p = 0,012$) und betrug 87% für INC und 37% für CON.

Schlussfolgerung:

Die Studie zeigte, dass eine Erhöhung der Trainingsintensität bei konstantem Energieverbrauch die Responder-Rate für den Parameter VO_{2max} bei den meisten Studienteilnehmern steigerte. Ausdauertraining mit Intensitäten nahe der kardiopulmonalen Ausbelastungsgrenze ist demnach geeignet, die Rate der Responder effektiv zu erhöhen. Trainingsanpassungen und eine Steigerung der Responder-Rate werden dann unwahrscheinlicher, sofern Belastungsnormative nach 10 Trainingswochen mit moderater Intensität unverändert bleiben. Somit ist ein hochintensives Ausdauertraining für gesunde Personen mit minimaler Trainingserfahrung zu empfehlen, um höhere Trainingsanpassungen zu erzielen. In Settings mit begrenzter Möglichkeit der individualisierten Trainingsplanung ist diese Strategie zu befürworten.

4.3 Zusammenfassung Veröffentlichung 3

Joisten, Niklas; Reuter, Marcel; Rosenberger, Friederike; Venhorst, Andreas; Kupjetz, Marie; Walzik, David; Schenk, Alexander; McCann, Adrian; Ueland, Per Magne; Meyer, Tim; Zimmer Philipp (2025). Exercise training restores longevity-associated tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid levels in middle-aged adults. *Acta Physiologica* 241:5: e70041.

Einleitung:

Eine dysregulierte Verstoffwechselung von Tryptophan im Rahmen des Kynurenin-Stoffwechselwegs (KP) ist ein charakteristisches Merkmal des menschlichen Alterns sowie verschiedener altersbedingter Erkrankungen. Gegenwärtig findet der Metabolit 3-Hydroxyanthranilsäure (3-HAA) im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen eine verstärkte Beachtung. Dieses Abbauprodukt entsteht bei der Metabolisierung von Tryptophan. Auf Basis von Tierstudien lässt sich eine Assoziation zwischen 3-HAA und einer Verlangsamung des Alterns sowie einer Förderung der Langlebigkeit ableiten. Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel diese Erkenntnisse in den humanwissenschaftlichen Kontext zu übertragen. Des Weiteren wurde untersucht, ob ein Ausdauertraining mit präventivem Charakter einen Einfluss auf diesen sowie weitere Marker des KP- Stoffwechsels hat. Dabei wurden unter anderem die (anti-)inflammatorischen Parameter IL-6 und IL-10 berücksichtigt. In diesem Kontext wurde zudem untersucht, ob die Trainingsintensität einen Einfluss auf die genannten Parameter ausübt.

Methodik:

Die vorliegende Untersuchung basiert auf den Daten der Veröffentlichungen 1 und 2. In einem ersten Schritt wurde durch eine Querschnittuntersuchung an n=84 Studienteilnehmern überprüft, inwiefern die systemische 3-HAA-Konzentration in Beziehung zum Alter steht. Zu diesem Zweck wurden Daten von Personen im jüngeren (20-29 Jahren; n=30) und mittleren Alter (30-60 Jahren; n=54) verglichen. Im Rahmen der nachfolgenden Längsschnittuntersuchung auf Gruppenebene wurde der Einfluss eines 26-wöchigen Ausdauertrainings mit unterschiedlichen Intensitäten auf die zuvor genannten Parameter analysiert (siehe Veröffentlichung 1 und 2).

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Querschnittuntersuchung zeigen konsistente und signifikante Korrelationen zwischen der 3-HAA-Konzentration und dem Alter ($r=-,493$; $p < 0,001$). Im Vergleich zu Erwachsenen mittleren Alters konnten bei jungen Erwachsenen zweifach höhere 3-HAA-Spiegel beobachtet werden.

Die Korrelation zwischen den Entzündungsmarkern IL-10 und IL-6 und dem Alter andererseits sowie der 3-HAA-Konzentration wies hingegen keine signifikante Korrelation auf.

Die Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung zeigen, dass beide Interventionen, INC und CON, zu einem Anstieg des systemischen 3-HAA-Spiegels um 134% bzw. 85% im Vergleich zum Ausgangswert führen. In Bezug auf die (anti-)inflammatorischen Effekte, die einem langfristigen Ausdauertraining zugeschrieben werden, konnte durch das Trainingsprogramm keine signifikante Veränderung der IL-6-, IL-10- Konzentration festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der Untersuchung legen nahe, dass ein höheres Alter mit niedrigeren 3-HAA-Spiegel im Serum assoziiert ist. Im Rahmen der Teilnahme an einem 26-wöchigen Ausdauertraining konnten schrittweise ansteigende die 3-HAA-Spiegel während des Interventionszeitraums beobachtet werden. Nach Abschluss des 26-wöchigen Trainings wiesen die älteren Studienteilnehmer vergleichbare Werte wie die jüngeren Studienteilnehmer auf. Folglich konnte gezeigt werden, dass der altersbedingten Reduktion des systemischen 3-HAA-Spiegels durch körperliches Training entgegengewirkt werden kann. Dies kann erfolgen, indem entweder die Trainingsintensität kontinuierlich erhöht (INC) oder ein moderates kontinuierliches Training (CON) beibehalten wird. Zudem weisen die Ergebnisse darauf hin, dass dem altersbedingten Rückgang der 3-HAA-Konzentrationen ein entzündungsunabhängiger Mechanismus zugrunde liegen könnte. In diesem Zusammenhang sind jedoch weitere Forschungsarbeiten erforderlich.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der Trainingsintensität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Ausdauertrainings im Rahmen der Primärprävention untersucht. Dazu wurden ergometrische Deskriptoren der körperlichen Leistungsfähigkeit, etablierte Risikofaktoren und prognostische Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen analysiert. Die in der Dissertation enthaltenen Manuskripte konzentrierten sich auf folgende Aspekte:

- Auf Gruppenebene wurde analysiert, inwieweit die körperliche Fitness durch eine Erhöhung der Trainingsintensität im Vergleich zu unveränderter Trainingsintensität bei energieäquivalentem Trainingsreiz gesteigert werden kann (**Veröffentlichung 1**). Außerdem wurde untersucht, welchen Effekt gesteigerte Trainingsintensitäten des Ausdauertrainings auf (anti-)inflammatorische Parameter sowie ausgewählte Parameter des Tryptophan-Metabolismus haben (**Veröffentlichung 3**).
- Auf Individualebene wurde untersucht, ob eine Erhöhung der Trainingsintensität im Vergleich zu unveränderter Trainingsintensität bei konstantem Energieverbrauch zu einer Steigerung der Responder-Rate führt (**Veröffentlichung 2**).

Alle in dieser Arbeit enthaltenen Daten zur Analyse der Trainingseffekte stammen aus der TRAIN-Studie. Diese randomisierte und kontrollierte Längsschnittstudie wurde mit gesunden und untrainierten Personen durchgeführt, die in zwei Gruppen ein 26-wöchiges Ausdauertraining absolvierten. Die Wirkung der gesteigerten Trainingsintensitäten der Interventionsgruppe wurde mit derer der Kontrollgruppe verglichen, die über den gesamten Zeitraum mit unveränderter Intensität trainierte. Über den gesamten Studienverlauf wurde der trainingsbedingte Energieverbrauch intraindividuell und zwischen den Gruppen konstant gehalten und lag im Mittel bei $400,5 \pm 104,5$ kcal pro Trainingseinheit.

Nach der Zusammenfassung der zentralen Erkenntnisse werden die Ergebnisse anhand der aktuellen Literatur diskutiert. Im Anschluss folgen die Methodenkritik, Schlussfolgerungen und Konsequenzen für die Trainingspraxis sowie ein Ausblick für weiterführende Forschungsarbeiten.

5.1 Zentrale Erkenntnisse

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass durch Steigerungen der Trainingsintensitäten auch bei konstantem Energieverbrauch größere kardiozirkulatorische Effekte bei gesunden und untrainierten Personen erzielt werden können. Die Ergebnisse auf Gruppenebene zeigen, dass nach 26 Trainingswochen ein signifikanter Gruppenunterschied in der KZF zwischen beiden Gruppen bestand. Es ist anzumerken, dass die Trainingsintensitäten im hochintensiven Bereich (4x4) den entscheidenden Faktor zur Steigerung der VO_{2max} der Interventionsgruppe darstellten. Im Gegensatz dazu führte ein moderater Trainingsreiz mit 55% HRR über 26 Wochen in der Kontrollgruppe nicht zu einer weiteren Steigerung der VO_{2max} . Die maximale Laufgeschwindigkeit zeigte in beiden Gruppen eine positive Anpassung, jedoch signifikant stärker bei höheren Intensitäten. Auch in dieser Hinsicht erwies sich das HIIT als die effektivste Trainingsmethode.

In Bezug auf die submaximalen Leistungsparameter konnten in beiden Gruppen positive Trainingseffekte durch das 26-wöchige Ausdauertraining verzeichnet werden. Dennoch zeigten sich in Bezug auf die Ruheherzfrequenz größere Anpassungen mit Steigerung der Intensität. So war das Ausmaß der Reduktion der Ruheherzfrequenz in der Interventionsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Die Herzfrequenz-Leistungskurve zeigte in beiden Gruppen eine Abnahme ohne signifikante Gruppenunterschiede. Somit kann festgehalten werden, dass gesteigerte Intensitäten im Vergleich zu moderaten Intensitäten keinen wesentlichen Einfluss auf die untersuchten submaximalen Parameter zeigen. Zudem konnte festgestellt werden, dass höhere Trainingsintensitäten keinen größeren Einfluss auf die Laufökonomie hatten. Des Weiteren ist festzuhalten, dass höhere im Vergleich zu moderaten Intensitäten keine gesteigerten Effekte auf das Körpergewicht sowie den Körperfettanteil bei normalgewichtigen Personen haben. Beide Parameter wurden im Verlauf der Studie ohne Gruppenunterschied signifikant reduziert.

Hinsichtlich des Ausmaßes der individuellen Anpassungen konnte bei den Studienteilnehmern eine große Spannweite beobachtet werden. In beiden Gruppen wurden Non-Responder identifiziert, die keine oder nur geringfügige Anpassungen der KZF aufwiesen. Nach 10 Wochen moderaten Trainings zeigten insgesamt 16 von 31 Studienteilnehmern (CON: 50%; INC: 53%) eine VO_{2max} -Response. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die ausgeglichene Verteilung der Responder in beiden Gruppen auf das Randomisierungsverfahren zurückzuführen war. Eine Intensivierung des Trainings auf 70% HRR für INC führte nicht zu einer weiteren Steigerung der Responder-Rate. Erst durch die Erhöhung der Trainingsintensität in den hochintensiven Bereich konnte eine Responder-Rate von 87% erzielt werden. Im Gegensatz dazu führte die Fortführung des Trainings mit gleicher Intensität für CON zu einer Reduktion der Responder-Rate auf 37% (allerdings nun von einem höheren Ausgangsniveau).

Für beide Gruppen lag die Responder-Rate der $V_{\max}$ bereits nach 10 Wochen Training bei über 90%. Die deutliche Divergenz zwischen den Anpassungen der $VO_{2\max}$ und $V_{\max}$ wird weiter unten erörtert.

Die Analyse der Blutproben bezüglich der Entzündungsmarker IL6- und IL-10 ergab, dass die Vor- und Nachwerte nahe beieinander lagen. So konnte nach dem 26-wöchigen Ausdauertraining in beiden Gruppen keine Anpassung dieser Parameter festgestellt werden. Unter Berücksichtigung aller Messzeitpunkte zeigten IL-6 und IL-10 nur geringfügige Schwankungen im Verlauf der Trainingsstudie. Zusätzlich wurden mit einem gezielten Metabolomics-Ansatz ausgewählte Metabolite des Tryptophan-Metabolismus analysiert. Der Fokus der Analyse lag auf dem mit dem Alterungsprozess assoziierten Metaboliten 3-HAA. Die Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung zeigten, dass ein höheres Alter mit niedrigeren 3-HAA-Spiegeln im Serum einhergeht. Junge Erwachsene (20-29 Jahre) wiesen im Vergleich zu Erwachsenen mittleren Alters (30-60 Jahre) einen doppelt so hohen 3-HAA-Spiegel auf. In der Längsschnittuntersuchung wurde untersucht, inwiefern gesteigerte Trainingsintensitäten diesen Parameter beeinflussen. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl die Steigerung der Intensitäten als auch das kontinuierlich durchgeführte moderate Ausdauertraining führten zu einem schrittweisen Anstieg der 3-HAA-Spiegel. Im Verlauf der Trainingsintervention stieg die Konzentration bei INC um 134% (+22,4 nmol*L⁻¹) und bei CON um 85% (+17,1 nmol*L⁻¹) an. Nach den 26 Wochen Ausdauertraining wiesen die Studienteilnehmer Werte auf, die mit denen junger Erwachsenen vergleichbar waren. Die drei Manuskripte vereint, dass regelmäßiges Ausdauertraining für gesunde und untrainierte Personen, zu positiven Effekten auf gesundheitsbezogene Indikatoren führte, unabhängig von der Trainingsintensität. Insbesondere bei maximalen leistungsphysiologischen Parametern führten Steigerungen der Trainingsintensität zu höheren Anpassungseffekten und reduzierten zudem Leistungsstagnationen.

5.2 Entwicklung der VO_{2max} im Kontext der Literatur

Die VO_{2max} stellt den Hauptzielparameter der TRAIN-Studie dar, weshalb eine nähere Betrachtung dieses Parameters in den folgenden Ausführungen erfolgt.

Betrachtung der Ergebnisse auf Gruppenebene

Zunächst werden die Anfangs- und Endzeitpunkte (T0-T3) der Untersuchung betrachtet. Die Gruppe INC profitierte durch das 26-wöchige Ausdauertraining mit einer Steigerung der absoluten VO_{2max} um durchschnittlich $142 \pm 109 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Im Vergleich dazu zeigte die Gruppe CON keine positiven Anpassungen und reduzierte hingegen die VO_{2max} durchschnittlich um $12 \pm 146 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Hervorzuheben ist insbesondere der Anstieg der relativen VO_{2max} , der in beiden Gruppen beobachtet wurde. Es zeigte sich ein signifikanten Gruppenunterschied zu Gunsten höherer Trainingsintensitäten. Nach 26 Wochen konnte Gruppe INC die relative VO_{2max} um $3,4 \pm 2,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ steigern, was einer durchschnittlichen Steigerung um 10% entspricht. Im Vergleich dazu betrug die Anpassung der Gruppe CON $0,4 \pm 2,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, entsprechend einer Steigerung um 1,2%. Darüber hinaus steigerten beide Gruppen die V_{max} , wobei sich auch hier ein Vorteil für intensive Trainingsbelastungen zeigte. INC steigerte die V_{max} um $1,7 \pm 0,7 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ (16%), während CON eine Steigerung von $1,0 \pm 0,5 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ (9%) erreichte.

Die Hypothese, dass Training mit höheren Intensitäten zu einer höheren Anpassung der KZF führt als moderates Ausdauertraining, konnte somit bestätigt werden.

Ebenso wurde von Helgerud et al. (2007) berichtet, dass HIIT höhere Trainingseffekte auf die VO_{2max} bewirkt als moderates Ausdauertraining. In dieser Studie steigerten die Studienteilnehmer die VO_{2max} nach einem HIIT (4x4) um 7,2% (Helgerud et al., 2007), während die Studienteilnehmer der TRAIN-Studie eine höhere Steigerung von 10% aufwiesen. Der Unterschied zur TRAIN-Studie lässt sich durch eine insgesamt kürzere Interventionsdauer erklären. Zudem wies die Gruppe der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie eine höhere durchschnittliche KZF auf als die der TRAIN-Studie ($55,5 \pm 7,4$ vs. $34,9 \pm 3,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), wodurch sich das Potential für Verbesserungen reduziert.

Weiterhin bestätigen Metaanalysen die Ergebnisse der TRAIN-Studie und zeigen, dass HIIT im Vergleich zu moderatem Ausdauertraining einen stärkeren Effekt auf die VO_{2max} hat (Milanović et al., 2015; Poon et al., 2021; van Baak et al., 2021). Poon et al. verglichen in ihrer Metaanalyse HIIT mit moderatem Ausdauertraining bei Personen mittleren Alters (40-75 Jahre), die ebenfalls drei Trainingseinheiten pro Woche absolvierten. Die Analyse der Ergebnisse bestätigte die positive Wirkung des HIIT auf die relative VO_{2max} . Die Steigerung betrug im Mittel $2,26 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (7,8%). Es ist jedoch zu beachten, dass diese Metaanalyse eine hohe Spannweite der Interventionsdauer betrachtete, die zwischen 2 und 52 Wochen lag. Die Anpassungen durch das HIIT reichten von $0,6$ bis $4,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Poon et al., 2021). Die

Plausibilität der Resultate der TRAIN-Studie kann somit anhand der hier dargestellten externen wissenschaftlichen Studienergebnisse bestätigt werden.

Im Vergleich zu früheren Studienergebnissen (Helgerud et al., 2007; Scharhag-Rosenberger et al., 2012) weisen die ermittelten Anpassungen der relativen $\text{VO}_{2\text{max}}$ der Gruppe CON eine geringere Höhe auf. Die Ergebnisse von Scharhag-Rosenberger et al. (2012) für ein aerobes Ausdauertraining nach 25 Wochen zeigen ein Anpassungsniveau von $4,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Bei einem Vergleich der Ergebnisse mit der Metaanalyse von Poon et al. (2021) zeigt sich, dass die mittlere Anpassung der $\text{VO}_{2\text{max}}$ innerhalb des von den Autoren angegebenen Bereichs von $-1,3$ - $4,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ lag.

Nachfolgend werden die Zwischenmesszeitpunkte T1, T2 in die Betrachtung einbezogen. Im Zeitverlauf (T1 zu T2 zu T3) sind Auffälligkeiten der Anpassungen zu erkennen. So stieg die relative $\text{VO}_{2\text{max}}$ nach 10 Wochen im Mittel um 2,8% an (CON 2,0%; INC 3,5%), sank in beiden Gruppen nach weiteren 8 Wochen (CON -4,2%; INC -1%) und stieg nach weiteren 8 Wochen für beide Gruppen erneut an (CON 3,5%; INC 6,6%). Die Steigerung der $\text{VO}_{2\text{max}}$ der ersten Trainingsintervention (T0 zu T1) sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Meyer, Auracher, Heeg, Urhausen und Kindermann (2007).

Auffällig ist die Reduktion der Ausdauerleistungsfähigkeit nach der zweiten Trainingsphase (T1 zu T2). Während dieser Trainingsphase blieb die Trainingsvorgabe für die Gruppe CON unverändert, während INC mit erhöhter Intensität (70% HRR) und angepasster Trainingsdauer trainierte. Diese Trainingsphase führte in beiden Gruppen zu einer mittleren Reduktion der $\text{VO}_{2\text{max}}$. Für das Ausbleiben einer Trainingsadaptation können verschiedene Störfaktoren diskutiert werden. Lunt et al. (2014) verzeichneten in ihrer Trainingsstudie mit gesunden, aber übergewichtigen Personen mittleren Alters nach einer 12-wöchigen Trainingsintervention mit moderater Trainingsintensität (65-75% HR_{max}) einen Rückgang der relativen $\text{VO}_{2\text{max}}$ um $-1,03 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Die Autoren konnten in dieser Trainingsinterventionsstudie feststellen, dass das Ausbleiben der Anpassungen auf eine mangelnde Compliance zurückzuführen war. Eine Analyse der Trainingsdaten der TRAIN-Studie schloss diese Störvariable jedoch aus (siehe Veröffentlichungen 1 und 2). Technische Messfehler, die beispielsweise durch ausbleibende Kalibrierung der Messgeräte oder defekte Sensoren verursacht werden können, wurden im Rahmen der spiroergometrischen Diagnostik versucht auszuschließen. Das Messsystem wurde gemäß den Herstellervorgaben kalibriert und die Sensortechnik innerhalb des Studienzeitraumes vom Hersteller überprüft, um systematische Messfehler auszuschließen. Ebenso konnte die Nichteinhaltung der Ausbelastungskriterien als potenzielle Störvariable anhand der Analyse der Ausbelastungsparameter ausgeschlossen werden. Diese wurden gemäß der Literaturvorgaben umgesetzt und eingehalten (siehe Veröffentlichung 1). Ein möglicher Erklärungsansatz für den ausbleibenden Trainingseffekt zwischen T1 und T2 bezieht sich

auf das alltägliche Aktivitätsprofil, welches in dieser Studie jedoch nicht systematisch erfasst wurde. Zum besseren Verständnis der folgenden Aussagen sei erwähnt, dass diese Trainingsinterventionsstudie während der COVID-19-Pandemie (Zeitraum der Datenaufnahme: Januar 2020 bis Februar 2021) durchgeführt wurde und entsprechend von restriktiven Lockdowns betroffen war. Die meisten Baseline-Untersuchungen wurden noch vor den Lockdowns durchgeführt. Die Trainingsinterventionen fanden zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2 während der Lockdown-Periode statt. Möglicherweise war die tägliche körperliche Aktivität der Studienteilnehmer zu Baseline und zum Messzeitpunkt T2 verändert. Forschungsgruppen haben die Auswirkungen von Lockdowns auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht und eine Reduktion der körperlichen Aktivität festgestellt, die mit einer entsprechenden Reduktion der Ausdauerleistungsfähigkeit einherging (Caputo & Reichert, 2020; Deschasaux-Tanguy et al., 2021; Martinez-Ferran, La Guía-Galipienso, Sanchis-Gomar & Pareja-Galeano, 2020). Somit könnte die Reduktion der VO_{2max} von T1 zu T2 eine plausible Auswirkung der Lockdowns im Rahmen der Corona-Pandemie gewesen zu sein.

Betrachtung der Ergebnisse auf Individualebene

Im Folgenden werden zunächst die Anfangs- und Endzeitpunkte (T0-T3) der Untersuchung betrachtet. Im Anschluss werden die Zwischenmesszeitpunkte in die Betrachtung einbezogen. Nach einer Beobachtungsdauer von 26 Wochen konnte eine hohe interindividuelle Schwankung hinsichtlich der Anpassungseffekte festgestellt werden. Die Spannweite der Anpassungen der VO_{2max} reichte von -12% (-4,7 ml*min⁻¹*kg⁻¹) bis +21% (+8,5 ml*min⁻¹*kg⁻¹). Diese Ergebnisse liegen innerhalb der von Ross et al. (2019) beschriebenen Spannweite von -33% bis +118%. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass diese Aussage auf Studien beruhte, welche eine Interventionsdauer von mindestens 20 Wochen bis zu einem Jahr aufwiesen.

Nach 10 Trainingswochen mit einer Intensität von 55% HRR konnten 16 von 31 Studienteilnehmer (50%) über beide Gruppen hinweg als Responder identifiziert werden. Diese verteilten sich gleichmäßig auf die Interventions- und Kontrollgruppe. Die Anzahl der Responder sowie die Effekte auf die VO_{2max} waren vergleichbar mit anderen Untersuchungen, die die Auswirkungen von moderater Trainingsintensität untersuchten (Ross et al., 2015; Williams et al., 2019).

Aufgrund der langen Studiendauer und mehrerer Messzeitpunkte konnten weitere Besonderheiten bei der Identifikation von Respondern und Non-Respondern beobachtet werden. Studienteilnehmer, die nach 10 Wochen als Responder eingestuft wurden, verloren diesen Status im weiteren Verlauf der Trainingsstudie. In der Kontrollgruppe konnte dieses Phänomen nach weiteren 8 Trainingswochen mit gleichbleibender Intensität und Energievorgabe nachgewiesen werden, da 7 von 8 initialen Respondern als Non-Responder eingestuft werden mussten.

Zwei dieser Studienteilnehmer konnten nach weiteren 8 Wochen mit gleichen Trainingsvorgaben wieder eine Response erzielen. In Bezugnahme auf die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lässt sich eine Diskrepanz zu den von der WHO empfohlenen Bewegungsaktivitäten feststellen. Die durchgeführte Analyse zeigt, dass die von der WHO empfohlene Trainingsdosis von 150 Minuten moderatem Ausdauertraining pro Woche (World Health Organization, 2022) nicht ausreicht, um die VO_{2max} nach 10 Trainingswochen zu steigern. In einigen Fällen wurde sogar eine Reduktion beobachtet. Wie bereits erläutert, wurde die Response anhand der VO_{2max} klassifiziert. Daher spiegeln sich die oben diskutierten Einflüsse der Corona-Pandemie auch auf individueller Ebene wider.

Die Intensitätssteigerung von 55% HRR auf 70% HRR in der Interventionsgruppe zeigte, dass kein linearer Zusammenhang zwischen der Intensität und der Responder-Rate besteht. Die Intensitätssteigerung führte nicht zu einer Steigerung der Responder-Rate, sondern zu einer Stagnation. Erst eine Intensitätssteigerung auf 95% HR_{max} des HIIT (4x4) führte zu einer weiteren Zunahme der Responder-Rate. In der Folge konnte die Rate der Responder von Woche 18 bis 26 signifikant um 75% gesteigert werden. Die Ergebnisse zeigen dennoch, dass zwei Studienteilnehmer auch nach dem hochintensiven Training keine hinlängliche Response erzielen konnten. In diesem Kontext bleibt die Frage nach den Gründen für das Ausbleiben der Trainingsanpassung für diese Studienteilnehmer unbeantwortet. Hierbei kann das Ausgangsniveau der Studienteilnehmer eine Rolle spielen. Personen mit einem höheren Fitnessniveau zeigen in der Regel geringere relative Anpassungen als weniger gut trainierte Personen. Dies könnte als ausbleibende Trainingsantwort interpretiert werden. Die vorliegenden Ergebnisse liefern aber keinen klaren Beweis für diesen Zusammenhang.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die These von Lundby et al. (2017), dass es beim „richtigen Training“ keine Non-Responder gibt. Demnach wäre der Trainingsreiz nicht adäquat gewesen. Diese These wird durch die Untersuchung von Ross et al. (2015) gestützt, die bei einer Trainingsdosis von fünf Trainingseinheiten pro Woche und einer Intensität von 75% VO_{2peak} keine Non-Responder identifizierte. Demnach sollte in weiterführenden Forschungsprojekten untersucht werden, ob Non-Responder von einer Erhöhung des Trainingsvolumen (mehr Einheiten pro Woche) stärker profitieren als von einer Erhöhung der Intensität. Die Diskussion der genannten sowie weitere Fragestellungen erfolgt in Kapitel 5.5.

5.3 Methodenkritik

Die Daten der drei Manuskripte stammen aus der TRAIN-Studie. Im Folgenden werden Schwächen und Stärken der TRAIN-Studie dargestellt und methodische Empfehlungen für weiterführende Untersuchungen abgeleitet.

Methodische Schwächen

Im Rahmen der Baseline-Messungen wurde jeder Studienteilnehmer dreimal getestet. Dabei wurde darauf geachtet, dass eine Pausenzeit von mindestens 24 Stunden eingehalten wurde, um die Messung in einem möglichst optimalen Erholungszustand durchzuführen (Ackland et al., 2012). Die verfügbare Zeit der Studienteilnehmer sowie die hohe Anzahl der Untersuchungen führten jedoch zu einer Reihe von Herausforderungen. So war es aus organisatorischen Gründen nicht möglich, einen konstanten intraindividuellen Untersuchungszeitpunkt zu gewährleisten, d.h. die Untersuchungen wurden nicht zu einer konstanten Tageszeit durchgeführt. Somit konnten zirkadiane Einflüsse auf anthropometrische Parameter (z.B. Körpergewicht und Körpergröße), sowie auf Blutparameter nicht ausgeschlossen werden. Dieser Umstand hatte jedoch keinen nachteiligen Effekt auf den Hauptzielparameter VO_{2max} , da die Tageszeit keinen Einfluss auf das Erreichen der VO_{2max} nimmt (Knaier, Infanger, Niemeyer, Cajochen & Schmidt-Trucksäss, 2019).

Die Studienteilnehmer wurden zwar angehalten, ihre Ernährungsgewohnheiten während der Studie konstant zu halten, diese wurden jedoch nicht protokolliert. Insbesondere die Parameter Körpergewicht und Körperfett, die in dieser Studie nicht zu den Hauptzielparametern zählten, werden maßgeblich von den Ernährungsgewohnheiten beeinflusst. Eine Modifikation der Ernährungsgewohnheiten, beispielsweise in Form einer hyper- oder hypokalorischen Ernährung oder einer erhöhten Zuckeraufnahme (z. B. zuckergesüßte Getränke) sowie gesteigerten Ballaststoffzufuhr (z.B. ballaststoffreiche Lebensmittel und Gemüse) kann zu einer Zu- oder Abnahme des Körpergewichts und Körperfetts führen (Hjeltnesæth & Sjöberg, 2022). Wie bereits beschrieben, wurde die Studie während der Corona-Pandemie durchgeführt. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Ernährungsgewohnheiten während der Corona-Pandemie vieler Menschen verändert haben (Antwi, Appiah, Oluwakuse & Abu, 2021; van Laren, Drießen, Rasa, Massar & Hoor, 2023). Dadurch ergibt sich grundsätzlich die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung der Studienergebnisse in Bezug auf diese Nebenzielparameter. Konkrete Rückschlüsse darauf lassen die vorliegenden Ergebnisse allerdings nicht zu. Gleichzeitig kann nicht ausgeschlossen werden, dass individuelle Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten als zufällige Fehler auftraten, die sich als Streuung in den Daten niederschlugen.

Auch wenn diese beschriebenen Störfaktoren die Kernresultate dieser Arbeit nicht betreffen, sollte in zukünftigen Untersuchungen eine systematische Erfassung der Ernährungsgewohnheiten erfolgen, um etwaige Veränderungen identifizieren und gegebenenfalls in die Datenauswertung und Ergebnisinterpretationen einbeziehen zu können.

Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer instruiert, ihr Bewegungsverhalten außerhalb der Trainingsintervention über den gesamten Studienzeitraum hinweg konstant zu halten. Jedoch wurde das Bewegungsverhalten außerhalb der Trainingsintervention nicht systematisch erfasst. So ist es beispielsweise denkbar, dass sich das Bewegungsverhalten der Studienteilnehmer im Verlauf der Studie änderte (mehr oder weniger Aktivität). Wie bereits dargestellt, kann ein höherer bewegungsbezogener Energieverbrauch zu einer Steigerung der KZF führen. Folglich könnten Studienteilnehmer, die ein erhöhtes Aktivitätsniveau erreichen, beispielsweise indem sie zusätzlich den Weg zur Arbeit zu Fuß oder mit dem Fahrrad zurücklegen, von einer höheren Anpassung der VO_{2max} profitieren. Diesbezüglich kann ein Einfluss der Corona-Pandemie nicht ausgeschlossen werden. Denn Studien belegen, dass die körperliche Aktivität im Zuge der Lockdowns während der Corona-Pandemie beeinflusst wurde und in vielen Fällen abnahm (Stockwell et al., 2021). Aus diesem Grund sollte in weiterführenden Untersuchungen das tägliche Aktivitätsniveau erfasst werden. Dies könnte beispielsweise durch den Einsatz von Aktivitätstrackern oder Pulsuhren mit entsprechenden Funktionen erfolgen.

Die individuelle Vorgabe der Trainingsintensität stellt insbesondere für hohe Trainingsintensitäten eine große methodische Herausforderung dar. Denn eine vorgegebene Trainingsintensität stellt in Abhängigkeit von der individuellen maximalen Leistungsfähigkeit eine unterschiedliche kardiorespiratorische und metabolische Beanspruchung dar (Bossi, Cole, Passfield & Hopker, 2023). Im Rahmen dieser Trainingsstudie erfolgte die Berechnung der Trainingsintensitäten unter Einbeziehung der Karvonen-Formel (Karvonen & Vuorimaa, 1988). Obgleich die Verwendung von Herzfrequenzformeln zur Bestimmung einer submaximalen Trainingsbelastung im Vergleich zu metabolischen Schwellen kritisch diskutiert wird, erweist sich die Verwendung von Herzfrequenzformeln als geeignet (Egger, Meyer & Hecksteden, 2016; Meyer, Gabriel & Kindermann, 1999). Wie bereits dargelegt, konnte der Ansatz, metabolische Schwellen zu berücksichtigen, nicht umgesetzt werden, da das Testprotokoll des Stufen-Rampen-Protokolls keine Auswertung einer physiologischen Schwelle zuließ. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die Vorgabe der Trainingsintensität für das HIIT anhand individueller Schwellen die Variation der Anpassungen nicht wesentlich verbessert hätte (Bossi et al., 2023).

Methodische Stärken

Im Folgenden werden die methodischen Stärken, die insbesondere durch das robuste Studiendesign erreicht wurden, dargestellt. Zur Gewährleistung einer hohen internen Validität wurden verschiedene Kontrollmechanismen in das Studiendesign integriert, die nachfolgend diskutiert werden.

In vielen RCTs werden einfache Baseline-Tests (ohne Wiederholungsmessungen) durchgeführt, um den Ist-Zustand der Studienteilnehmer zu erfassen. Diese Vorgehensweise wird häufig aus Kosten- und Praktikabilitätsgründen bevorzugt, allerdings ist sie mit Schwächen behaftet. Es kann grundsätzlich festgehalten werden, dass die Auswirkungen von Messfehlern umso größer sind, je geringer die Zahl der Messungen ist (Hecksteden, Pitsch et al., 2018). Mehrfachmessungen bieten den Vorteil, dass Störvariablen (z.B. Gewöhnungseffekte und biologische Schwankungen) erkannt und reduziert werden können und somit zu einer höheren internen Validität beitragen (Hopkins, 2000). Die Durchführung von drei Baseline-Messungen pro Studienteilnehmer stellt eine wesentliche Stärke der vorliegenden Arbeit dar. Die erste Baseline-Messung (T01) war ein Gewöhnungstest, der als integraler Bestandteil der Eingangsuntersuchung zu betrachten ist. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass Ausbelastungstests auf dem Laufband insbesondere für Trainingsbeginner eine anspruchsvolle koordinative Aufgabe darstellen. Hierdurch konnte sichergestellt werden, dass jeder Studienteilnehmer vor Beginn der Datenerhebung mit dem Testablauf vertraut war, wodurch Lern- oder Gewöhnungseffekte minimiert werden konnten. Des Weiteren wurden zwei Baseline-Messungen durchgeführt, um die individuellen Tagesschwankungen des Parameters VO_{2max} zu ermitteln. Dadurch wurde eine valide Erfassung der intraindividuellen Variabilität des Messparameters ermöglicht (Hecksteden, Pitsch et al., 2018). Die Verwendung eines Literaturwerts, der seinerseits Schwankungen unterliegt und somit nur begrenzt auf eine Grundgesamtheit in Bezug auf die individuelle Schwankung der VO_{2max} schließen lässt, war somit nicht erforderlich.

Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die Studiendauer von 26 Wochen als Stärke gewertet werden kann. Eine Vielzahl an Trainingsstudien wird über einen kürzeren Zeitraum durchgeführt (Gillen et al., 2016; Helgerud et al., 2007). Die Studiendauer ermöglichte die Durchführung eines 10-wöchigen Referenztrainings, welches sowohl der Vorbereitung auf die höheren Trainingsintensitäten als auch der Optimierung des methodischen Vorgehens diene. In diesem Kontext wird von Hecksteden, Faude, Meyer und Donath (2018) der Einsatz eines Referenztraining empfohlen, um die Wirksamkeit der neuen Intervention (z.B. HIIT) im Vergleich zum Referenztraining (55% HRR) zu überprüfen. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte erst nach Absolvierung des Referenztrainings (T1). Neben Alter, Geschlecht und VO_{2max} konnten zudem auch die Stratifizierungsmerkmale „Response ja/nein“ und „Ausprä-

gung der Response“ ermittelt werden. Das beschriebene Vorgehen resultierte in einer ausgeprägten homogenen Verteilung potenzieller Einflussgrößen zwischen den Gruppen, wodurch die Aussagekraft der Gruppenvergleiche erhöht wurde.

Wie bereits dargelegt, stellte die Gegenüberstellung zweier Trainingsmethoden mit differierender Intensität eine methodische Herausforderung dar. Aus diesem Grund wurde der Energieverbrauch zwischen den Trainingsinterventionen bei steigender Intensität konstant gehalten, was eine wesentliche Stärke der vorliegenden Studie darstellt. Dies wurde sowohl über die Trainingsherzfrequenz als auch über die Belastungsdauer gesteuert. Die Ergebnisse lassen somit den Schluss zu, dass die Trainingseffekte auf einer Steigerung der Intensität und nicht auf dem gesteigerten aktivitätsinduzierten Gesamtenergieverbrauch basieren.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Wirksamkeit der Intensität unter optimalen Bedingungen zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Daten mittels einer Per-Protokoll-Analyse ausgewertet, welche die Umsetzung der Laufbandtests und Trainingsprotokolle umfasste. Die Untersuchungen wurden gemäß den Ausbelastungskriterien der Richtlinien des ACSM durchgeführt (ACSM, 2017). Dadurch wurde sichergestellt, dass ausschließlich Daten einer tatsächlichen Ausbelastung in die Analyse einbezogen wurden. Berücksichtigt wurden zudem ausschließlich die Daten der Studienteilnehmer, die die Trainingsvorgaben gemäß des Studiendesigns vollständig umgesetzt hatten. Auf eine Intention-to-Treat-Analyse wurde bewusst verzichtet, um eine Verwässerung der Studienergebnisse zu verhindern. Eine solche Analyse würde die Daten von Studienteilnehmern beinhalten, die die Trainingsintervention nicht vollständig oder korrekt gemäß der Trainingsvorgaben absolviert hätten und zudem die vollständige Ausbelastung bei den Laufbandtests nicht gewährleisten. Die Ergebnisse der Belastungstests sowie die der Compliance sind den Veröffentlichungen 1 und 2 zu entnehmen.

5.4 Schlussfolgerungen und Konsequenzen für die Trainingspraxis auf Basis der Studienergebnisse

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen der Studie folgende Schlussfolgerungen ziehen: Sowohl Ausdauertraining mit moderaten als auch mit gesteigerten Trainingsintensitäten führen bei konstantem Energieverbrauch zu gesundheitspositiven Effekten. Submaximale Leistungsparameter und Marker des Tryptophan-Metabolismus passen sich unabhängig von der Trainingsintensität an ein langfristiges Ausdauertraining an. Maximale Leistungsparameter werden insbesondere durch das Ausdauertraining im hochintensiven Bereich positiv beeinflusst. Dennoch zeigen die Studienergebnisse, dass die Trainingsintensität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ausdauertrainings eine übergeordnete gewichtige Rolle spielt. In diesem Zusammenhang erweist sich HIIT als die wirksamste Trainingsmethode. HIIT reduziert zudem die individuellen Schwankungen der Anpassungseffekte und führt zu einer höheren Responder-Rate. Zudem ruft HIIT hinsichtlich der KZF homogenere Trainingsanpassungen hervor als Ausdauertraining mit moderaten Intensitäten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann festgehalten werden, dass insbesondere das HIIT ein breites Spektrum und großes Ausmaß an Anpassungseffekten zeigt. Es ist zudem zeitökonomisch und kann somit für Personen mit einem geringen Zeitbudget empfohlen werden. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass HIIT eine mit moderaten Trainingseinheiten vergleichbar hohe Compliance aufweist. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass HIIT nicht zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von Verletzungen oder anderen Beschwerden führt, dies wurde allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht systematisch erfasst. Aus diesem Grund ist der Einsatz von hochintensiven Trainingsmethoden auch für gesunde, untrainierte Personen zu empfehlen, um Trainingseffekte zu optimieren und Stagnationen in der Leistungsentwicklung zu vermeiden. Es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass die Wirksamkeit ein hohes Maß an Motivation und Toleranz gegenüber physiologischen Auslenkungen bedarf, welche bei unzureichend aktiven Personen nicht ohne Weiteres vorauszusetzen sind.

Im Folgenden werden konkrete Trainingsempfehlungen für Gesundheitssportler ohne Trainingserfahrung und vorliegende Risikofaktoren zur Steigerung der KZF für ein präventives Ausdauertraining abgeleitet. Dazu werden die Bewegungsempfehlungen der WHO (World Health Organization, 2022) mit den Studienergebnissen der vorliegenden Arbeit verknüpft. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere für Trainingsbeginner eine progressive Steigerung der Trainingsintensitäten zu empfehlen ist, um Gewöhnungseffekte sowohl auf motorischer Ebene als auch im Sinne einer Belastungstoleranz zu erzielen. Die folgenden Empfehlungen basieren auf einem wöchentlichen Belastungsumfang von maximal 150 Minuten und einer Trainingshäufigkeit von mindestens drei Trainingseinheiten pro Woche:

- Nach der initialen Trainingsphase mit moderater Intensität (z.B. 55% HRR) sollten höhere Trainingsintensitäten in das Trainingsprogramm integriert werden. Eine Fortführung des Trainings mit gleichen Belastungsvorgaben bringt weniger Effekte.
- Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass eine geringe Intensitätssteigerung (z.B. auf 70% HRR) bei konstantem Energieverbrauch zwar zu einer Stabilisierung der KZF führen kann, eine Leistungsentwicklung jedoch zunehmend unwahrscheinlicher wird. Vor diesem Hintergrund sollte in Betracht gezogen werden, Trainingsphasen mit einer Steigerung auf diese Intensität auf einen kürzeren Zeitraum zu begrenzen (z.B. auf vier Wochen).
- Im Anschluss sollten hochintensive Trainingsintensitäten integriert werden. In diesem Zusammenhang kann die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte HIIT 4x4-Methode mit einer Intensität von 95% HR_{max} eingesetzt werden, da bei einer Dauer von 8 Trainingswochen eine hohe Compliance beobachtet wurde. Denkbar ist in diesem Zusammenhang auch ein Methodenmix aus extensiven und hochintensiven Trainingsintensitäten (die Effektivität wurde in dieser Studie jedoch nicht überprüft).
- Zwischen den HIIT-Einheiten ist eine Regenerationszeit von 24 Stunden zu empfehlen, was sich in der vorliegenden Arbeit als praktikabel erwiesen hat. So zeigte die Auswertung der Trainingsdaten, dass eine Regenerationszeit von ca. 24 Stunden ausreicht, um die Trainingsleistung kontinuierlich zu reproduzieren.
- Bleiben individuelle Trainingsadaptationen an moderat-intensives Training aus, sollten mögliche Steigerungsoptionen wie Anpassungen der Trainingsdichte, des Trainingsumfangs und/oder der Trainingsintensität je nach individueller Präferenz und Toleranz herangezogen werden.

5.5 Ausblick für weiterführende Forschungen

Inwiefern lässt sich die Wirksamkeit des HIIT durch Modifikation der Belastungsnormative optimieren?

Die nachfolgenden Überlegungen beziehen sich auf die Effekte des HIIT (4x4) der dritten Trainingsintervention. Wie bereits dargelegt, zeigten sich durch diese Trainingsmethode höhere (und sicherere) Trainingseffekte. In der vorliegenden Arbeit wurden 4 Intervalle à 4 Minuten Dauer mit einer Intensität von 95% HR_{max} absolviert. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob vergleichbare oder höhere Trainingseffekte erzielt werden können, wenn die Anzahl der wöchentlichen intensiven Intervalle gleichbleibt, aber das Belastungsgefüge hinsichtlich der Trainingsdichte, unter der Prämisse, dass der Energieverbrauch konstant bleibt, verändert wird. Grundlage für diese Überlegungen bilden zwei Trainingsstudien, deren Ergebnisse Rückschlüsse auf den Einfluss der Trainingsdichte zulassen (Meyer, Auracher, Heeg, Urhausen & Kindermann, 2006; Meyer et al., 2007).

In der Studie von Meyer et al. 2007 wurde ein moderates Ausdauertraining mit vergleichbarer Intensität und einem wöchentlichen Gesamtumfang von 150 Minuten pro Woche durchgeführt, ähnlich der ersten Interventionsphase der Train-Studie. Nach 12 Trainingswochen konnte eine Steigerung der VO_{2max} um 4,7% festgestellt werden, was im Vergleich zur TRAIN-Studie (2,8%) eine graduell höhere Zunahme darstellt. Im Gegensatz zur TRAIN-Studie (3 Trainingseinheiten) wurde in dieser Studie der wöchentliche Gesamttrainingsumfang von 150 Minuten auf 5 Trainingseinheiten verteilt. Es wäre interessant zu untersuchen, ob dieses methodische Vorgehen auch auf das HIIT übertragbar ist. So könnten die Intervalle des HIIT auf mehr oder weniger Trainingstage verteilt werden, z.B. in Form von 4 Trainingseinheiten mit jeweils 3 hochintensiven Intervallen oder 2 Trainingseinheiten mit 6 Intervallen.

Eine weitere Überlegung bezieht sich auf die „Weekend-Warrior“ Studie (Meyer et al., 2006). Hier wurde festgestellt, dass dicht aufeinanderfolgende Trainingseinheiten zu hohen bzw. höheren Anpassungen führen können. Übertragen auf das HIIT könnte ein solches Vorgehen bedeuten, direkt aufeinanderfolgende Trainingstage durchzuführen.

Durch diese Modifikationen könnten die Trainingseffekte optimiert und die Trainingsempfehlungen an die individuellen zeitlichen und physiologischen Ressourcen angepasst werden, was sich positiv auf die Compliance auswirken könnte. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass HIIT mit höheren Belastungen verbunden ist und daher die Regenerationszeit möglicherweise nicht ausreicht, um die Trainingsleistung zu reproduzieren.

Lässt sich die Non-Response auf genetische Faktoren oder auf das Ausbleiben eines adäquaten Trainingsreizes zurückführen?

Bouchard et al. (1999) konnten in einer großangelegten Trainingsstudie zeigen, dass ein bestimmter Anteil an Personen keine trainingsbedingten Anpassungen hinsichtlich der VO_{2max} zeigten. Die Autoren postulierten, dass die Trainierbarkeit der VO_{2max} durch genetische Faktoren beeinflusst wird. Scharhag-Rosenberger et al. (2012) zeigten, dass Anpassungseffekte durch Ausdauertraining interindividuell mit unterschiedlichen Anpassungen einhergehen und diverse Parameter (maximale und submaximale Leistungs- sowie Gesundheitsparameter) betreffen können. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass mindestens eine Variable bei jedem Probanden eine Anpassung aufwies. In der Konsequenz wurde die These aufgestellt, dass Non-Responder durch individualisiertes Training profitieren könnten (Scharhag-Rosenberger et al., 2012). Montero und Lundby (2017) konnten daraufhin zeigen, dass sich bei den anfänglichen Non-Respondern in Folge einer Erhöhung des Trainingsumfangs auch eine Erhöhung der VO_{2max} einstellte. Daran anschließend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (Veröffentlichung 2), dass die Rate der Responder durch eine hohe Trainingsintensität positiv beeinflusst werden kann. Die Entwicklung der VO_{2max} ist gemäß diesen Ergebnissen also hauptsächlich auf eine optimale Trainingsdosis zurückzuführen, die sich aus dem Umfang und der Intensität zusammensetzt. In diesem Kontext zeigen Forschungsergebnisse, dass sich durch individualisierte Trainingsvorgaben, zum Beispiel anhand metabolischer Schwellen, Trainingsanpassungen homogenisieren lassen (Kirton, Burnley, Ramos, Weatherwax & Dalleck, 2022; Weatherwax, Nelson & Dalleck, 2024).

Die von Bouchard et al. (1999) aufgestellte These, dass die Non-Response auf genetische Faktoren zurückzuführen sei, kann durch die vorliegenden Ergebnisse nicht widerlegt werden. Dennoch legen diese Ergebnisse sowie die Ergebnisse zurückliegender Forschungsarbeiten nahe, die These zu hinterfragen, was einen weiteren Forschungsbedarf begründet.

Wie wirkt sich Training auf die Mechanismen des Alterns aus und welche Rolle spielt in diesem Zusammenhang die individuelle Trainingsresponse?

Wie bereits beschrieben, wird der Metabolit 3-HAA mit Langlebigkeit assoziiert (Dang et al., 2023). Die vorliegende Arbeit lieferte erste Hinweise darauf, dass die systemischen 3-HAA-Konzentrationen im Alter einer Abnahme unterliegen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein Ausdauertraining, unabhängig von der Trainingsintensität, den altersbedingten Rückgang wesentlich kompensieren kann. Weitere interdisziplinäre Forschung ist erforderlich, um die Mechanismen zu entschlüsseln, die einer Dysregulation des Tryptophan-Stoffwechsels während des Alterns zugrunde liegen. Zudem wäre es von Interesse zu untersuchen, ob charakteristische Modifikationen der Trp-Marker durch Ausdauertraining im Bezug zu einer

Response oder Non-Response stehen. Aufgrund der für diese Fragestellung zu geringen Gruppengröße war eine Analyse in der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Welche Potentiale hat die $V_{\max}$ als prognostischer Parameter im primärpräventiven Setting und zur Beurteilung der Trainingsresponse?

In der vorliegenden Arbeit (Veröffentlichung 2) konnte festgestellt werden, dass sich die $VO_{2\max}$ bei einigen Studienteilnehmern zwar nicht verbesserte, sie jedoch in der Lage waren, höhere Leistungen ($V_{\max}$) beim Laufbandtest zu erzielen. Auf individueller Ebene lag die Responder-Rate für die $V_{\max}$ bei 100%. Ebenso konnte auf Gruppenebene in beiden Gruppen eine signifikante Steigerung festgestellt werden, wobei das Ausmaß der Steigerung durch das hochintensive Training deutlich größer war.

Dies unterstreicht, dass die $VO_{2\max}$ lediglich einen Teilaspekt der körperlichen Fitness darstellt und nicht die tatsächlich realisierbare maximale Leistungsfähigkeit ($V_{\max}$) widerspiegelt. Folglich sollte die $VO_{2\max}$ nicht isoliert betrachtet werden, sondern es sollte auch die $V_{\max}$ als Indikator der tatsächlichen maximalen Leistungsfähigkeit berücksichtigt werden.

Insbesondere im primärpräventiven Setting scheint die $V_{\max}$ ein geeigneter Parameter zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass insbesondere die $V_{\max}$ im Vergleich zur $VO_{2\max}$ deutlich geringeren intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegt und dazu mit einem geringen apparativen Aufwand erfasst werden kann. Damit eignet sich die $V_{\max}$ besonders für Fitness- und Gesundheitseinrichtungen, um den Ausgangszustand und die Trainingsanpassungen an präventive Maßnahmen zu beurteilen.

Bislang fehlen jedoch empirische Daten, um die $V_{\max}$ als validen prognostischen Parameter, beispielsweise im Hinblick auf die Relevanz für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Morbiditätsrisiken, einzusetzen. Dies stellt einen weiteren Forschungsbedarf dar.

Wie kann HIIT als Lebensstilintervention etabliert werden?

Die Etablierung eines regelmäßigen Trainings als Lebensstil stellt ein übergeordnetes Ziel des Gesundheitssports dar. Die Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere HIIT im Rahmen eines Ausdauertrainings eine wirksame Methode darstellt, um die körperliche Fitness zu steigern und positive Effekte auf die Gesundheit zu erzielen. Daher sollte das Ziel darin bestehen, HIIT in präventive Trainingsprogramme zu integrieren. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu überprüfen, wie die Trainingsvorgaben für Gesundheitssportler nach einem achtwöchigen HIIT-Programm weiter optimiert werden können. In diesem Zusammenhang ist zu prüfen, ob weitere Modifikationen der Belastungsnormative erforderlich sind, um zusätzliche Effekte zu erzielen, wie z.B. die Verlängerung einer HIIT-Trainingsphase.

Die Integration von HIIT im Gesundheitssport wirft zudem die Frage auf, in welchem Ausmaß (Trainingsdauer und Trainingsdichte) hochintensive Trainingsmethoden für Gesundheitssportler geeignet sind. Im Rahmen individualisierter Trainingsempfehlungen erscheint eine Überprüfung der individuellen Präferenz und Toleranz sinnvoll, da die Belastung des kardiopulmonalen und neuromuskulären Systems durch Trainingsmethoden nahe der Ausbelastungsgrenze im Vergleich zu moderaten Trainingsmethoden höher ist. Dies würde dazu beitragen, die dauerhafte Reproduzierbarkeit der Trainingsleistung sicherzustellen und gleichzeitig die Trainingsbelastung zu optimieren. Ein Ansatz, um dies zu erreichen, wäre eine Verlängerung der Trainingsintervention und/oder eine Erhöhung der wöchentlichen Anzahl an Trainingseinheiten. In diese Überlegungen sollten neben gesunden und untrainierten Personen weitere Zielgruppen einbezogen werden, etwa Personen in höherem Alter (>60 Jahre), Kinder und Jugendliche sowie Personen mit vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Übergewicht, Hypercholesterinämie).

Die Etablierung von Ausdauertrainingsprogrammen als Lebensstilintervention stellt eine große Herausforderung dar. Denn eine beträchtliche Anzahl von Gesundheitssportlern beendet präventive Trainingsmaßnahmen vorzeitig (Reljic et al., 2019). Die Ursachen hierfür sind mannigfaltig und können sowohl individuelle (z.B. Mangel an Motivation oder Bewegungserfahrung) als auch umweltbedingte Ursachen (z.B. Zeitmangel) haben (Sherwood & Jeffery, 2000). Der Zeitfaktor wird in diesem Zusammenhang häufig als Hindernis für regelmäßige körperliche Aktivität genannt, (Borodulin et al., 2016), aber auch kritisch hinterfragt und als subjektive Barriere dargestellt (Ekkekakis, Vallance, Wilson & Ewing Garber, 2023). Gleichwohl scheint die Zeiteffizienz ein wesentliches Merkmal einer optimierten Trainingsplanung zu sein, um Dropouts und bestehende Einstiegshürden zu reduzieren.

Die Dropout-Quote betrug in der vorliegenden Studie 28% und wies keine gruppenspezifischen Unterschiede auf. Somit lässt sich konstatieren, dass die Compliance für das moderate sowie das hochintensive Training vergleichbar war. Auch in anderen Studien wurde eine vergleichbare Abbrecherquote bei hochintensiven Trainingsmethoden beobachtet (Reljic et al., 2019). Bei der Betrachtung ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um Trainingsstudien handelte, die durch eine intensive Trainingsbetreuung sowie einen engen Kontakt zu den Studienteilnehmern charakterisiert sind. Hierbei stellt sich die Frage, inwiefern die gewonnenen Erkenntnisse auf einen allgemeinen Kontext übertragen werden können (externe Validität). In diesem Zusammenhang ist zu klären, ob HIIT – Programme im Vergleich zu moderaten Trainingsprogrammen eine langfristige Bindung im Sinne einer Lebensstilintervention erzeugen können. Dazu wäre es von Interesse zu untersuchen, ob die Studienteilnehmer das präventive Training auch über die Studienzeit hinaus fortsetzen und ob sich möglicherweise Unterschiede zwischen den Gruppen (CON und INC) zeigen. Um zu überprüfen, inwieweit sich verschiedene Trainingsmethoden als nachhaltige Lebensstilinterventionen eignen, wäre es empfehlenswert,

groß angelegte Trainingsstudien in einem Reallife-Setting durchzuführen. Dazu eignen sich Multi-Center-Studien, bei denen ausgewiesene Fitness- und Gesundheitseinrichtungen als Multiplikatoren bei der Datenaufnahme fungieren könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Ackland, T. R., Lohman, T. G., Sundgot-Borgen, J., Maughan, R. J., Meyer, N. L., Stewart, A. D. et al. (2012). Current Status of Body Composition Assessment in Sport. Review and Position Statement on Behalf of the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition Health and Performance, Under the Auspices of the I.O.C. Medical Commission. *Sports Medicine*, 42 (3), 227–249. <https://doi.org/10.2165/11597140-000000000-00000>
2. Al Saedi, A., Chow, S., Vogrin, S., Guillemin, G. J. & Duque, G. (2022). Association Between Tryptophan Metabolites, Physical Performance, and Frailty in Older Persons. *International Journal of Tryptophan Research*, 15, 1-9. <https://doi.org/10.1177/11786469211069951>
3. Albani, D., Batelli, S., Polito, L., Prato, F., Pesaresi, M., Gajo, G. B. et al. (2009). Interleukin-6 plasma level increases with age in an Italian elderly population ("The Treviso Longeva"-Trelong-study) with a sex-specific contribution of rs1800795 polymorphism. *Age*, 31 (2), 155–162. <https://doi.org/10.1007/s11357-009-9092-5>
4. Amaro Gahete, F. J., de La O, A., Jurado-Fasoli, L., Castillo, M. J. & Gutierrez, A. (2017). Fitness Assessment as an Anti-Aging Marker: A Narrative Review. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*, 6 (6). <https://doi.org/10.4172/2167-7182.1000455>
5. American College of Sports Medicine. (2005). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. (7. Aufl.). Philadelphia: Williams & Wilkins.
6. American College of Sports Medicine. (2017). *ACSM's guidelines for Exercise Testing and Prescription* (10. Aufl.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
7. American College of Sports Medicine. (2020). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (11. Aufl.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
8. Antunes, B. M., Campos, E. Z., Dos Santos, R. V. T., Rosa-Neto, J. C., Franchini, E., Bishop, N. C. et al. (2018). Anti-inflammatory response to acute exercise is related with intensity and physical fitness. *Journal of Cellular Biochemistry* (4), 1–10. <https://doi.org/10.1002/jcb.27810>
9. Antwi, J., Appiah, B., Oluwakuse, B. & Abu, B. A. Z. (2021). The Nutrition-COVID-19 Interplay: a Review. *Current Nutrition Reports*, 10 (4), 364–374. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00380-2>
10. Ardavani, A., Aziz, H., Phillips, B. E., Doleman, B., Ramzan, I., Mozaffar, B. et al. (2021). Indicators of response to exercise training: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 11 (7), e044676. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044676>
11. Atakan, M. M., Guzel, Y., Shrestha, N., Kosar, S. N., Grgic, J., Astorino, T. A. et al. (2022). Effects of high-intensity interval training (HIIT) and sprint interval training (SIT) on fat oxidation during exercise: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 56 (17), 988–996. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-105181>
12. Auracher, M. (2007). *Die Effektivität präventiver Ausdauertrainingsprogramme: Eine kontrollierte Längsschnittstudie zur Problematik der "Weekend Warrior" und der Intensitätswahl*. Dissertation. Universität des Saarlandes, Saarbrücken.
13. Aus der Fünter, K., Faude, O., Skorski, S. & Meyer, T. (2013). Sportmedizin. In A. Güllich & M. Krüger (Hrsg.), *Sport* (S. 172–210). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
14. Badawy, A. A.-B. (2017). Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, 10, 1-20. <https://doi.org/10.1177/1178646917691938>
15. Barnes, K. R. & Kilding, A. E. (2015). Running economy: measurement, norms, and determining factors. *Sports Medicine - Open*, 1 (1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40798-015-0007-y>

16. Bassett, D. R. & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32 (1), 70–84.
17. Batacan, R. B., Duncan, M. J., Dalbo, V. J., Tucker, P. S. & Fenning, A. S. (2017). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *British Journal of Sports Medicine*, 51 (6), 494–503. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841>
18. Billat, L. V. (2001). Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. *Sports Medicine*, 31 (1), 13–31. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131010-00002>
19. Bishop, D. J., Botella, J., Genders, A. J., Lee, M. J.-C., Saner, N. J., Kuang, J. et al. (2019). High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions. *Physiology*, 34 (1), 56–70. <https://doi.org/10.1152/physiol.00038.2018>
20. Blair, S. N., Cheng, Y. & Holder, J. S. (2001). Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33 (6), 379–399. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00007>
21. Blair, S. N., Kohl, H. W., Paffenbarger, R. S., Clark, D. G., Cooper, K. H. & Gibbons, L. W. (1989). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*, 262 (17), 2395–2401.
22. Bonafiglia, J. T., Brennan, A. M., Ross, R. & Gurd, B. J. (2019). An appraisal of the SDIR as an estimate of true individual differences in training responsiveness in parallel-arm exercise randomized controlled trials. *Physiological Reports*, 7 (14), e14163. <https://doi.org/10.14814/phy2.14163>
23. Bonafiglia, J. T., Preobrazenski, N., Islam, H., Walsh, J. J., Ross, R., Johannsen, N. M. et al. (2021). Exploring Differences in Cardiorespiratory Fitness Response Rates Across Varying Doses of Exercise Training: A Retrospective Analysis of Eight Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*, 51 (8), 1785–1797. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01442-9>
24. Bonet, J. B., Magalhães, J., Viscor, G., Pagès, T., Ventura, J. L., Torrella, J. R. et al. (2020). Inter-Individual Different Responses to Continuous and Interval Training in Recreational Middle-Aged Women Runners. *Frontiers in Physiology*, 11, 579835. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.579835>
25. Böning, D. (2011). „Wenn der Muskel exzentrisch wird ... “ – Energierückgewinnung des Muskels beim Bremsen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* (3), 55–56.
26. Borodulin, K., Sipilä, N., Rahkonen, O., Leino-Arjas, P., Kestilä, L., Jousilahti, P. et al. (2016). Socio-demographic and behavioral variation in barriers to leisure-time physical activity. *Scandinavian Journal of Public Health*, 44 (1), 62–69. <https://doi.org/10.1177/1403494815604080>
27. Bossi, A. H., Cole, D., Passfield, L. & Hopker, J. (2023). Conventional methods to prescribe exercise intensity are ineffective for exhaustive interval training. *European Journal of Applied Physiology*, 123 (8), 1655–1670. <https://doi.org/10.1007/s00421-023-05176-6>
28. Bouchard, C., An, P., Rice, T., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Gagnon, J. et al. (1999). Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology*, 87 (3), 1003–1008. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.3.1003>
29. Bouchard, C. & Rankinen, T. (2001). Individual differences in response to regular physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33 (6 Suppl), 446–451. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00013>

30. Bouchard, C., Sarzynski, M. A., Rice, T. K., Kraus, W. E., Church, T. S., Sung, Y. J. et al. (2011). Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *Journal of Applied Physiology*, 110 (5), 1160–1170. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00973.2010>
31. Buchheit, M. & Laursen, P. B. (2013). High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports Medicine*, 43 (5), 313–338. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0029-x>
32. Cabral-Santos, C., Lima Junior, E. A. de, Da Fernandes, I. M. C., Pinto, R. Z., Rosa-Neto, J. C., Bishop, N. C. et al. (2019). Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. *Journal of Cellular Physiology*, 234 (7), 9956–9965. <https://doi.org/10.1002/jcp.27920>
33. Candore, G., Caruso, C. & Colonna-Romano, G. (2010). Inflammation, genetic background and longevity. *Biogerontology*, 11 (5), 565–573. <https://doi.org/10.1007/s10522-010-9286-3>
34. Caputo, E. L. & Reichert, F. F. (2020). Studies of Physical Activity and COVID-19 During the Pandemic: A Scoping Review. *Journal of Physical Activity & Health*, 17 (12), 1275–1284. <https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0406>
35. Cervantes-Sanabria, J. & Hernández-Elizondo, J. (2017). Effect of High-Intensity and Concurrent Training in Body Composition in Costa Rican Overweight and Obese Women. *Archives of Sports Medicine*, 1 (2), 65–74.
36. Cervenka, I., Agudelo, L. Z. & Ruas, J. L. (2017). Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*, 357 (369), 1–8. <https://doi.org/10.1126/science.aaf9794>
37. Chin, E. C., Yu, A. P., Lai, C. W., Fong, D. Y., Chan, D. K., Wong, S. H. et al. (2020). Low-Frequency HIIT Improves Body Composition and Aerobic Capacity in Overweight Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52 (1), 56–66. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002097>
38. Chmelo, E. A., Crotts, C. I., Newman, J. C., Brinkley, T. E., Lyles, M. F., Leng, X. et al. (2015). Heterogeneity of physical function responses to exercise training in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63 (3), 462–469. <https://doi.org/10.1111/jgs.13322>
39. Church, T. S., Earnest, C. P., Skinner, J. S. & Blair, S. N. (2007). Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 297 (19), 2081–2091. <https://doi.org/10.1001/jama.297.19.2081>
40. Clausen, J. S. R., Marott, J. L., Holtermann, A., Gyntelberg, F. & Jensen, M. T. (2018). Midlife Cardiorespiratory Fitness and the Long-Term Risk of Mortality: 46 Years of Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 72 (9), 987–995. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.045>
41. Coates, A. M., Joyner, M. J., Little, J. P., Jones, A. M. & Gibala, M. J. (2023). A Perspective on High-Intensity Interval Training for Performance and Health. *Sports Medicine*, 53 (Suppl 1), 85–96. <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01938-6>
42. Cohen, J. (2013). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hoboken, NJ: Taylor & Francis.
43. Cornelissen, V. A., Verheyden, B., Aubert, A. E. & Fagard, R. H. (2010). Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. *Journal of Human Hypertension*, 24 (3), 175–182. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.51>

44. Cornelissen, V. A. & Fagard, R. H. (2005). Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 46 (4), 667–675.
45. Costa, E. C., Hay, J. L., Kehler, D. S., Boreskie, K. F., Arora, R. C., Umpierre, D. et al. (2018). Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Medicine*, 48 (9), 2127–2142.
46. Coyle, E. F. (1995). Integration of the Physiological Factors Determining Endurance Performance Ability. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, 23 (1), 25–64. <https://doi.org/10.1249/00003677-199500230-00004>
47. Dang, H., Castro-Portuguez, R., Espejo, L., Backer, G., Freitas, S., Spence, E. et al. (2023). On the benefits of the tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid in *Caenorhabditis elegans* and mouse aging. *Nature Communications*, 14 (1), 8338. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43527-1>
48. DeFina, L. F., Haskell, W. L., Willis, B. L., Barlow, C. E., Finley, C. E., Levine, B. D. et al. (2015). Physical activity versus cardiorespiratory fitness: two (partly) distinct components of cardiovascular health? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57 (4), 324–329.
49. Deschasaux-Tanguy, M., Druetne-Pecollo, N., Esseddik, Y., Edelenyi, F. S. de, Allès, B., Andreeva, V. A. et al. (2021). Diet and physical activity during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown (March-May 2020): results from the French NutriNet-Santé cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113 (4), 924–938. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa336>
50. Egger, F., Meyer, T. & Hecksteden, A. (2016). Interindividual Variation in the Relationship of Different Intensity Markers-A Challenge for Targeted Training Prescriptions. *PloS one*, 11 (10), e0165010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165010>
51. Eisenhut, A. & Zintl, F. (2013). *Ausdauertraining. Grundlagen, Methoden, Trainingssteuerung* (Sportwissen, 8. Aufl.). München: BLV.
52. Ekelund, U., Brown, W. J., Steene-Johannessen, J., Fagerland, M. W., Owen, N., Powell, K. E. et al. (2019). Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *British Journal of Sports Medicine*, 53 (14), 886–894. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098963>
53. Ekkekakis, P., Vallance, J., Wilson, P. M. & Ewing Garber, C. (2023). Extraordinary claims in the literature on high-intensity interval training (HIIT): III. Critical analysis of four foundational arguments from an interdisciplinary lens. *Psychology of Sport and Exercise*, 66, 102399. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2023.102399>
54. Enko, D., Zelzer, S., Wenninger, J., Holasek, S., Schnedl, W. J., Baranyi, A. et al. (2020). Interleukin-6 is associated with tryptophan metabolism and signs of depression in individuals with carbohydrate malabsorption. *EXCLI Journal*, 19, 1414–1422. <https://doi.org/10.17179/excli2020-2940>
55. Ezzatvar, Y., Izquierdo, M., Núñez, J., Calatayud, J., Ramírez-Vélez, R. & García-Hermoso, A. (2021). Cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*, 10 (6), 609–619. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.06.004>
56. Fadillioglu, C., Möhler, F., Reuter, M. & Stein, T. (2022). Changes in Key Biomechanical Parameters according to the Expertise Level in Runners at Different Running Speeds. *Bioengineering*, 9 (11), 616. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9110616>

57. Fathi, M., Vakili, K., Yaghoobpoor, S., Tavasol, A., Jazi, K., Mohamadkhani, A. et al. (2022). Dynamic changes in kynurenine pathway metabolites in multiple sclerosis: A systematic review. *Frontiers in Immunology*, 13, 1013784. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1013784>
58. Faude, O. & Donath, L. (2019). Ausdauer und Ausdauertraining im Sport. In A. Güllich & M. Krüger (Hrsg.), *Bewegung, Training, Leistung und Gesundheit* (S. 1–16). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-53386-4_47-1
59. Feng, Y., Di Ye, Wang, Z., Pan, H., Lu, X., Wang, M. et al. (2022). The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 818890. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.818890>
60. Ferrauti, A. (Hrsg.). (2020). *Trainingswissenschaft für die Sportpraxis. Lehrbuch für Studium, Ausbildung und Unterricht im Sport*. Berlin: Springer Spektrum.
61. Fisher, G., Brown, A. W., Bohan Brown, M. M., Alcorn, A., Noles, C., Winwood, L., Resuehr, H. et al. (2015). High Intensity Interval- vs Moderate Intensity- Training for Improving Cardiometabolic Health in Overweight or Obese Males: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*, 10 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138853>
62. Fletcher, J. R., Esau, S. P. & Macintosh, B. R. (2009). Economy of running: beyond the measurement of oxygen uptake. *Journal of Applied Physiology*, 107 (6), 1918–1922. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00307.2009>
63. Friedmann-Bette, B. (2011). Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 62 (1), 10–15.
64. Garatachea, N., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Santos-Lozano, A., Fiuza-Luces, C., Morán, M. et al. (2015). Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation research*, 18 (1), 57–89. <https://doi.org/10.1089/rej.2014.1623>
65. Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., LaMonte, M. J., Lee, I.-M. et al. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43 (7), 1334–1359.
66. Garcia, L., Pearce, M., Abbas, A., Mok, A., Strain, T., Ali, S. et al. (2023). Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *British Journal of Sports Medicine*, 57 (15), 979–989. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105669>
67. Gerosa-Neto, J., Monteiro, P. A., Inoue, D. S., Antunes, B. M., Batatinha, H., Dorneles, G. P. et al. (2020). High- and moderate-intensity training modify LPS-induced ex-vivo interleukin-10 production in obese men in response to an acute exercise bout. *Cytokine*, 136, 155249. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155249>
68. Gillen, J. B. & Gibala, M. J. (2014). Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39 (3), 409–412. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0187>
69. Gillen, J. B., Martin, B. J., MacInnis, M. J., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A. & Gibala, M. J. (2016). Twelve Weeks of Sprint Interval Training Improves Indices of Cardiometabolic Health Similar to Traditional Endurance Training despite a Five-Fold Lower Exercise Volume and Time Commitment. *PloS one*, 11 (4), e0154075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154075>
70. Heck, H., Bartmus, U. & Grabow, V. (2022). *Laktat*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-59835-1>
71. Hecksteden, A., Faude, O., Meyer, T. & Donath, L. (2018). How to Construct, Conduct and Analyze an Exercise Training Study? *Frontiers in Physiology*, 9, 1007. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01007>

72. Hecksteden, A., Kraushaar, J., Scharhag-Rosenberger, F., Theisen, D., Senn, S. & Meyer, T. (2015). Individual response to exercise training - a statistical perspective. *Journal of Applied Physiology*, 118 (12), 1450–1459. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00714.2014>
73. Hecksteden, A., Pitsch, W., Rosenberger, F. & Meyer, T. (2018). Repeated testing for the assessment of individual response to exercise training. *Journal of Applied Physiology*, 124 (6), 1567–1579. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00896.2017>
74. Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M. et al. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39 (4), 665–671. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180304570>
75. Hjelmæsæth, J. & Sjöberg, A. (2022). Human body weight, nutrients, and foods: a scoping review. *Food & Nutrition Research*, 66, 8814. <https://doi.org/10.29219/fnr.v66.8814>
76. Hojman, P., Brolin, C., Nørgaard-Christensen, N., Dethlefsen, C., Lauenborg, B., Køllner Olsen, C. et al. (2019). IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and metabolism*, 316 (5), E940-E947. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00414.2018>
77. Hopkins, W. G. (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Medicine*, 30 (1), 1–15. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030010-00001>
78. Hottenrott, K. & Neuman, G. (2008). *Methodik des Ausdauertrainings*. Schorndorf: Hofmann.
79. Ito, S. (2019). High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases - The key to an efficient exercise protocol. *World Journal of Cardiology*, 11 (7), 171–188. <https://doi.org/10.4330/wjc.v11.i7.171>
80. Jacques, M., Landen, S., Romero, J. A., Yan, X., Hiam, D., Jones, P. et al. (2022). Implementation of multiple statistical methods to estimate variability and individual response to training. *European Journal of Sport Science*, 23 (4), 588–598. <https://doi.org/10.1080/17461391.2022.2048894>
81. Jelleyman, C., Yates, T., O'Donovan, G., Gray, L. J., King, J. A., Khunti, K. et al. (2015). The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16 (11), 942–961. <https://doi.org/10.1111/obr.12317>
82. Jeukendrup, A. E. & Wallis, G. A. (2005). Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *International Journal of Sports Medicine*, 26 (Suppl 1), S28-S37. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830512>
83. Ji, H., Gulati, M., Huang, T. Y., Kwan, A. C., Ouyang, D., Ebinger, J. E. et al. (2024). Sex Differences in Association of Physical Activity With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 83 (8), 783–793. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.019>
84. Joisten, N., Kummerhoff, F., Koliāmitra, C., Schenk, A., Walzik, D., Hardt, L. et al. (2020). Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exercise Immunology Review*, 26, 24–42.
85. Joisten, N., Reuter, M., Rosenberger, F., Venhorst, A., Kupjetz, M., Walzik, D. et al. (2025). Exercise training restores longevity-associated tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid levels in middle-aged adults. *Acta Physiologica*, 241 (5), e70041. <https://doi.org/10.1111/apha.70041>
86. Jones, A. M. & Carter, H. (2000). The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Medicine*, 29 (6), 373–386. <https://doi.org/10.2165/00007256-200029060-00001>
87. Kanova, M. & Kohout, P. (2021). Tryptophan: A Unique Role in the Critically Ill. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (21), 11714. <https://doi.org/10.3390/ijms222111714>

88. Karvonen, J. & Vuorimaa, T. (1988). Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Medicine*, 5 (5), 303–311. <https://doi.org/10.2165/00007256-198805050-00002>
89. Keating, S. E., Johnson, N. A., Mielke, G. I. & Coombes, J. S. (2017). A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obesity Reviews*, 18 (8), 943–964. <https://doi.org/10.1111/obr.12536>
90. Kemmler, W., Scharf, M., Lell, M., Petrasek, C. & Stengel, S. von. (2014). High versus Moderate Intensity Running Exercise to Impact Cardiometabolic Risk Factors: The Randomized Controlled RUSH-Study. *BioMed Research International*, 2014, 843095. <https://doi.org/10.1155/2014/843095>
91. Khan, H., Kunutsor, S., Rauramaa, R., Savonen, K., Kalogeropoulos, A. P., Georgiopolou, V. V. et al. (2014). Cardiorespiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study. *European Journal of Heart Failure*, 16 (2), 180–188. <https://doi.org/10.1111/nejhf.37>
92. Kirton, M. J., Burnley, M. T., Ramos, J. S., Weatherwax, R. & Dalleck, L. C. (2022). The Effects of Standardised versus Individualised Aerobic Exercise Prescription on Fitness-Fatness Index in Sedentary Adults: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Sports Science and Medicine*, 21 (3), 347–355. <https://doi.org/10.52082/jssm.2022.347>
93. Knaier, R., Infanger, D., Niemeyer, M., Cajochen, C. & Schmidt-Trucksäss, A. (2019). In Athletes, the Diurnal Variations in Maximum Oxygen Uptake Are More Than Twice as Large as the Day-to-Day Variations. *Frontiers in Physiology*, 10, 219. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00219>
94. Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M. et al. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301 (19), 2024–2035. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>
95. Kupjetz, M., Langeskov-Christensen, M., Riemenschneider, M., Inerle, S., Ligges, U., Gammelke, T. et al. (2025). Persons with multiple sclerosis reveal distinct kynurenine pathway metabolite patterns: a multinational cross-sectional study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* (Epub ahead of print; Accepted on Jun 18, 2025).
96. Larsen, S., Danielsen, J. H., Søndergård, S. D., Sogaard, D., Vigelsoe, A., Dybbøe, R. et al. (2015). The effect of high-intensity training on mitochondrial fat oxidation in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25 (1), e59–69. <https://doi.org/10.1111/sms.12252>
97. Laukkanen, J. A., Isiozor, N. M. & Kunutsor, S. K. (2022). Objectively Assessed Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality Risk: An Updated Meta-analysis of 37 Cohort Studies Involving 2,258,029 Participants. *Mayo Clinic Proceedings*, 97 (6), 1054–1073. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.029>
98. Laursen, P. & Buchheit, M. (Hrsg.). (2019). *Science and Application of High-Intensity Interval Training*. Champaign: Human Kinetics.
99. Laursen, P. B. & Jenkins, D. G. (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Medicine*, 32 (1), 53–73. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232010-00003>
100. Lin, W., Song, H., Shen, J., Wang, J., Yang, Y., Yang, Y. et al. (2023). Functional role of skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism. *Frontiers in Physiology*, 14, 1110926. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1110926>
101. Lundby, C., Montero, D. & Joyner, M. (2017). Biology of VO2 max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiologica*, 220 (2), 218–228. <https://doi.org/10.1111/apha.12827>

102. Lunt, H., Draper, N., Marshall, H. C., Logan, F. J., Hamlin, M. J., Shearman, J. P. et al. (2014). High intensity interval training in a real world setting: a randomized controlled feasibility study in overweight inactive adults, measuring change in maximal oxygen uptake. *PloS one*, 9 (1), e83256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083256>
103. MacDonald, C., Bennekou, M., Midtgaard, J., Langberg, H. & Lieberman, D. (2024). Why exercise may never be effective medicine: an evolutionary perspective on the efficacy versus effectiveness of exercise in treating type 2 diabetes. *British Journal of Sports Medicine*, 59 (2), 118–125. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108396>
104. Maillard, F., Pereira, B. & Boisseau, N. (2018). Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 48 (2), 269–288. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0807-y>
105. Małkowska, P. & Sawczuk, M. (2023). Cytokines as Biomarkers for Evaluating Physical Exercise in Trained and Non-Trained Individuals: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (13), 11156. <https://doi.org/10.3390/ijms241311156>
106. Martinez-Ferran, M., La Guía-Galipienso, F. de, Sanchis-Gomar, F. & Pareja-Galeano, H. (2020). Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients*, 12 (6), 1549. <https://doi.org/10.3390/nu12061549>
107. Maturana, F. M., Schellhorn, P., Erz, G., Burgstahler, C., Widmann, M., Munz, B. et al. (2021). Individual cardiovascular responsiveness to work-matched exercise within the moderate- and severe-intensity domains. *European Journal of Applied Physiology*, 121 (7), 2039–2059. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04676-7>
108. Meyer, T., Auracher, M., Heeg, K., Urhausen, A. & Kindermann, W. (2007). Effectiveness of low-intensity endurance training. *International Journal of Sports Medicine*, 28 (1), 33–39. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924037>
109. Meyer, T., Gabriel, H. H. & Kindermann, W. (1999). Is determination of exercise intensities as percentages of VO₂max or HRmax adequate? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 31 (9), 1342–1345. <https://doi.org/10.1097/00005768-199909000-00017>
110. Meyer, T., Scharhag, J. & Kindermann, W. (2005). Peak oxygen uptake. Myth and truth about an internationally accepted reference value. *Zeitschrift für Kardiologie*, 94 (4), 255–264. <https://doi.org/10.1007/s00392-005-0207-4>
111. Meyer, T., Auracher, M., Heeg, K., Urhausen, A. & Kindermann, W. (2006). Does cumulating endurance training at the weekends impair training effectiveness? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 13 (4), 578–584. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000198921.34814.4d>
112. Meyer, T., Gorge, G., Schwaab, B., Hildebrandt, K., Walldorf, J., Schäfer, C. et al. (2005). An alternative approach for exercise prescription and efficacy testing in patients with chronic heart failure: a randomized controlled training study. *American Heart Journal*, 149 (5), e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.12.006>
113. Meyer, T. & Kindermann, W. (1999). Die maximale Sauerstoffaufnahme. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50 (9), 285–286.
114. Milanović, Z., Sporiš, G. & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Medicine*, 45 (10), 1469–1481. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0365-0>
115. Moldoveanu, A., Shephard, R. & Shek, P. (2001). The Cytokine Response to Physical Activity and Training, 31 (2), 115–144. Verfügbar unter https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7101891/pdf/40279_2012_Article_31020115.pdf

116. Monteiro-Junior, R. S., Tarso Maciel-Pinheiro, P. de, Da Matta Mello Portugal, E., Da Silva Figueiredo, L. F., Terra, R., Carneiro, L. S. F. et al. (2018). Effect of Exercise on Inflammatory Profile of Older Persons: Systematic Review and Meta-Analyses. *Journal of Physical Activity & Health*, 15 (1), 64–71. <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0735>
117. Montero, D. & Lundby, C. (2017). Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training. *The Journal of Physiology*, 595 (11), 3377–3387. <https://doi.org/10.1113/JP273480>
118. Myers, J., McAuley, P., Lavie, C. J., Despres, J.-P., Arena, R. & Kokkinos, P. (2015). Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57 (4), 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.09.011>
119. Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S. & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England Journal of Medicine*, 346 (11), 793–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
120. Ni, S.-H., Sun, S.-N., Huang, Z.-Y., Huang, Y.-S., Li, H., Wang, J.-J. et al. (2019). The pleiotropic association between IL-10 levels and CVD prognosis: Evidence from a meta-analysis. *Cytokine*, 119, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.02.017>
121. Nybo, L., Sundstrup, E., Jakobsen, M. D., Mohr, M., Hornstrup, T., Simonsen, L. et al. (2010). High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42 (10), 1951–1958. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d99203>
122. Oppenheim, J. J. (2001). Cytokines: Past, present, and future. *International Journal of Hematology*, 74 (1), 3–8. <https://doi.org/10.1007/bf02982543>
123. Pandey, A., Swift, D. L., McGuire, D. K., Ayers, C. R., Neeland, I. J., Blair, S. N. et al. (2015). Metabolic Effects of Exercise Training Among Fitness-Nonresponsive Patients With Type 2 Diabetes: The HART-D Study. *Diabetes Care*, 38 (8), 1494–1501. <https://doi.org/10.2337/dc14-2378>
124. Parízková, J. & Bůžková, P. (1971). Relationship between skinfold thickness measured by Harpenden caliper and densitometric analysis of total body fat in men. *Human Biology*, 43 (1), 16–21.
125. Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88 (4), 1379–1406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
126. Plitman, E., Iwata, Y., Caravaggio, F., Nakajima, S., Chung, J. K., Gerretsen, P. et al. (2017). Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 43 (4), 764–777. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw221>
127. Poole, D. C., Wilkerson, D. P. & Jones, A. M. (2008). Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *European Journal of Applied Physiology*, 102 (4), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0596-3>
128. Poon, E. T.-C., Wongpipit, W., Ho, R. S.-T. & Wong, S. H.-S. (2021). Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 39 (17), 1996–2005. <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1912453>
129. Poon, E. T.-C., Wongpipit, W., Li, H.-Y., Wong, S. H.-S., Siu, P. M., Kong, A. P.-S. et al. (2024). High-intensity interval training for cardiometabolic health in adults with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 58 (21), 1267–1284. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108481>

130. Proschinger, S. & Zimmer, P. (2020). Multiple Sklerose: Immunbiologischer Einfluss von Sport. *Deutsches Ärzteblatt*, 117 (24), 27–28. <https://doi.org/10.3238/Pers-Neuro.2020.07.08.05>
131. Raghuveer, G., Hartz, J., Lubans, D. R., Takken, T., Wiltz, J. L., Mietus-Snyder, M. et al. (2020). Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142 (7), e101-e118. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000866>
132. Rahim, S. S., Khan, N., Boddupalli, C. S., Hasnain, S. E. & Mukhopadhyay, S. (2005). Interleukin-10 (IL-10) mediated suppression of IL-12 production in RAW 264.7 cells also involves c-rel transcription factor. *Immunology*, 114 (3), 313–321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02107.x>
133. Raleigh, J. P., Giles, M. D., Scribbans, T. D., Edgett, B. A., Sawula, L. J., Bonafiglia, J. T. et al. (2016). The impact of work-matched interval training on $\dot{V}O_{2peak}$ and $\dot{V}O_2$ kinetics: diminishing returns with increasing intensity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41 (7), 706–713. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0614>
134. Ramos-Campo, D. J., Andreu-Caravaca, L., Carrasco-Poyatos, M., Benito, P. J. & Rubio-Arias, J. Á. (2022). Effects of Circuit Resistance Training on Body Composition, Strength, and Cardiorespiratory Fitness in Middle-Aged and Older Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Aging and Physical Activity*, 30 (4), 725–738. <https://doi.org/10.1123/japa.2021-0204>
135. Reljic, D., Lampe, D., Wolf, F., Zopf, Y., Herrmann, H. J. & Fischer, J. (2019). Prevalence and predictors of dropout from high-intensity interval training in sedentary individuals: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 29 (9), 1288–1304. <https://doi.org/10.1111/sms.13452>
136. Reuter, M., Rosenberger, F., Barz, A., Venhorst, A., Blanz, L., Hecksteden, A. et al. (2023). Does Higher Intensity Increase the Rate of Responders to Endurance Training When Total Energy Expenditure Remains Constant? A Randomized Controlled Trial. *Sports Medicine - Open*, 9 (1), 35. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00579-3>
137. Reuter, M., Rosenberger, F., Barz, A., Venhorst, A., Blanz, L., Röcker, K. et al. (2023). Einfluss von energieäquivalentem Ausdauertraining mit moderater und gesteigerter Intensität auf die kardiorespiratorische Fitness. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 74, 85–156.
138. Reuter, M., Rosenberger, F., Barz, A., Venhorst, A., Blanz, L., Roecker, K. et al. (2024). Effects on cardiorespiratory fitness of moderate-intensity training vs. energy-matched training with increasing intensity. *Frontiers in Sports and Active Living*, 5. <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1298877>
139. Richard, D. M., Dawes, M. A., Mathias, C. W., Acheson, A., Hill-Kapturczak, N. & Dougherty, D. M. (2009). L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *International Journal of Tryptophan Research*, 2, 45–60. <https://doi.org/10.4137/ijtr.s2129>
140. Richter, A., Schienkiwitz, A., Starker, A., Krug, S., Domanska, O., Kuhnert, R. et al. (2021). Gesundheitsfördernde Verhaltensweisen bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring*, 6 (3), 28–48. <https://doi.org/10.25646/8460>
141. Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G. & Magal, M. (Eds.). (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription* (10th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer.
142. Rose, G. L., Skinner, T. L., Mielke, G. I. & Schaumberg, M. A. (2021). The effect of exercise intensity on chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 24 (4), 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2020.10.004>

143. Ross, R., Goodpaster, B. H., Koch, L. G., Sarzynski, M. A., Kohrt, W. M., Johannsen, N. M. et al. (2019). Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. *British Journal of Sports Medicine*, 53 (18), 1141–1153. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100328>
144. Ross, R., Lannoy, L. de & Stotz, P. J. (2015). Separate Effects of Intensity and Amount of Exercise on Interindividual Cardiorespiratory Fitness Response. *Mayo Clinic Proceedings*, 90 (11), 1506–1514. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.024>
145. Ruegsegger, G. N. & Booth, F. W. (2018). Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8 (7), a029694. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029694>
146. Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K. et al. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine & growth factor reviews*, 21 (5), 331–344. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.09.002>
147. Saunders, P. U., Pyne, D. B., Telford, R. D. & Hawley, J. A. (2004). Factors affecting running economy in trained distance runners. *Sports Medicine*, 34 (7), 465–485. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434070-00005>
148. Scharhag-Rosenberger, F., Walitzek, S., Kindermann, W. & Meyer, T. (2012). Differences in adaptations to 1 year of aerobic endurance training: individual patterns of nonresponse. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 22 (1), 113–118. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01139.x>
149. Scharhag-Rosenberger, F., Meyer, T., Walitzek, S. & Kindermann, W. (2009). Time course of changes in endurance capacity: a 1-yr training study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41 (5), 1130–1137. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181935a11>
150. Scharhag-Rosenberger, F. & Schommer, K. (2013). Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. *German Journal of Sports Medicine*, 64 (12), 362–366. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2013.105>
151. Schaun, G. Z., Pinto, S. S., Silva, M. R., Dolinski, D. B. & Alberton, C. L. (2018). Whole-Body High-Intensity Interval Training Induce Similar Cardiorespiratory Adaptations Compared With Traditional High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Healthy Men. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 32 (10), 2730–2742. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002594>
152. Seiler, S. (2010). What is best practice for training intensity and duration distribution in endurance athletes? *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 5 (3), 276–291. <https://doi.org/10.1123/ijsp.5.3.276>
153. Sherwood, N. E. & Jeffery, R. W. (2000). The behavioral determinants of exercise: implications for physical activity interventions. *Annual Review of Nutrition*, 20, 21–44. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.21>
154. Sisson, S. B., Katzmarzyk, P. T., Earnest, C. P., Bouchard, C., Blair, S. N. & Church, T. S. (2009). Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41 (3), 539–545. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181896c4e>
155. Smart, N. A., Downes, D., van der Touw, T., Hada, S., Dieberg, G., Pearson, M. J. et al. (2025). The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine*, 55 (1), 67–78. <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02115-z>
156. Sogaard, D., Lund, M. T., Scheuer, C. M., Dehlbaek, M. S., Dideriksen, S. G., Abildskov, C. V. et al. (2018). High-intensity interval training improves insulin sensitivity in older individuals. *Acta Physiologica*, 222 (4), e13009. <https://doi.org/10.1111/apha.13009>
157. Sperlich, B., Engel, F. A. & Zinner, C. (2015). Trainingsinterventionen zur Modifikation der Laufökonomie im Mittel- und Langstreckenlauf. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 66 (9), 229–234. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2015.192>

158. Statistisches Bundesamt. (2024). *Verteilung der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2023*. Verfügbar unter <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/240/umfrage/verteilung-der-sterbefaelle-nach-todesursachen/>
159. Stensvold, D., Viken, H., Steinshamn, S. L., Dalen, H., Støylen, A., Loennechen, J. P. et al. (2020). Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults-the Generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3485. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3485>
160. Stockwell, S., Trott, M., Tully, M., Shin, J., Barnett, Y., Butler, L. et al. (2021). Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport — Exercise Medicine*, 7 (1), e000960. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2020-000960>
161. Strain, T., Flaxman, S., Guthold, R., Semenova, E., Cowan, M., Riley, L. M. et al. (2024). National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population-based surveys with 5·7 million participants. *The Lancet. Global Health*, 12 (8), e1232-e1243. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00150-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00150-5)
162. Thiel, A., Sudeck, G., Gropper, H., Maturana, F. M., Schubert, T., Srismith, D. et al. (2020). The iReAct study - A biopsychosocial analysis of the individual response to physical activity. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 17, 100508. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100508>
163. Türk, Y., Theel, W., Kasteleyn, M. J., Franssen, F. M., Hiemstra, P. S., Rudolphus, A. et al. (2017). High intensity training in obesity: a Meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 3 (3), 258–271.
164. Van Baak, M. A., Pramono, A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Busetto, L. et al. (2021). Effect of different types of regular exercise on physical fitness in adults with overweight or obesity: Systematic review and meta-analyses. *Obesity Reviews*, 22 (54), e13239. <https://doi.org/10.1111/obr.13239>
165. Van Laren, A., Drießen, M., Rasa, S., Massar, K. & Hoor, G. A. ten. (2023). Nutritional changes during the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review on the impact of psychological factors. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 74 (2), 124–187. <https://doi.org/10.1080/09637486.2023.2180613>
166. Veerman, L., Tarp, J., Wijaya, R., Wanjau, M. N., Möller, H., Haigh, F. et al. (2025). Physical activity and life expectancy: a life-table analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 59 (5), 333–338. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108125>
167. Vock, R., Hoppeler, H., Claassen, H., Wu, D. X., Billeter, R., Weber, J. M. et al. (1996). Design of the oxygen and substrate pathways. VI. structural basis of intracellular substrate supply to mitochondria in muscle cells. *The Journal of Experimental Biology*, 199 (8), 1689–1697. <https://doi.org/10.1242/jeb.199.8.1689>
168. Weatherwax, R. M., Harris, N. K., Kilding, A. E. & Dalleck, L. C. (2019). Incidence of V̇O₂max Responders to Personalized versus Standardized Exercise Prescription. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51 (4), 681–691. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001842>
169. Weatherwax, R. M., Nelson, M. C. & Dalleck, L. C. (2024). The Impact of Personalized versus Standardized Cardiorespiratory and Muscular Training on Health-Related Outcomes and Rate of Responders. *Journal of Sports Science & Medicine*, 23 (1), 209–218. <https://doi.org/10.52082/jssm.2024.209>
170. Weeldreyer, N. R., Guzman, J. C. de, Paterson, C., Allen, J. D., Gaesser, G. A. & Angadi, S. S. (2024). Cardiorespiratory fitness, body mass index and mortality: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 59 (5), 339–346. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108748>

171. Weineck, J. (2010). *Optimales Training* (16. Aufl.). Balingen: Spitta.
172. Wen, D., Utesch, T., Wu, J., Robertson, S., Liu, J., Hu, G. et al. (2019). Effects of different protocols of high intensity interval training for VO₂max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 22 (8), 941–947. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.01.013>
173. Werner, C. M., Hecksteden, A., Morsch, A., Zundler, J., Wegmann, M., Kratzsch, J. et al. (2019). Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *European Heart Journal*, 40 (1), 34–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy585>
174. Weston, K. S., Wisløff, U. & Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 48 (16), 1227–1234.
175. Wewege, M., van den Berg, R., Ward, R. E. & Keech, A. (2017). The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 18 (6), 635–646. <https://doi.org/10.1111/obr.12532>
176. Williams, C. J., Gurd, B. J., Bonafiglia, J. T., Voisin, S., Li, Z., Harvey, N. et al. (2019). A Multi-Center Comparison of O₂peak Trainability Between Interval Training and Moderate Intensity Continuous Training. *Frontiers in Physiology*, 10, 19. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00019>
177. Wisløff, U., Najjar, S. M., Ellingsen, O., Haram, P. M., Swoap, S., Al-Share, Q. et al. (2005). Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science*, 307 (5708), 418–420. <https://doi.org/10.1126/science.1108177>
178. Wonisch, M., Hofmann, P., Förster, H., Hörtnagl, H., Ledl-Kurkowski, E. & Pokan, R. (Hrsg.). (2017). *Kompendium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie* (2. Aufl.). Wien: Springer.
179. World Health Organisation. (07.08.2024). *The top 10 causes of death*. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
180. World Health Organization. (2022). *Global status report on physical activity 2022* (World Health Organization (WHO), Hrsg.). World Health Organization (WHO).
181. Xue, C., Li, G., Zheng, Q., Gu, X., Shi, Q., Su, Y. et al. (2023). Tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, 35 (8), 1304–1326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.004>
182. Yu, A. K. D., Kilic, F., Dhawan, R., Sidhu, R., Elazrag, S. E., Bijoora, M. et al. (2022). High-Intensity Interval Training Among Heart Failure Patients and Heart Transplant Recipients: A Systematic Review. *Cureus*, 14 (1), e21333. <https://doi.org/10.7759/cureus.21333>
183. Zinner, C. & Sperlich, B. (2019). Definition und Steuergrößen von (Hoch-)intensivem Intervalltraining in Bewegungstherapie & Gesundheitssport. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 35 (02), 93–99. <https://doi.org/10.1055/a-0860-1012>

7 Publikationen

7.1 Veröffentlichung 1

Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Röcker K & Meyer T (2024). Effects on cardiorespiratory fitness of moderate-intensity training vs. energy-matched training with increasing intensity. *Frontiers in Sports and Active Living* 5:1298877.

DOI:10.3389/fspor.2023.1298877



OPEN ACCESS

EDITED BY

Francesco Sartor,
Philips Research, Netherlands

REVIEWED BY

Leonardo Henrique Dalcheco Messias,
Sao Francisco University, Brazil
Andrea Albergoni,
Free University of Bozen-Bolzano, Italy

*CORRESPONDENCE

Marcel Reuter
✉ m-reuter@dhfpg-bsa.de

RECEIVED 22 September 2023

ACCEPTED 08 December 2023

PUBLISHED 04 January 2024

CITATION

Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A,
Blanz L, Roecker K and Meyer T (2024) Effects
on cardiorespiratory fitness of moderate-
intensity training vs. energy-matched training
with increasing intensity.
Front. Sports Act. Living 5:1298877.
doi: 10.3389/fspor.2023.1298877

COPYRIGHT

© 2024 Reuter, Rosenberger, Barz, Venhorst,
Blanz, Roecker and Meyer. This is an open-
access article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution License](#)
(CC BY). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Effects on cardiorespiratory fitness of moderate-intensity training vs. energy-matched training with increasing intensity

Marcel Reuter^{1,2*}, Friederike Rosenberger^{2,3}, Andreas Barz²,
Andreas Venhorst¹, Laura Blanz², Kai Roecker⁴ and Tim Meyer¹

¹Institute of Sports and Preventive Medicine, University of Saarland, Saarbrücken, Germany,

²Department of Applied Training Science, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), Saarbrücken, Germany, ³Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany, ⁴Institute for Health Promotion and Exercise Medicine (IfAG), Furtwangen University, Furtwangen, Germany

Introduction: The present study investigated the role of training intensity in the dose–response relationship between endurance training and cardiorespiratory fitness (CRF). The hypothesis was that beginners would benefit from an increase in training intensity after an initial training phase, even if the energy expenditure was not altered. For this purpose, 26 weeks of continuous moderate training (control group, CON) was compared to training with gradually increasing intensity (intervention group, INC) but constant energy expenditure.

Methods: Thirty-one healthy, untrained subjects (13 men, 18 women; 46 ± 8 years; body mass index $25.4 \pm 3.3 \text{ kg m}^{-2}$; maximum oxygen uptake, $\text{VO}_{2\text{max}} 34 \pm 4 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) trained for 10 weeks with moderate intensity [3 days/week for 50 min/session at 55% heart rate reserve ($\text{HR}_{\text{reserve}}$)] before allocation to one of two groups. A minimization technique was used to ensure homogeneous groups. While group CON continued with moderate intensity for 16 weeks, the INC group trained at 70% $\text{HR}_{\text{reserve}}$ for 8 weeks and thereafter participated in a 4 × 4 training program (high-intensity interval training, HIIT) for 8 weeks. Constant energy expenditure was ensured by indirect calorimetry and corresponding adjustment of the training volume. Treadmill tests were performed at baseline and after 10, 18, and 26 weeks.

Results: The INC group showed improved $\text{VO}_{2\text{max}}$ ($3.4 \pm 2.7 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) to a significantly greater degree than the CON group ($0.4 \pm 2.9 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) ($P = 0.020$). In addition, the INC group exhibited improved V_{max} ($1.7 \pm 0.7 \text{ km h}^{-1}$) to a significantly greater degree than the CON group ($1.0 \pm 0.5 \text{ km h}^{-1}$) ($P = 0.001$). The reduction of resting HR was significantly larger in the INC group ($7 \pm 4 \text{ bpm}$) than in the CON group ($2 \pm 6 \text{ bpm}$) ($P = 0.001$). The mean heart rate in the submaximal exercise test was reduced significantly in the CON group ($5 \pm 6 \text{ bpm}$; $P = 0.007$) and in the INC group ($8 \pm 7 \text{ bpm}$; $P = 0.001$), without a significant interaction between group and time point.

Abbreviations

CON, control group (moderate intensity); CRF, cardiorespiratory fitness; EE, total energy expenditure; GXT, graded exercise test; HIIT, high-intensity interval training; HR_{rest} , resting heart rate; $\text{HR}_{\text{submax}}$, submaximal heart rate; INC, intervention group (increasing intensity); iV, intra-individual variability; La_{max} , maximum lactate; RE, running economy; RER, respiratory exchange ratio; T-1, habituation to the maximal treadmill test and medical examination; T0a, baseline measurement 1; T0b, baseline measurement 2; V_{max} , maximum velocity; $\text{VO}_{2\text{max}}$, maximum oxygen uptake; T1, measurement after 10 weeks of training; T2, measurement after 18 weeks of training; T3, measurement after 26 weeks of training

Conclusion: Increasing intensity leads to greater adaptations in CRF than continuing with moderate intensity, even without increased energy expenditure. After 26 weeks of training in the moderate- and higher-intensity domain, energy-matched HIIT elicited further adaptations in cardiorespiratory fitness. Thus, training intensity plays a crucial role in the dose–response relationship between endurance training and fitness in untrained but healthy individuals.

Clinical Trial Registration: <https://www.drks.de/DRKS00031445>, identifier DRKS00031445.

KEYWORDS

aerobic fitness, $\text{VO}_{2\text{max}}$, HIIT, energy expenditure, endurance training, running economy

Introduction

Regular physical activity leads to higher levels of fitness and lower risk for cardiovascular diseases (CVDs) (1, 2). Physical fitness is an important and independent prognostic factor that can be divided into physiological (e.g., maximum oxygen uptake, $\text{VO}_{2\text{max}}$) and functional (e.g., maximum velocity, V_{max}) components (3). Beginners to training without pre-existing conditions are often referred to the World Health Organization (WHO) recommendations for physical activity as guidelines for their training. For adults aged 18–64 years, the WHO recommends at least 150 min of moderate-intensity or at least 75 min of vigorous-intensity aerobic physical activity per week, or an equivalent combination of moderate- and vigorous-intensity activity throughout the week (4).

The extent to which variations in either volume or intensity lead to different outcomes in terms of cardiorespiratory fitness (CRF) has been the subject of numerous studies (5–7). Training goals and individual levels of fitness guide decisions about specific training methods to be used. Especially in beginners, training with moderate intensity seems to be adequate to improve fitness (3), which is frequently represented by $\text{VO}_{2\text{max}}$ (8).

Training load can be quantified by calculating the energy expenditure (EE), which is often expressed as the caloric expenditure (kcal). However, without any alterations to the training load, further adaptations become less likely over time (9). These findings raise the question of which training load modification is most effective. One common strategy is to keep the intensity constant but increase the overall volume (10) through longer sessions or a higher number of sessions (11). Another approach is to increase training intensity. In this context, high-intensity interval training (HIIT) is frequently seen as an effective training method (7, 12–14). A common HIIT training protocol is the “4 × 4” method. This involves four intervals, each lasting 4 min, at a heart rate of 95% HR_{max} . The recovery time between each interval is 3 min at a heart rate of 70% HR_{max} (15).

The differences between moderate-intensity continuous training (CON) and HIIT were examined in a meta-analysis by Poon et al. (16). They found that interval training has a significantly greater effect on improvements in $\text{VO}_{2\text{max}}$ than training with moderate continuous intensity in middle-aged adults.

There is evidence that higher training intensities lead to higher $\text{VO}_{2\text{max}}$ than isocaloric moderate-intensity training in obese adults (17).

One methodological challenge when comparing CON with HIIT is that the total energy expenditure under each intervention is not always controlled for (16, 18, 19). In such studies, it remains unclear whether the effects can be attributed to higher training intensity or to a higher total energy expenditure. Additionally, studies rarely last longer than 12 weeks (5, 20). Finally, they often neglect the effects on submaximal parameters despite their relevance to CRF (21). To our knowledge, no study has investigated the effects of a gradual increase in training intensity with constant energy expenditure on maximal and submaximal parameters in healthy inactive adults. We therefore analyzed the differences between 6 months of continuous moderate training (control group, CON) and training with a gradual training intensity increase but constant training volume (intervention group, INC) in terms of their effect on CRF. We hypothesized that INC would lead to more pronounced effects on CRF over time than CON.

Other researchers have shown that training with higher intensities does not lead to different degrees of adaption of lactate threshold or running economy (RE) (7, 22). Therefore, we hypothesized that the effects on submaximal parameters would be identical for both groups.

Materials and methods

Study design

Our study was a two-arm randomized training intervention trial (Figure 1). Participants in one arm continuously performed moderate-intensity endurance training over 26 weeks (CON), while those in the other arm increased their training intensity from moderate to vigorous after 10 weeks and to high-intensity interval training after 18 weeks (INC). EE was matched within subjects throughout all stages.

Outcomes were assessed at baseline (T0) and after 10 (T1), 18 (T2), and 26 (T3) weeks of training. All participants gave written informed consent prior to participation. The study procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki, and the study was approved by the Ethics Committee of the Medical Association of Saarland (identification number 219/19). This data set was also used in a different research approach to analyze the training effects at the individual level by comparing the response rate between groups (23).

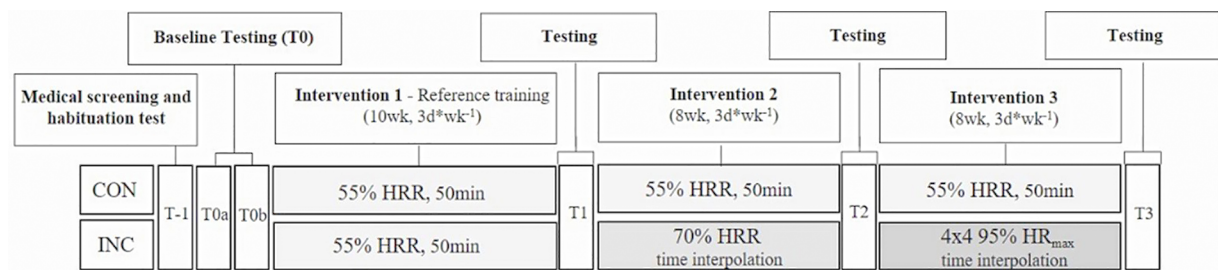


FIGURE 1
Study design.

Participants

Participants were recruited through a newspaper advertisement (Figure 2). The inclusion criteria were: age 30–60 years, untrained (last 6 months: <1 h/week endurance-type physical activity), and

non-smokers. The exclusion criteria were: body mass index (BMI) > 30 kg m⁻², resting blood pressure (BP_{rest}) ≥ 160/100 mmHg, total cholesterol ≥ 300 mg dl⁻¹, VO_{2max} > 50 ml kg⁻¹ min⁻¹ for men or >45 ml kg⁻¹ min⁻¹ for women, iron deficiency (ferritin ≤ 34 ng ml⁻¹), thyroid dysfunction (TSH ≤ 0.34 mU L⁻¹;

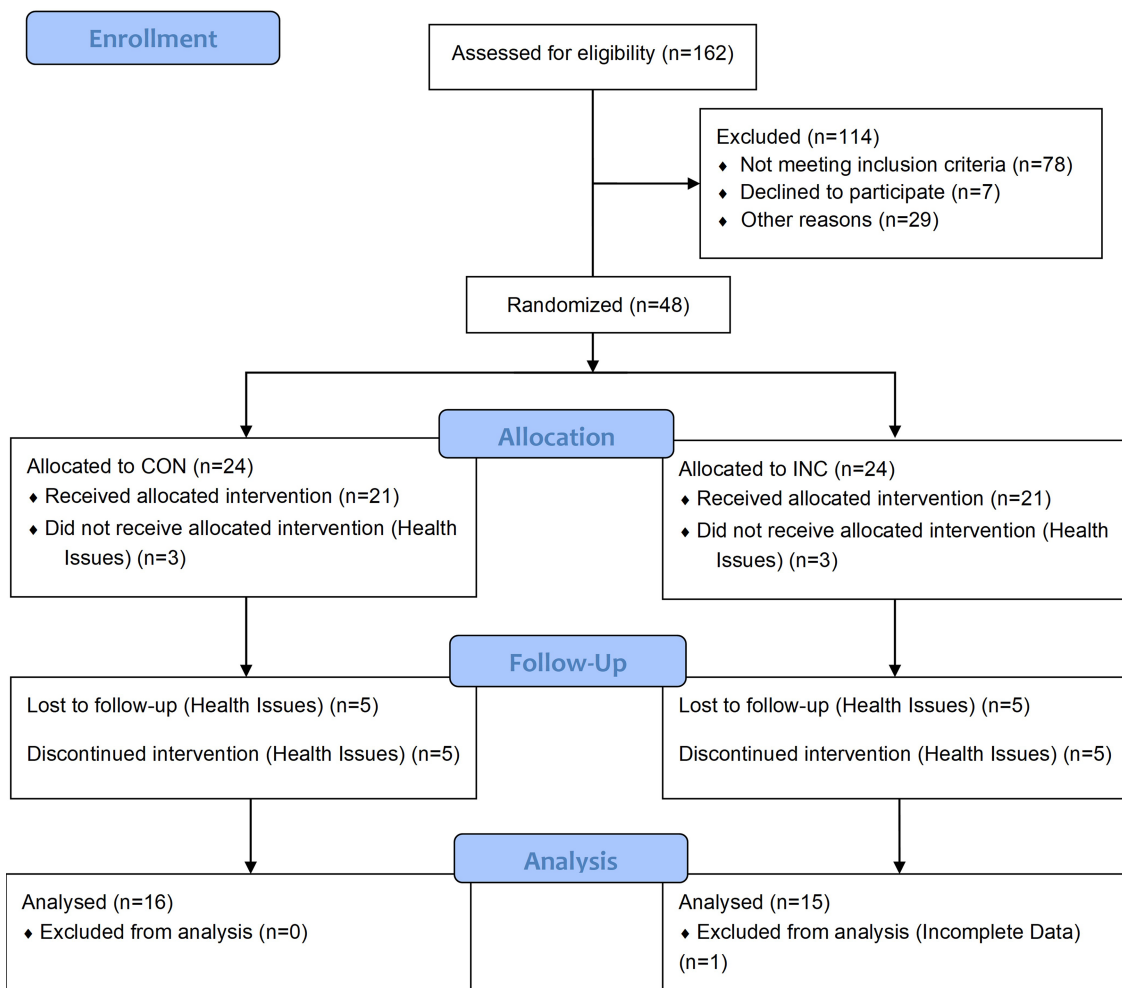


FIGURE 2
Flow diagram.

$\geq 4.0 \text{ ng ml}^{-1}$), medications with potential influence on target parameters (e.g., beta-blockers), and pregnancy. Participants' characteristics are given in **Table 1**. There were no between-group differences at baseline for any of these variables ($P > 0.05$).

Testing procedures

Three baseline exercise tests were performed for habituation (T1) and to assess the day-to-day variability of $\text{VO}_{2\text{max}}$ (T0a, T0b). At T1, all participants underwent a medical examination, blood sampling, resting and exercise electrocardiogram (ECG), and cardiorespiratory exercise testing on a treadmill (type ELG 70, Woodway GmbH, Weil am Rhein, Germany). T1 was not included in the data, and values for T0 represent the mean of values for T0a and T0b. Before exercise testing, height and body weight were measured. Body fat percentage was assessed by a 10-site skinfold method with a Harpenden caliper. Resting heart rate (HR_{rest}) and BP_{rest} were assessed in a supine position after a 10-min resting period at the left and right arms.

Randomization

At T1, subjects were allocated to either CON or INC using a minimization technique (24). Factors for balancing were age, sex, baseline level of and improvement in $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml min^{-1}), and $\text{VO}_{2\text{max}}$ response (yes/no, double-weighted). A response was defined as an increase in $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml min^{-1}) at T1 that exceeded

the within-subject variability (iV) (25). iV represents the relative day-to-day variability of $\text{VO}_{2\text{max}}$ between T0a and T0b and was calculated as follows:

$$\text{iV} = |T0a - T0b|/T0$$

Maximal exercise tests were performed on a treadmill with a constant inclination of 0.5%. The test protocol was a combination of a graded exercise test (GXT) and a ramp protocol to allow for the measurement of submaximal parameters (HR, lactate), RE, V_{max} , and $\text{VO}_{2\text{max}}$ (26). All tests started at 4.0 km h^{-1} . Speed was increased incrementally by 1.0 km h^{-1} every 3 min, with approximately 30 s of rest after each stage for lactate sampling. The speed at which participants transitioned from walking to running and from the GXT to the ramp protocol was standardized within each subject over all tests. The last 3-min stage was completed when the respiratory exchange ratio (RER) exceeded 0.95 for at least 30 s, as it was assumed that this approximates lactate values of baseline lactate + 1 mmol. Subsequently, participants switched to a ramp protocol with a speed increment of 0.8 km h^{-1} per minute until voluntary exhaustion. V_{max} is the maximal running velocity at the point of test termination.

Gas exchange measurements were performed continuously using a breath-by-breath system (MetaLyzer 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Only tests that met at least two of the following criteria were included: (a) $\text{HR}_{\text{max}} \geq (220 - \text{age})$, (b) maximal blood lactate concentration $> 8 \text{ mmol L}^{-1}$, and (c) maximal RER > 1.1 (27).

TABLE 1 Main participant characteristics and outcomes.

	T0		T1		T2		T3		ANOVA	
	CON	INC	CON	INC	CON	INC	CON	INC	Time $\times$ group	Time
Sex										
Men	6 (37%)	7 (47%)								
Women	10 (63%)	8 (53%)								
Anthropometric data										
Age (years)	46.9 $\pm$ 7.8	45.9 $\pm$ 9.0								
Height (cm)	170.6 $\pm$ 9.9	171.2 $\pm$ 5.3								
Weight (kg)	75 $\pm$ 16	75 $\pm$ 12	74 $\pm$ 15	74 $\pm$ 11	74 $\pm$ 15	73 $\pm$ 10	74 $\pm$ 16	71 $\pm$ 10	NS	$P = 0.001$
BMI (kg m^{-2})	25.5 $\pm$ 3.3	25.4 $\pm$ 3.5	25.2 $\pm$ 3.2	25.3 $\pm$ 3.3	25.2 $\pm$ 3.2	24.8 $\pm$ 3.1	25.0 $\pm$ 3.4	24.3 $\pm$ 3.0	NS	NS
Body fat (%)	23 $\pm$ 4	22 $\pm$ 4	23 $\pm$ 4	22 $\pm$ 4	23 $\pm$ 5	21 $\pm$ 4	22 $\pm$ 5	20 $\pm$ 4	NS	$P = 0.001$
Hemodynamic characteristics at rest										
HR (bpm)	69 $\pm$ 9	68 $\pm$ 6	65 $\pm$ 8	67 $\pm$ 6	67 $\pm$ 8	64 $\pm$ 5	67 $\pm$ 8	61 $\pm$ 5	$P = 0.001$	$P = 0.000$
Systolic BP (mmHg)	119 $\pm$ 7	121 $\pm$ 10	118 $\pm$ 8	119 $\pm$ 8	118 $\pm$ 12	117 $\pm$ 8	122 $\pm$ 11	118 $\pm$ 9	NS	NS
Diastolic BP (mmHg)	79 $\pm$ 7	81 $\pm$ 8	78 $\pm$ 5	79 $\pm$ 6	79 $\pm$ 9	80 $\pm$ 6	81 $\pm$ 7	79 $\pm$ 7	NS	NS
Peak exercise performance										
$\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml min^{-1})	2,596 $\pm$ 545	2,524 $\pm$ 514	2,625 $\pm$ 576	2,610 $\pm$ 545	2,514 $\pm$ 530	2,544 $\pm$ 513	2,584 $\pm$ 577	2,666 $\pm$ 536	NS	$P = 0.003$
$\text{VO}_{2\text{max}}$ ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$)	34.9 $\pm$ 3.6	34.0 $\pm$ 5.2	35.6 $\pm$ 4.5	35.2 $\pm$ 5.5	34.1 $\pm$ 3.9	35.0 $\pm$ 5.1	35.3 $\pm$ 4.0	37.3 $\pm$ 4.9	$P = 0.02$	$P = 0.001$
V_{max} (km h^{-1})	11.3 $\pm$ 1.4	10.9 $\pm$ 1.4	12.1 $\pm$ 1.4	11.7 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 1.6	12.1 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 1.6	12.6 $\pm$ 1.4	$P = 0.000$	$P = 0.000$
HR_{max} (bpm)	186 $\pm$ 12	182 $\pm$ 13	184 $\pm$ 12	184 $\pm$ 13	186 $\pm$ 12	180 $\pm$ 12	185 $\pm$ 11	181 $\pm$ 12	NS	NS
La_{max} (mmol L^{-1})	9.5 $\pm$ 2.2	8.4 $\pm$ 2.1	9.8 $\pm$ 2.1	9.4 $\pm$ 3.0	9.8 $\pm$ 1.8	8.9 $\pm$ 2.8	9.5 $\pm$ 2.2	9.4 $\pm$ 2.0	NS	NS
RER_{max}	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.0	1.3 $\pm$ 0.0	1.2 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1	NS	NS
Submaximal exercise performance										
RE ($\text{ml kg}^{-1} \text{ km}^{-1}$)	161 $\pm$ 50	157 $\pm$ 75	157 $\pm$ 52	148 $\pm$ 74	148 $\pm$ 46	150 $\pm$ 67	150 $\pm$ 47	152 $\pm$ 73	NS	$P = 0.004$

T0, T0a and T0b; HR, heart rate; BP, blood pressure; La_{max} , maximum lactate; RER_{max} , maximum respiratory exchange ratio; NS, not significant. Values are mean $\pm$ SD.

Lactate samples were taken at rest, during each break between GXT stages, and during the post-exercise period (first, third, and fifth minute) from the hyperemic earlobe. An enzymatic–amperometric method was used to analyze the samples (Super GL, Rolf Greiner Biochemica, Flacht, Germany). To analyze changes in submaximal heart rate and lactate during the GXT, measurements for 4, 5, 6, and 7 km h⁻¹ were compared, as all participants completed these stages. $\dot{V}O_2$ at the individual penultimate stage was taken to calculate RE as participants' RER was <0.95 at this stage and the maximal lactate steady state was very likely not surpassed. RE was calculated as the oxygen cost per kilometer of running relative to bodyweight (ml kg⁻¹ km⁻¹) (28).

Exercise training intervention

The training program consisted of 26 weeks of walking or jogging, 3 days/week. Training until T1 was identical for the CON and INC groups: 3 days/week for 50 min/session at 55% heart rate reserve (HR_{reserve}, %HRR). The CON group continued their training. The INC group increased intensity to 70% HRR between T1 and T2. At T2, the INC group changed to a 4 × 4 interval training program, consisting of a 10-min warm-up at 70% HR_{max}, 4 × 4-min intervals at 95% HR_{max} with 3 × 3-min “breaks” in between at 70% HR_{max}, and a cool-down at 70% HR_{max} (7). Within subjects, EE was standardized over all intervention phases by adjusting the training time per session after T1 (mean duration, 42 min/session) and the length of the cool-down after T2 (mean duration, 35 min/session).

For the approximate calculation of EE, respective oxygen uptake at the individual exercise heart rate (55% HRR, 70% HRR, 70% HR_{max}, 95% HR_{max}) was measured during the treadmill test. Total EE per training session (TS) was calculated by use of an average caloric equivalent (4.85 kcal L⁻¹ O₂) (29) and the training time per session.

Participants were given a heart rate monitor with a chest strap (Sigma R1 Duo + ID.Free, Sigma-Elektro GmbH, Neustadt) to monitor their training. Using data from these monitors, the mean training heart rate and the mean heart rate for the high-intensity intervals (for HIIT) were evaluated and compared to the prescribed training heart rates to evaluate adherence.

Statistical analyses

G*Power (version 3.1.9.4) was used to calculate the sample size per group for an ANOVA [main and interaction effects on VO_{2max} (ml min⁻¹ kg⁻¹)] with $\alpha = 0.05$, 80% power, two groups, and two test time points. For this purpose, we used an effect size from a comparison between groups from two out of four arms of a previous INC training intervention study by Helgerud et al. (7): $d_{ppc2} = 0.547$. The required sample was $n = 29$ in total, or 15 subjects per group. Taking into account an estimated dropout rate of 28% (9), the aim was to include 20 participants per group.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v27, IBM, USA) was used for statistical analysis. Test assumptions were met.

Group differences at baseline were examined using *t*-tests for independent samples. Mixed ANOVAs were used to analyze between- and within-subject effects of the true value of the change in performance. The Greenhouse–Geisser epsilon adjustment was made when sphericity was violated. Partial eta-squared (η_p^2) was used as a measure of effect size. The limits for effect sizes were set at 0.01 (small effect), 0.06 (medium effect), and 0.14 (large effect) (30). Mixed ANOVAs with the three factors of group, time, and velocity were used to analyze changes in heart rate and blood lactate concentration during the GXT protocol. For all other parameters, mixed ANOVAs with the factors of group and time were conducted. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant. Data are expressed as the mean ± standard deviation (SD).

For RE, there were two outliers in the data, as assessed by inspection of a boxplot for values greater than 1.5 box lengths from the edge of the box. Both these outliers ($n = 1$) were removed from the analysis.

Results

Compliance

The CON group completed 79.6 ± 6.95 training sessions and the INC group 79.8 ± 8.09 . There were no statistically significant between-group differences in training frequency, adherence to exercise HR, or adherence to EE ($P > 0.05$). The average EE per training session estimated by indirect calorimetry was 401 ± 105 kcal (CON: 403 ± 105 ; INC: 398 ± 104 ; $P = 0.914$). For the CON group, adherence to training EE was $98 \pm 6\%$ up to T2 and $99 \pm 5\%$ up to T3. For the INC group, it was $101 \pm 5\%$ up to T2 and $102 \pm 8\%$ up to T3. Average exercise HR up to T1 was $100 \pm 2\%$ (CON) and $101 \pm 2\%$ (INC) of prescribed HR. In T2, it was $101 \pm 4\%$ (CON) and $99 \pm 1\%$ (INC). In T3, adherence to exercise HR for CON was $99 \pm 1\%$ and adherence to the exercise HR of 95% HR_{max} for INC was $97 \pm 2\%$.

Training adaptations

VO_{2max}

Changes in VO_{2max} are presented in Figure 3. With regard to relative VO_{2max} (ml min⁻¹ kg⁻¹), there was a significant interaction of time and intervention ($F_{2,1,61.3} = 4.1$, $P = 0.020$, $\eta_p^2 = 0.12$). Specifically, there was a significant increase over time for INC ($F_{1,9, 27.1} = 9.4$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.40$) but not for CON ($F_{2,1, 30.8} = 1.9$, $P = 0.170$, $\eta_p^2 = 0.11$). The improvement between T2 and T3 (HIIT) was significant for INC ($P = 0.002$).

For absolute VO_{2max} (ml min⁻¹), the effect of the interaction between time and intervention did not reach statistical significance ($F_{2,3, 67} = 3.0$, $P = 0.051$, $\eta_p^2 = 0.09$), although this value increased over time for INC ($F_{3,42} = 6.5$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.32$).

V_{max}

There was a statistically significant interaction of time and intervention ($F_{2,2,65.2} = 7.2$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.2$). The changes in

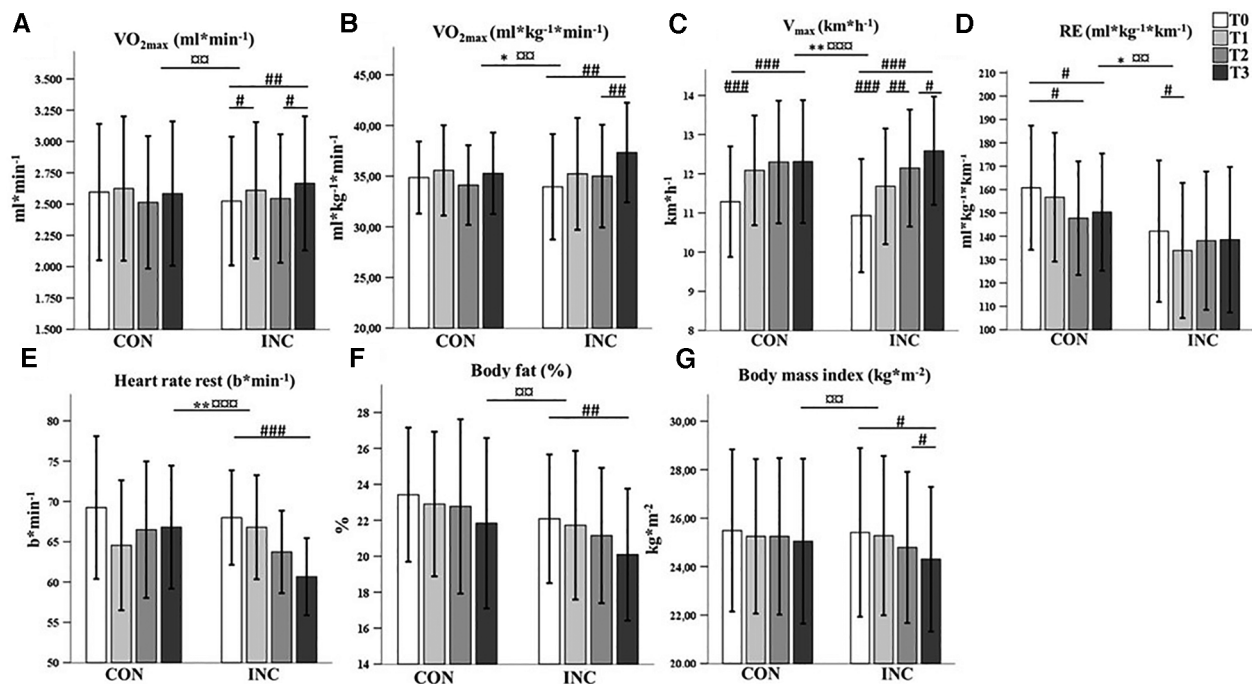


FIGURE 3

Comparison of mean (SD) (A) $\text{VO}_{2\text{max}}$ ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$), (B) $\text{VO}_{2\text{max}}$ ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), (C) V_{max} ($\text{km} \cdot \text{h}^{-1}$), (D) RE ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{km}^{-1}$), (E) resting heart rate (bpm), (F) body fat (%), and (G) BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) between CON and INC and between time points (T0, T1, T2, and T3). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$ for group $\times$ time interaction. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ for the main effect of time. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ for the simple effect of time for the groups.

V_{max} were significant for CON ($F_{3,45} = 52.8$, $P = 0.000$, $\eta_p^2 = 0.78$) and INC ($F_{3,42} = 54.0$, $P = 0.000$, $\eta_p^2 = 0.79$). **Table 1** provides an overview of peak exercise performance parameters.

Changes in resting HR are shown in **Figure 3**. The reduction in resting HR was higher in INC than in CON ($F_{3,87} = 6.3$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.18$).

Submaximal exercise test

Changes in HR and lactate are presented in **Figure 4**. For exercise HR, there was no statistically significant three-way interaction between group, time, and running velocity ($F_{5.1, 148.6} = 0.45$, $P = 0.908$, $\eta_p^2 = 0.02$). The mean GXT heart rate was reduced significantly in CON by 5 ± 6 bpm ($P = 0.007$, $\eta_p^2 = 0.23$) and in INC by 8 ± 7 bpm ($P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.37$).

The lactate value for $7 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ was reduced in CON by $1 \pm 0.5 \text{ mmol L}^{-1}$ and in INC by $0.8 \pm 0.9 \text{ mmol L}^{-1}$.

There was a statistically significant interaction between intervention and time in their effects on RE ($F_{2.3, 64.5} = 3.185$, $P = 0.041$, $\eta_p^2 = 0.1$).

Body composition and resting HR

Changes in body composition are shown in **Figure 3**. There was no significant interaction of group and time in their effect on bodyweight ($F_{1.7, 49.4} = 2.3$, $P = 0.116$, $\eta_p^2 = 0.07$) or body fat ($F_{2.2, 60.6} = 0.2$, $P = 0.879$, $\eta_p^2 = 0.01$).

Discussion

The main aim of this study was to determine the effect on CRF of increasing intensity while maintaining EE.

Cardiorespiratory fitness

Our main finding was that 26 weeks of training with an average EE of $400.5 \pm 104.5 \text{ kcal}$ per training session led to more pronounced effects on CRF over time in the INC group than in the CON group. Increasing the intensity has proven to be more effective in increasing V_{max} and $\text{VO}_{2\text{max}}$. In accordance with our hypothesis, there were no significant group differences in the reduction of HR or lactate values during the GXT. Our findings show that an increase in training intensity can lead to larger effects even when the energy expenditure per session remains constant.

The overall improvement in V_{max} was $1.7 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ in the INC group and $1.0 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ in the CON group. Although both groups significantly increased their maximal running velocity, training with increased intensity was found to be more effective. Training with

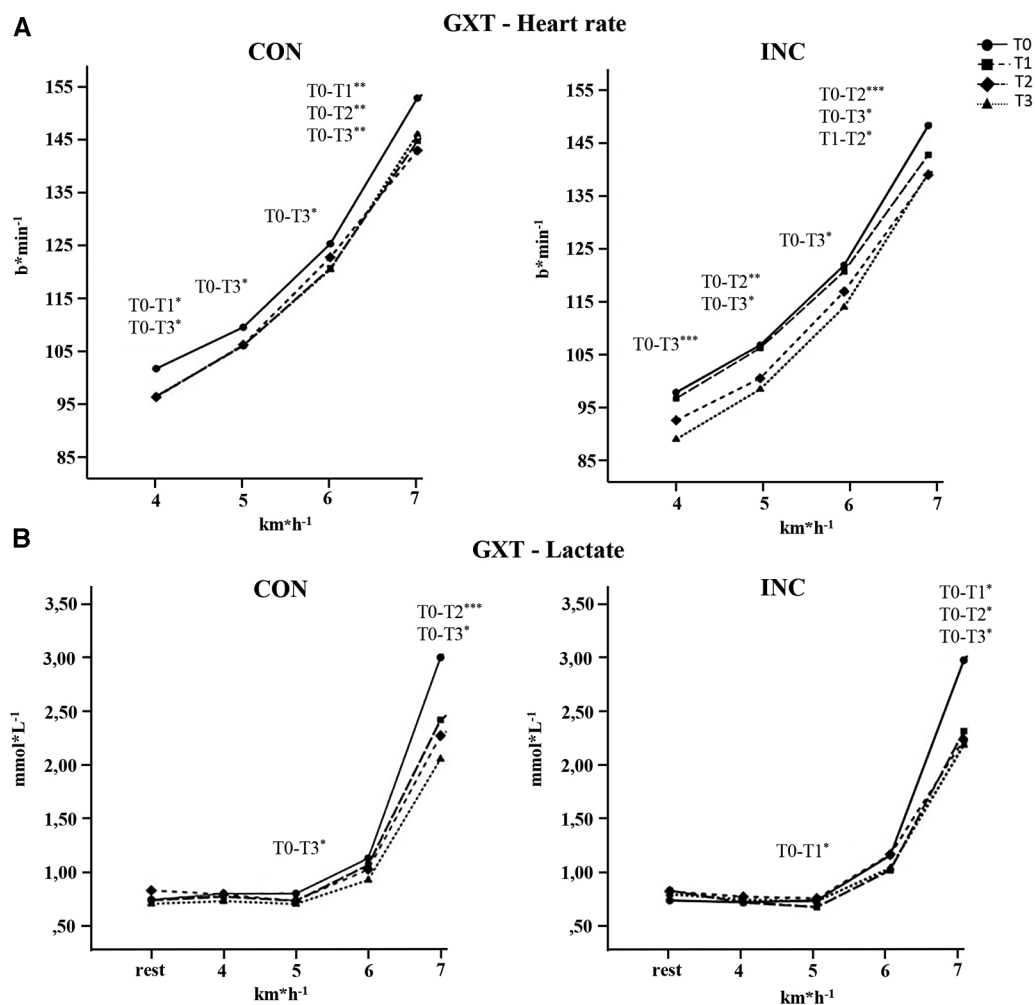


FIGURE 4
Means and SDs during GXT for (A) heart rate and (B) lactate for the CON and INC groups. * $P < 0.05$, ** $P < .01$, *** $P < 0.001$.

moderate intensity elicited meaningful improvements only in the first 10 weeks of training (0.8 km h^{-1}). For the INC group, each increase in intensity led to further significant improvements in $V_{\max}$.

In our study, $\text{VO}_{2\max}$ (ml min^{-1}) increased between T0 and T1 (CON: 1.1%; INC: 3.4%), decreased between T1 and T2 (CON: -4.2%; INC: -2.5%), and increased again between T2 and T3 (CON: 2.8%; INC: 4.8%). Parameters of maximal exhaustion were constant over all tests and can therefore be ruled out as a contributing factor to this observation. Comparable studies have found improvements of approximately 190 ml min^{-1} after 12 weeks of moderate training (9). In this study, the average increase after the same time was 57 ml min^{-1} .

One explanation for this relatively small adaption, as well as the reduction in $\text{VO}_{2\max}$ between T1 and T2, is a potential reduction of habitual physical activity that might have occurred in both groups. This could have influenced the response in $\text{VO}_{2\max}$ negatively (31) but was less pronounced in the INC group than in the CON group, which can be explained by the overall greater training stimulus induced by higher intensity.

It is conceivable that the intervention, especially between T1 and T2, represented an insufficient increase in physical activity compared to baseline. This might also explain why only HIIT has been shown to be effective in improving $\text{VO}_{2\max}$, as it represented a greater stimulus on the aerobic system, and near-maximal efforts in particular have been shown to be able to elicit adaption of aerobic capacity (32). With regard to $\text{VO}_{2\max}$ ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$), training at higher intensities led to an overall larger improvement than continuous moderate-intensity training (CON: 1.2%; INC: 10.0%). Our study has shown that improvements in $V_{\max}$ can be achieved without an increase of $\text{VO}_{2\max}$. This observation has also been made in previous studies (5) and can be explained by improvement in submaximal running efficiency (33, 34).

We measured RE and found a larger improvement in the CON group. This can be explained by the fact that the subjects in the CON arm spend more time running with slower velocities in training and could therefore develop more efficient movement patterns for submaximal velocities.

Submaximal parameters

In terms of other submaximal parameters describing CRF, we found no difference in adaption between groups. Lactate values and submaximal heart rate during the GXT decreased for both groups. Analysis of the individual velocities suggests a downward shift in the heart rate curve and a rightward shift in the lactate curve, which are indicators of cardiac as well as metabolic adaptation (21, 35).

In our study, training intensities were derived from heart rate, as this is the most commonly available measure in practical settings. Despite its high practicality, this approach can lead to considerable between-subject variation in metabolic strain even for similar prescriptions of training heart rate (36). This is why some authors suggest prescribing intensities as percentages of physiologically metabolic thresholds as opposed to maximum heart rate to elicit more homogeneous responses of CRF (37).

Body mass

Both moderate endurance training and training with a progressive increase in intensity induced some weight reduction. In this study, weight was significantly reduced over time in both groups. This is congruent with the data presented in a meta-analysis by Weweg et al. (19). However, there was also a significant reduction in BMI with HIIT (from T2 to T3), which can be explained by excessive post-exercise oxygen consumption (38). This indicates that increasing exercise intensity without higher EE does not provide additional benefits for weight loss if the intensity does not reach the high-intensity domain.

Heart rate

Training with increased intensity (INC) has proven to be more effective in reducing HR_{rest} but not submaximal HR. This observation leads to the conclusion that the training completed by the INC group elicited an increase in vagal tone that diminishes as soon as the heart rate is elevated (35). We interpret this as an adaption primarily of the autonomic rather than the cardiac system in the INC group. There was no further decrease in HR_{rest} for the CON group after T1, whereas there was a progressive decrease with increasing intensity for the INC group.

Limitations

Due to the long duration of this study, as well as the strict exclusion criteria, the dropout rate was high (35%). Despite the high dropout rate, we reached the intended sample size calculated. The number of dropouts was similar in both groups and primarily related to injuries or other health reasons unrelated to the study interventions.

The study was well controlled using adaptive randomization, and the intervention duration of 26 weeks was longer than those of comparable studies (19). However, biological factors and technical errors may have led to considerable day-to-day variability in VO_{2max} . In the literature, this variability is reported to be 5.6% (6, 39). In our study, the day-to-day variability was determined individually by repeating measurements between T0a and T0b. This variability averaged $4.2 \pm 2.7\%$. The treadmill tests were conducted in accordance with the ACSM guidelines (27).

Although subjects were advised not to change dietary habits or other physical activity over the course of the intervention, a potential influence of lifestyle changes cannot be entirely ruled out.

Conclusion

Our study has shown that the choice of training intensity seems to play a crucial role in the dose-response relationship between training and fitness. We were able to show that 26 weeks of endurance training led to several improvements in performance and fitness indicators (V_{max} , relative VO_{2max} , HR_{rest} , and BMI). By progressively increasing the intensity after a further 8 weeks with 70% HRR and 8 weeks of HIIT with 95% HR_{max} , positive adaptations continued. In this context, we found evidence that HIIT is likely to be an effective way for untrained healthy runners to improve CRF after an initial phase of training with moderate-to-vigorous intensity. To continuously achieve further adequate training adaptations, the training intensity should be increased over time. Our data also show that improvements in V_{max} without increases in VO_{2max} must be considered normal.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Ethics Committee of the Medical Association of Saarland (identification number 219/19). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

MR: Writing – original draft, Conceptualization, Data curation, Formal Analysis. FR: Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing – review & editing. AB: Writing – review & editing. AV:

Supervision, Writing – review & editing. LB: Writing – review & editing. KR: Supervision, Writing – review & editing. TM: Project administration, Resources, Supervision, Writing – review & editing.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

The authors thank the participants who took part in the study.

References

- Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. (2005) 46:667–75. doi: 10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51
- Sogaard D, Lund MT, Scheuer CM, Dehlbaek MS, Dideriksen SG, Abildskov CV, et al. High-intensity interval training improves insulin sensitivity in older individuals. *Acta Physiol*. (2018) 222:e13009. doi: 10.1111/apha.13009
- American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health (2017).
- World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Genf: WHO (2010).
- Bonet JB, Magalhães J, Viscor G, Pagès T, Ventura JL, Torrella JR, et al. Inter-individual different responses to continuous and interval training in recreational middle-aged women runners. *Front Physiol*. (2020) 11:579835. doi: 10.3389/fphys.2020.579835
- Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. (2001) 33:446–51; discussion 452–53. doi: 10.1097/00005768-200106001-00013
- Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve $\text{VO}_{2\text{max}}$ more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. (2007) 39:665–71. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570
- Bosquet L, Léger L, Legros P. Methods to determine aerobic endurance. *Sports Med*. (2002) 32:675–700. doi: 10.2165/00007256-200232110-00002
- Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Walitzek S, Kindermann W. Time course of changes in endurance capacity: a 1-yr training study. *Med Sci Sports Exerc*. (2009) 41:1130–7. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181935a11
- Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA*. (2007) 297:2081–91. doi: 10.1001/jama.297.19.2081
- Montero D, Lundby C. Refuting the myth of non-response to exercise training: “non-responders” do respond to higher dose of training. *J Physiol*. (2017) 595:3377–87. doi: 10.1111/JP273480
- Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab*. (2014) 39:409–12. doi: 10.1139/apnm-2013-0187
- Schaun GZ, Pinto SS, Silva MR, Dolinski DB, Alberton CL. Whole-body high-intensity interval training induce similar cardiorespiratory adaptations compared with traditional high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in healthy men. *J Strength Cond Res*. (2018) 32:2730–42. doi: 10.1519/JSC.0000000000002594
- Larsen S, Danielsen JH, Søndergård SD, Sogaard D, Vigelsoe A, Dybbøe R, et al. The effect of high-intensity training on mitochondrial fat oxidation in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Scand J Med Sci Sports*. (2015) 25:e59–69. doi: 10.1111/sms.12252
- Ito S. High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases—the key to an efficient exercise protocol. *World J Cardiol*. (2019) 11:171–88. doi: 10.4330/wjc.v11.i7.171
- Poon ET-C, Wongpipit W, Ho RS-T, Wong SH-S. Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci*. (2021) 39:1996–2005. doi: 10.1080/02640414.2021.1912453
- Ross R, Lannoy LD, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc*. (2015) 90:1506–14. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.024
- Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Borek K, Arora RC, Umpierre D, et al. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med*. (2018) 48:2127–42. doi: 10.1007/s40279-018-0944-y
- Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. (2017) 18:635–46. doi: 10.1111/obr.12532
- Gillen JB, Martin BJ, MacInnis MJ, Skelly LE, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. Twelve weeks of sprint interval training improves indices of cardiometabolic health similar to traditional endurance training despite a five-fold lower exercise volume and time commitment. *PLoS One*. (2016) 11:0154075. doi: 10.1371/journal.pone.0154075
- Faude O, Meyer T. Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Med*. (2009) 39:469–90. doi: 10.2165/00007256-200939060-00003
- Granata C, Oliveira RS, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Training intensity modulates changes in PGC-1 α and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. *FASEB J*. (2016) 30:959–70. doi: 10.1096/fj.15-276907
- Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Hecksteden A, et al. Does higher intensity increase the rate of responders to endurance training when total energy expenditure remains constant? A randomized controlled trial. *Sports Med Open*. (2023) 9:35. doi: 10.1186/s40798-023-00579-3
- Madurasinghe VW. Sequence balance minimisation: minimising with unequal treatment allocations. *Trials*. (2017) 18:207. doi: 10.1186/s13063-017-1942-3
- Scharhag-Rosenberger F, Walitzek S, Kindermann W, Meyer T. Differences in adaptations to 1 year of aerobic endurance training: individual patterns of nonresponse. *Scand J Med Sci Sports*. (2012) 22:113–8. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01139.x
- Meyer T, Auracher M, Heeg K, Urhausen A, Kindermann W. Does cumulating endurance training at the weekends impair training effectiveness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. (2006) 13:578–84. doi: 10.1097/01.hjr.0000198921.34814.4d
- Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M, editors. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer (2018). p. 472.
- Barnes KR, Kilding AE. Running economy: measurement, norms, and determining factors. *Sports Med Open*. (2015) 1:8. doi: 10.1186/s40798-015-0007-y
- Jeukendrup AE, Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med*. (2005) 26(Suppl 1):S28–37. doi: 10.1055/s-2004-830512
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hoboken, NJ: Taylor & Francis (2013).

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

31. Hautala A, Martinmaki K, Kiviniemi A, Kinnunen H, Virtanen P, Jaatinen J, et al. Effects of habitual physical activity on response to endurance training. *J Sports Sci.* (2012) 30:563–9. doi: 10.1080/02640414.2012.658080
32. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol.* (2017) 595:2915–30. doi: 10.1113/JP273196
33. Coyle EF. Integration of the physiological factors determining endurance performance ability. *Exerc Sport Sci Rev.* (1995) 23:25–64. doi: 10.1249/00003677-199500230-00004
34. Jones AM. The physiology of the world record holder for the women's marathon. *Int J Sports Sci Coach.* (2006) 1:101–16. doi: 10.1260/174795406777641258
35. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular adaptations to exercise training. *Compr Physiol.* (2015) 6:1–32. doi: 10.1002/cphy.c140080
36. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Gässler N, Faude O, Kindermann W. Exercise at given percentages of $\dot{V}O_{2max}$: heterogeneous metabolic responses between individuals. *J Sci Med Sport.* (2010) 13:74–9. doi: 10.1016/j.jsams.2008.12.626
37. Meyler S, Bottoms L, Muniz-Pumares D. Biological and methodological factors affecting $\dot{V}O_{2max}$ response variability to endurance training and the influence of exercise intensity prescription. *Exp Physiol.* (2021) 106:1410–24. doi: 10.1113/EP089565
38. Moniz SC, Islam H, Hazell TJ. Mechanistic and methodological perspectives on the impact of intense interval training on post-exercise metabolism. *Scand J Med Sci Sports.* (2020) 30:638–51. doi: 10.1111/sms.13610
39. Hecksteden A, Pitsch W, Rosenberger F, Meyer T. Repeated testing for the assessment of individual response to exercise training. *J Appl Physiol.* (2018) 124:1567–79. doi: 10.1152/jappphysiol.00896.2017

7.2 Veröffentlichung 2

Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Hecksteden A & Meyer T (2023).

Does higher intensity increase the rate of responders to endurance training when total energy expenditure remains constant? *Sports Medicine - Open* 9:35.

DOI: 10.1186/s40798-023-00579-3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open Access



Does Higher Intensity Increase the Rate of Responders to Endurance Training When Total Energy Expenditure Remains Constant? A Randomized Controlled Trial

Marcel Reuter^{1,2*} , Friederike Rosenberger^{2,3}, Andreas Barz^{1,2}, Andreas Venhorst¹, Laura Blanz^{1,2}, Anne Hecksteden⁴ and Tim Meyer¹

Abstract

Background Standardized training prescriptions often result in large variation in training response with a substantial number of individuals that show little or no response at all. The present study examined whether the response in markers of cardiorespiratory fitness (CRF) to moderate intensity endurance training can be elevated by an increase in training intensity.

Methods Thirty-one healthy, untrained participants (46 ± 8 years, BMI 25.4 ± 3.3 kg m⁻² and $\dot{V}O_{2\max}$ 34 ± 4 mL min⁻¹ kg⁻¹) trained for 10 weeks with moderate intensity (3 day week⁻¹ for 50 min per session at 55% HR_{reserve}). Hereafter, the allocation into two groups was performed by stratified randomization for age, gender and $\dot{V}O_{2\max}$ response. CON (continuous moderate intensity) trained for another 16 weeks at moderate intensity, INC (increased intensity) trained energy-equivalent for 8 weeks at 70% HR_{reserve} and then performed high-intensity interval training (4 × 4) for another 8 weeks. Responders were identified as participants with $\dot{V}O_{2\max}$ increase above the technical measurement error.

Results There was a significant difference in $\dot{V}O_{2\max}$ response between INC (3.4 ± 2.7 mL kg⁻¹ min⁻¹) and CON (0.4 ± 2.9 mL kg⁻¹ min⁻¹) after 26 weeks of training ($P = 0.020$). After 10 weeks of moderate training, in total 16 of 31 participants were classified as $\dot{V}O_{2\max}$ responders (52%). After another 16 weeks continuous moderate intensity training, no further increase of responders was observed in CON. In contrast, the energy equivalent training with increasing training intensity in INC significantly ($P = 0.031$) increased the number of responders to 13 of 15 (87%). The energy equivalent higher training intensities increased the rate of responders more effectively than continued moderate training intensities ($P = 0.012$).

Conclusion High-intensity interval training increases the rate of response in $\dot{V}O_{2\max}$ to endurance training even when the total energy expenditure is held constant. Maintaining moderate endurance training intensities might not be the best choice to optimize training gains.

Trial Registration German Clinical Trials Register, DRKS00031445, Registered 08 March 2023—Retrospectively registered, <https://www.drks.de/DRKS00031445>

*Correspondence:

Marcel Reuter
m-reuter@dhfpg-bsa.de

Full list of author information is available at the end of the article

Key points

- Prolonging an aerobic training program after 10 weeks with constant intensity of 55% $HR_{reserve}$ and constant energy expenditure for 16 more weeks will not increase the rate of training responders.
- Increasing training intensity to 70% $HR_{reserve}$ at constant energy expenditure is not sufficient to further increase the rate of responders after a 10-week moderate-intensity training period.
- Training in the high intensity domain increases the rate of responders in energy-matched training interventions.

Keywords Aerobic fitness, $\dot{V}O_{2max}$, HIIT, Energy expenditure, Endurance training, Nonresponder, Response

Introduction

Endurance training is an effective way to improve cardiorespiratory fitness (CRF) and positively impact on risk factors for cardiovascular disease [1–3]. Yet, it is also known that adaptations to a standardized training greatly differ between individuals. Persons showing only minor or no adaptations to training stimuli are frequently termed nonresponders. Therefore, consideration of individual variability in training response has become increasingly important in training studies in recent years. The Heritage study was one of the first examples for large-scale intervention studies that has reported a large heterogeneity in responses of $\dot{V}O_{2max}$ after a standardized training intervention [4]. The phenomenon of little or no training response has been investigated by other researchers since then [5–7]. Ross and colleagues compared eight endurance training studies and found a range of adaptations from minus 33% to plus 118%, independent of exercise duration, intensity and trial sample size [8].

It is not clear whether adjusting the training modalities (e.g., training volume or intensity) has a positive influence on the rate of responders. The dose–response relationship of endurance training is influenced by training volume, intensity and training frequency [9–11]. Higher doses of training have proven to elicit more pronounced training adaptations [12, 13]. Furthermore, Bonafiglia and colleagues have shown that between-subject variability in training response is due to the training dose and external factors rather than interindividual differences in trainability [14]. The extent to which modifications of either intensity or volume are the leading factor is a question with large relevance to exercise training prescriptions to achieve the intended training adaptations. There is evidence that training protocols with higher intensities such as high-intensity interval training (HIIT) are more effective in eliciting increases in $\dot{V}O_{2max}$ than moderate intensity training [10, 15, 16].

Due to the high variability of adaptations to endurance training, it has been suggested that the efficacy of training interventions has to be analysed beyond mere comparison of main effects like $\dot{V}O_{2max}$ [17, 18]. In this

regard, a common approach is to compare the rates of nonresponders between groups [6, 19]. In terms of inter-individual variations in training response, Bonafiglia and colleagues [12] found that higher doses of training produce higher rates of response. In a direct comparison of moderate intensity training with energy-matched HIIT, Maturana and colleagues [7] found a greater effect on $\dot{V}O_{2max}$ and a lower nonresponder rate for HIIT. Montero and Lundby [19] observed that higher training dose through increased volume is an effective approach to achieve a meaningful response in $\dot{V}O_{2max}$ for participants showing no response after an initial training intervention. However, this inevitably leads to more time consumption. And since the study was lacking a control group, the question of whether extended exposure to the same training dose is sufficient to elicit a response remains unanswered. For a standardized EE, participants who performed training with higher intensities were less likely to show a nonresponse than participants training with lower intensities [6]. However, it should be noted that in this study the training frequency was 5 week⁻¹ and therefore presumably higher than in most training beginners. These findings indicate that for nonresponders who are unable to perform more or longer training sessions, training with higher intensities might be a promising alternative to achieve greater and continuous training adaptations.

A methodological difficulty is the identification of nonresponders, as there is no uniform established definition of high-, low- or nonresponse. Individuals are termed responders when their individual response exceeds a certain threshold. The threshold for nonresponse has for example been as set as a $\dot{V}O_{2max}$ improvement ≤ 0 L min⁻¹ [20], or less than 5% [21, 22]. Moreover, some studies use a coefficient of variation of 5.6% [5] derived from the literature. Although these thresholds are a straightforward method to categorize responders, they do not consider the true training-induced response. In this context, more attention has been given to the necessity of distinguishing the true training-induced response from within-subject variability and measurement errors

of the specific setting [17]. Accordingly, some authors have suggested to use specific study designs such as repeated testing or reliability trials to analyse true training responses [23, 24]. A more individualized approach to take the day-to-day biological error and measurement error into account when interpreting and categorizing the response is calculating the technical error of measurement (TE_M) and using it as threshold for adaptations [24, 25]. It should be noted that a dichotomous approach in which individuals are labelled as (non-)responders on the basis of a single threshold is not without criticism. A single response threshold is more likely to distinguish a “true” response from an uncertain response than a “true” nonresponse [26, 27]. Moreover, classifying subjects as nonresponders on the basis of a single parameter neglects the wide range of possible biological training adaptations [28]. Another methodological challenge in testing the independent effect of training intensity lies in the necessity to control for the overall training dose (volume $\times$ intensity). This can be achieved by estimating and standardizing the total energy expenditure (EE) between different training modalities.

In this study, we sought to compare response rates between 26 weeks of moderate intensity training (55% $HR_{reserve}$) and training with an increase in training intensity (to 70% $HR_{reserve}$ and to 95% HR_{max}) after 10 and 18 weeks, respectively. The differences on the group level are subject in another publication and not discussed in detail here [29]. It was hypothesized that non-response rate can be reduced or even eliminated through an increase in intensity with energy expenditure held constant.

Material and Methods

All participants signed written informed consent. The study procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and the study was approved by the Ethics Committee of the Medical Association of Saarland (identification number 219/19).

Study Design and Randomization

Two training groups of untrained individuals performed 26 weeks of endurance training. The control group (CON) kept all training variables constant over the 26 weeks, whereas the intervention group (INC) increased training intensity after 10 and again after 18 weeks of training (for details see training below). The exercise EE was standardized on a within-subject basis by proportionally lowering the training volume in INC when the training intensity was increased. Treadmill tests to voluntary exhaustion were performed three times at baseline (T01, T02, T03), after 10 weeks (weeks 10), after 18 weeks (weeks 18) and after 26 weeks (weeks

26) of training. Using a minimization technique at week 10, subjects were allocated to either CON or INC [30, 31]. Factors for balancing were age, sex, baseline VO_{2max} , VO_{2max} response at week 10 (yes/no), and the magnitude of VO_{2max} response at week 10. The objective of this procedure was to balance the amount of responders in both groups. For this reason the intraindividual variability in VO_{2max} ($mL\ min^{-1}$) was used as each participant's threshold for response [5]. The intraindividual variability (iV) represents the day-to-day variability of VO_{2max} between T02 and T03 and was calculated as follows:

$$iV = |T02 - T03| / \text{mean}T02T03$$

Participants

Forty-eight (48), untrained subjects were recruited for participation. Inclusion criteria were, age 30–60 years, untrained status (last 6 months: $<1\ h\ week^{-1}$ endurance-type physical activity) and non-smoking (to avoid effects from cessation/reduction). Exclusion criteria were BMI $>30\ kg\ m^{-2}$, resting blood pressure (RR_{rest}) $\geq 160/100\ mmHg$, total cholesterol $\geq 300\ mg\ dL^{-1}$, maximum oxygen uptake (VO_{2max}) $>50\ mL\ kg^{-1}\ min^{-1}$ for men; $>45\ mL\ kg^{-1}\ min^{-1}$ for women, iron deficiency (Ferritin $\leq 34\ ng\ mL^{-1}$), thyroid dysfunction (TSH $\leq 0.34\ mU\ L^{-1}$ $\geq 4.0\ ng\ mL^{-1}$), medications with potential influence on target parameters (e.g. beta-blockers) and pregnancy. Thirty-two participants (46 ± 8 years, $25.4 \pm 3.3\ kg\ m^{-2}$ and $34 \pm 4\ mL\ min^{-1}\ kg^{-1}$) completed the 26 weeks training programme of which one data set could not be analysed due to technical issues. A participant flow chart is given in Fig. 1. At baseline and at weeks 10, there were no between-group differences for CON and INC ($P > 0.05$). Participants' characteristics are displayed in Table 1.

Training

Participants performed 26 weeks of walking or jogging on 3 day $week^{-1}$. For the first 10 weeks all participants trained at moderate intensity (50 min per session at 55% $HR_{reserve}$ [% HR_R]). After week 10, INC increased intensity to 70% HR_R and to a HIIT protocol after week 18. HIIT was performed with a 10 min warm-up at 70% HR_{max} followed by 4 times 4 min at 95% HR_{max} interspersed with 3 min at 70% HR_{max} and a cool-down at the same intensity. CON trained with moderate intensity throughout the entire course of the study. The length of training sessions were adjusted to maintain a constant within-subject EE. Adherence to the prescribed training intensity was recorded with a heart rate monitor (Sigma R1 Duo + ID. Free, Sigma-Elektro GmbH, Neustadt, Germany).

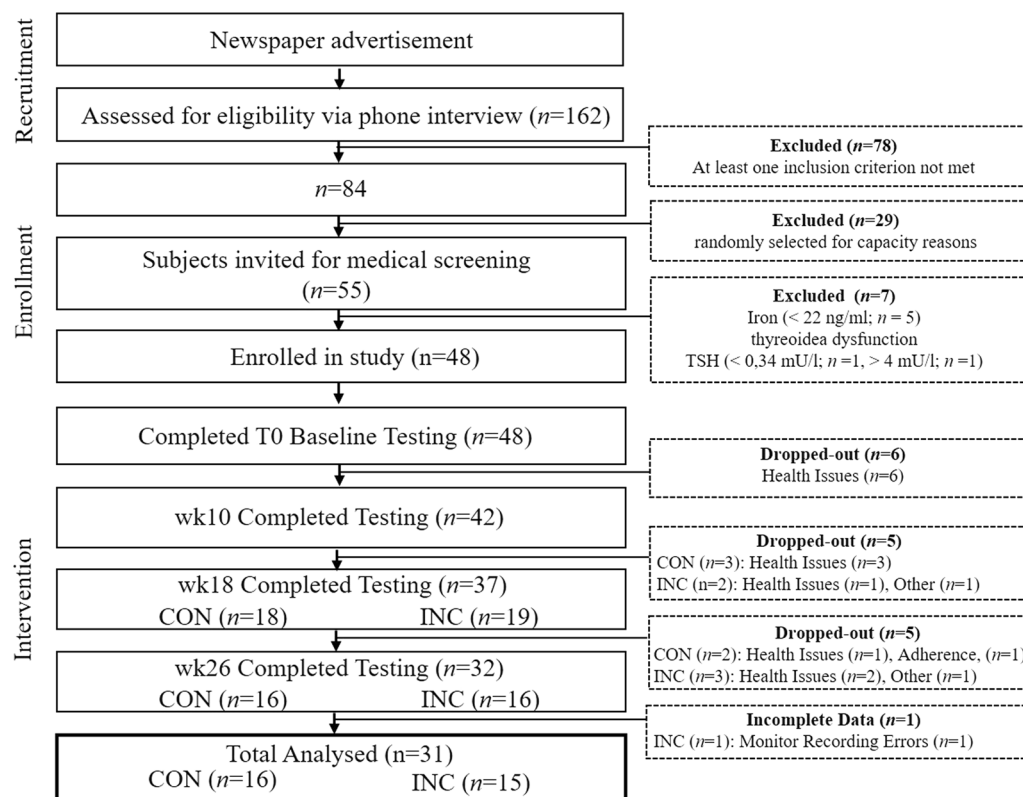


Fig. 1 Participant flow chart. Health issues were respiratory tract infections or musculoskeletal problems (e.g. overuse injuries)

Table 1 Participants characteristics at baseline

	Men	Women	P
n	13	18	
Anthropometric data			
Age (years)	47 ± 9	46 ± 8	0.65
Height (cm)	176.0 ± 6.8	167.2 ± 6.6	0.01
Weight (kg)	83.9 ± 12.4	68.2 ± 11.1	0.01
BMI (kg m ⁻²)	27.0 ± 2.9	24.3 ± 3.3	0.02
Body fat (%)	21.3 ± 2.9	23.6 ± 3.9	0.09
Hemodynamic characteristics at rest			
HR (bpm)	68 ± 7	69 ± 8	0.79
Systolic BP (mmHg)	124 ± 8	118 ± 9	0.06
Diastolic BP (mmHg)	83 ± 6	78 ± 8	0.04
Peak exercise performance			
VO _{2max} (mL min ⁻¹)	3019 ± 378	2231 ± 324	< 0.01
VO _{2max} (mL min ⁻¹ kg ⁻¹)	36.3 ± 4.1	33.1 ± 4.2	0.04
V _{max} (km h ⁻¹)	12.1 ± 1.1	10.4 ± 1.2	0.01
HR _{max} (b min ⁻¹)	186 ± 15	183 ± 11	0.47
La _{max} (mmol L ⁻¹)	9.3 ± 2.0	8.7 ± 2.4	0.42
RER _{max}	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.89

Values are means ± SD; BMI body mass index, HR heart rate, BP blood pressure, $\dot{V}O_{2max}$ maximum oxygen uptake, V_{max} maximum speed, La_{max} maximum lactate, RER_{max} maximum respiratory exchange ratio, P = between-group differences at baseline

Energy Expenditure

Oxygen uptake at the individual exercise heart rates was measured during the treadmill tests and used to estimate the EE for participants exercise heart rates by use of an average caloric equivalent (4.85 kcal L⁻¹ O₂) [32]. The EE for a certain heart rate was then multiplied with the prescribed training time at that heart rate. By adjusting session length, the overall within-subject EE was kept constant in INC throughout all intervention phases. For HIIT, this implied an individual adjustment of the cool-down length.

Testing

The first baseline test (T01) served as habituation to the maximal treadmill test and a medical examination with resting and exercise electrocardiogram (ECG). The following two baseline measurements (T02, T03) were performed to determine the intraindividual variability and the TE_M of $\dot{V}O_{2max}$. The baseline data represents the mean from both tests. Before each treadmill test, anthropometric data (height, weight, BMI and body fat) as well as hemodynamic characteristics (resting heart rate and blood pressure) were taken. Body fat percentage was estimated by a 10-site skinfold method with a Harpenden

caliper. Hemodynamic measures at rest were taken after a ten-minute-rest in supine position. Treadmill tests were performed on a Woodway ELG 70 (Woodway GmbH, Weil am Rhein, Germany) and gas exchange measurements were conducted continuously using a breath-by-breath system (MetaLyzer® 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany) which was calibrated according to manufacturer's instruction.

Treadmill test Protocol

The treadmill was set to a constant incline of 0.5%. All tests started at 4.0 km h⁻¹. Every 3 min, speed was increased by 1.0 km h⁻¹. The submaximal heart rate (HR_{submax}) during the graded exercise test was taken at the end of last 3 min stage. When the respiratory exchange ratio (REF) exceeded 0.95 for at least 30 s this was defined as last 3 min stage. Afterwards, the tests continued using a rampwise protocol with a speed increment of 0.8 km h⁻¹ per minute until voluntary exhaustion [33]. Maximal parameters were only

analysed if at least two of the following criteria were fulfilled: (1) HR_{max} ≥ 220-age, (2) maximal blood lactate concentration > 8 mmol L⁻¹, (3) maximal RER > 1.1 [34].

Responder Classification

Responders were identified after the 26-week training intervention by determining the TE_M, which is described as a conservative measure of assessor error and day-to-day variation in conducting an exercise test [6]. This application is considered very reliable in providing an estimate of the technical error which is unaffected by a change in the mean [35]. Values ≤ 1 × TE_M were considered a nonresponse, > 1 × TE_M a response. As some authors suggest a multiple of the TE_M (2 × TE_M) as a more conservative measure for response [23], these thresholds are given in Fig. 2, too. The TE_M was calculated by dividing the standard deviation of the difference score (*S*_{diff}) by √2 [35].

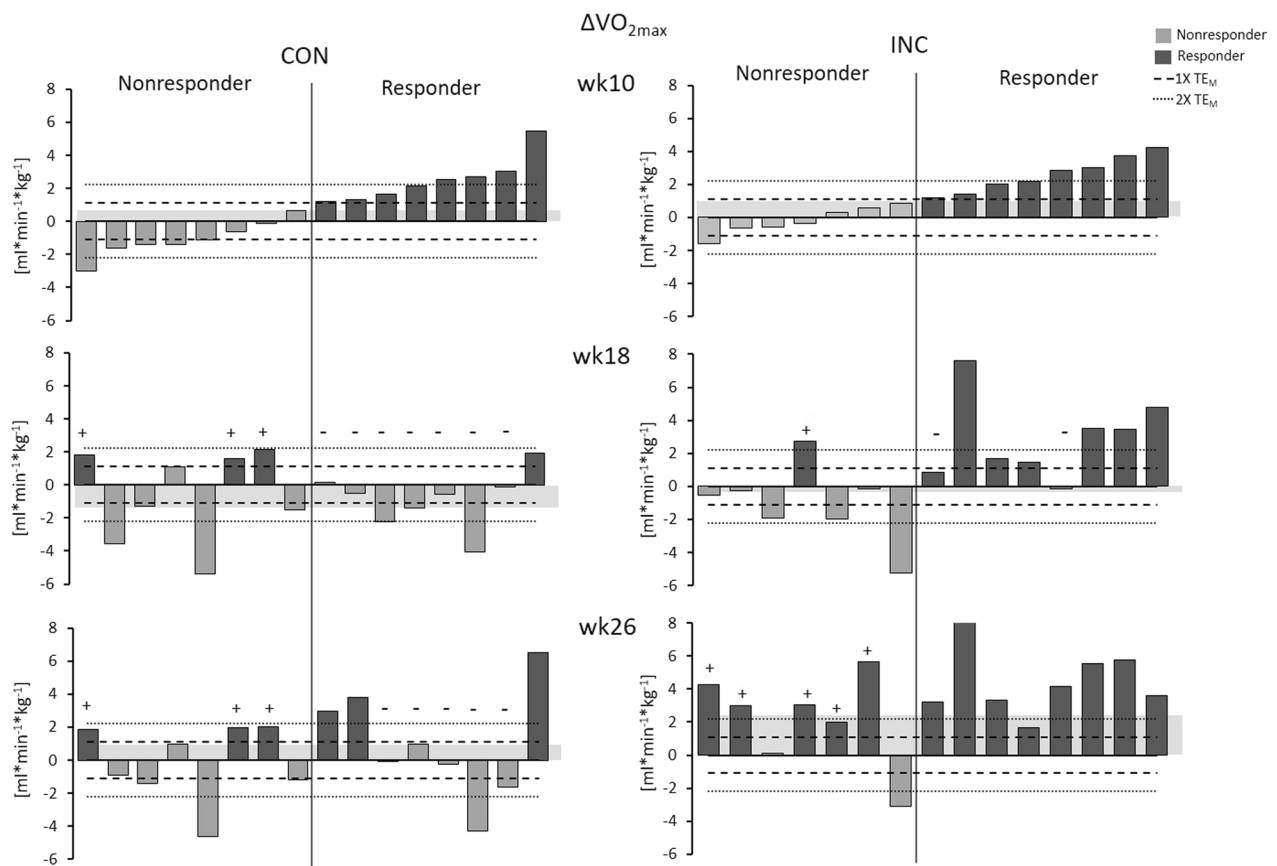


Fig. 2 Individual changes compared to baseline in $\text{VO}_{2\text{max}}$ [$\text{mL min}^{-1} \text{kg}^{-1}$] after 10, 18 and 26 weeks of training for CON and INC. The through line distinguishes initial responders from nonresponders ($1 \times \text{TE}_M$ = single technical error, $2 \times \text{TE}_M$ = multiple technical error); + eliminated nonresponse; – response turned into nonresponse. Each bar represents one subject. The order of bars is consistent in all figures. The group mean is illustrated through the bar in the background

$$TE_M = S_{diff} / \sqrt{2}$$

Statistical Analyses

The sample size was estimated a priori using an effect size for comparison between groups from two out of four arms of a previous INC training intervention study by Helgerud et al. (“4 × 4” vs. “LSD”: $d_{ppc2} = 0.547$) [10]. G*Power (version 3.1.9.4) was used to calculate the sample size for an ANOVA (main and interaction effect in VO_{2max} [mL min⁻¹ kg⁻¹]) with $\alpha = 0.05$, 80% power, 2 groups, 2 test time points. This led to a required sample size of $n = 29$ in total or 15 subjects per group, respectively. Taking into account an estimated drop-out rate of 28% [36], the aim was to start the study with $n > 40$ respectively $n > 20$ per group.

IBM's Statistical Package for the Social Science (SPSS v27; IBM; USA) was used for statistical analysis. Sex differences at baseline were examined using *t*-tests for independent samples. Mann–Whitney–*U*-Tests were used to compare baseline characteristics between responders and (uncertain)nonresponders. The percentage of responders was calculated on the number of individuals who met less than $1 \times TE_M$ between week 10 and week 26 for each group. Fisher's Exact Test was used to compare the rate of responders between groups at week 10, week 18 and week 26. The McNemar Test was used to compare the rates of response between week 10 and week 26 within-group. A *P* value of < 0.05 for the α -error was considered statistically significant.

Results

Compliance, Exercise Intervention and Test Criteria

Regarding frequency of training, adherence to prescribed exercise heart rate and EE, there were no statistically significant group differences ($P > 0.05$). CON completed 79.6 ± 6.95 and INC 79.8 ± 8.09 sessions. The average EE per training session estimated by indirect calorimetry was 401 ± 105 kcal with no group difference ($P = 0.914$). Average exercise HR up to week 10 was $100 \pm 2\%$ (CON) and $101 \pm 2\%$ (INC) of prescribed HR, from week 10 to week 18 it was $101 \pm 4\%$ (CON) and $99 \pm 1\%$ (INC) and from week 18 to week 26 it was $99 \pm 1\%$ (CON) and $97 \pm 2\%$ (INC). The drop-out rate was 35% (Fig. 1). HR_{max} (b min⁻¹), La_{max} (mmol L⁻¹) and RER_{max} indicated maximal exhaustion in both groups from baseline (CON: 186 ± 12 ; 9.5 ± 2.2 ; 1.2 ± 0.1 ; INC: 182 ± 13 ; 8.4 ± 2.1 ; 1.2 ± 0.1) to weeks 26 (CON: 185 ± 11 ; 9.5 ± 2.2 ; 1.3 ± 0.1 ; INC: 181 ± 12 ; 9.4 ± 2.0 ; 1.3 ± 0.1).

Baseline Analysis

There were no group-differences at baseline for anthropometric data for age ($P = 0.73$), BMI ($P = 0.95$), BF ($P = 0.41$), hemodynamic characteristics at rest for HR ($P = 0.65$), BP_{sys} ($P = 0.44$), BP_{dias} ($P = 0.29$) and peak exercise data for relative VO_{2max} ($P = 0.57$), absolute VO_{2max} ($P = 0.71$), V_{max} ($P = 0.50$), HR_{max} ($P = 0.44$), La_{max} ($P = 0.17$) and RER_{max} ($P = 0.52$). Baseline characteristics are shown in Table 1. There were no differences between responders and nonresponders at baseline for age ($P = 0.06$), BMI ($P = 0.62$), HR_{rest} ($P = 0.65$), BP_{sys} ($P = 0.32$), BP_{dias} ($P = 0.38$), relative VO_{2max} ($P = 0.98$), absolute VO_{2max} ($P = 0.86$) and V_{max} ($P = 0.86$).

Mean Responses

Baseline data as well as changes over time for all parameters are presented in Table 2.

After 26 weeks of training INC improved $\dot{V}O_{2max}$ significantly by 3.4 ± 2.7 mL kg⁻¹ min⁻¹ ($P = 0.002$) as well as from week 18 to week 26 ($P = 0.002$). Changes in CON were not significant (0.4 ± 2.9 mL kg⁻¹ min⁻¹). For relative VO_{2max} , improvements were significantly higher for INC than for CON ($P = 0.02$). The mean values for relative VO_{2max} at baseline and after weeks 10, weeks 18 and weeks 26 for CON were 34.9 ± 3.6 , 35.6 ± 4.5 , 34.1 ± 3.9 , 35.3 ± 4.0 mL kg⁻¹ min⁻¹ and for INC were 34.0 ± 5.2 , 35.2 ± 5.5 , 35.0 ± 5.1 , 37.4 ± 4.9 mL kg⁻¹ min⁻¹, as described elsewhere in more detail [29].

Rate of Responders

Changes in VO_{2max} after 10, 18 and 26 weeks of training for CON and INC are shown in Table 2. INC increased the rate of responders more effectively than CON ($P = 0.012$).

After 10 weeks of training at an intensity of 55% HR_R , there were no between-groups differences in the rate of responders for relative VO_{2max} (CON: 50%; INC: 53%; $P = 0.569$), HR_{rest} (CON: 56%; INC: 33%; $P = 0.179$) and HR_{submax} (CON: 50%; INC: 47%; $P = 0.569$).

After 18 weeks of training there were also no between-groups differences in the rate of responders for relative VO_{2max} (CON: 25%; INC: 47%; $P = 0.189$), HR_{rest} (CON: 62%; INC: 40%; $P = 0.186$) and HR_{submax} (CON: 50%; INC: 67%; $P = 0.283$).

After 26 weeks of training the differences in the rate of responders were greater for INC than for CON for relative VO_{2max} (CON: 37%; INC: 87%; $P = 0.009$) and HR_{rest} (CON: 25%; INC: 87%; $P < 0.001$) but not for HR_{submax} (CON: 63%; INC: 67%; $P = 0.553$).

Within group analysis showed that the rate of response was increased between week 10 and week 26 in INC for relative VO_{2max} from 53 to 87% ($P = 0.063$) and HR_{rest}

Table 2 Baseline values and changes after 10, 18 and 26 weeks of training for group and response

	Baseline	Δ weeks 0–10	n (%)	Δ weeks 10–18	n (%)	Δ weeks 18–26	n (%)
VO_{2max} [mL min⁻¹ kg⁻¹]							
CON							
r	34.9 ± 3.5	2.5 ± 1.4	[8 (50)]	1.5 ± 3.5	[4 (25)]	2.0 ± 2.2	[6 (37)]
nr	34.9 ± 3.9	-1.1 ± 1.1	[8 (50)]	-2.4 ± 2.3	[12 (75)]	0.7 ± 1.3	[10 (63)]
INC							
r	33.0 ± 4.7	2.6 ± 1.1	[8 (53)]	1.3 ± 2.5	[7 (47)]	2.4 ± 2.0	[13 (87)]
nr	35.0 ± 5.9	-0.2 ± 0.8	[7 (47)]	-1.5 ± 2.3	[8 (53)]	2.1 ± 0.1	[2 (13)]
VO_{2max} [mL min⁻¹]							
CON							
r	2595 ± 601	167 ± 15	[6 (37)]	171.0 ± 39.6	[2 (12)]	139.3 ± 144.7	[4 (25)]
nr	2596 ± 542	-54 ± 93	[10 (63)]	-151.4 ± 175.1	[14 (88)]	47.8 ± 120.5	[12 (75)]
INC							
r	2645 ± 531	145 ± 64	[9 (60)]	78.7 ± 124.4	[6 (40)]	123.0 ± 142.2	[11 (73)]
nr	2343 ± 473	-3 ± 60	[6 (40)]	-162.1 ± 125.9	[9 (60)]	116.8 ± 129.9	[4 (27)]
V_{max} [km h⁻¹]							
CON							
r	11.2 ± 1.4	0.8 ± 0.3	[15 (94)]	0.2 ± 0.3	[16 (100)]	0.0 ± 0.3	[16 (100)]
nr	13.2 ± 0.0	0.4 ± 0.0	[1 (6)]	/ ± /	[0]	/ ± /	[0]
INC							
r	10.8 ± 1.5	0.8 ± 0.3	[14 (93)]	0.5 ± 0.4	[14 (93)]	0.5 ± 0.4	[14 (93)]
nr	12.2 ± 0.0	-0.4 ± 0.0	[1 (7)]	0.2 ± 0.0	[1 (7)]	-0.6 ± 0.0	[1 (7)]
HR_{rest} [b min⁻¹]							
CON							
r	74.4 ± 9.2	-9.0 ± 6.8	[7 (44)]	-0.7 ± 5.8	[6 (38)]	-1.6 ± 5.2	[4 (25)]
nr	65.3 ± 6.6	-1.0 ± 1.6	[9 (56)]	3.5 ± 3.6	[10 (62)]	1.2 ± 3.0	[12 (75)]
INC							
r	70.6 ± 4.2	-8.2 ± 2.3	[5 (33)]	-7.2 ± 5.7	[6 (40)]	-3.0 ± 3.9	[13 (87)]
nr	66.7 ± 6.3	2.3 ± 4.1	[10 (67)]	-0.3 ± 5.7	[9 (60)]	-1.0 ± 2.8	[2 (13)]
HR_{submax} [b min⁻¹]							
CON							
r	137.3 ± 7.7	-7.4 ± 3.1	[8 (50)]	-1.5 ± 5.7	[8 (50)]	-0.5 ± 4.1	[10 (63)]
nr	134.6 ± 16.0	-2.7 ± 2.3	[8 (50)]	2.1 ± 8.6	[8 (50)]	1.4 ± 4.9	[6 (37)]
INC							
r	132.2 ± 15.6	-10.8 ± 3.3	[7 (47)]	-3.5 ± 5.5	[10 (67)]	-2.0 ± 7.6	[10 (67)]
nr	132.7 ± 8.8	4.2 ± 3.8	[8 (53)]	-4.4 ± 5.7	[5 (33)]	0.9 ± 7.5	[5 (33)]

Δ = changes after 10, 18 and 26 weeks of training for CON and INC in VO_{2max} [mL min⁻¹ kg⁻¹]; VO_{2max} [mL min⁻¹], V_{max} [km h⁻¹]; HR_{rest} [b min⁻¹]; HR_{submax} [b min⁻¹]; values are presented as means ± SD; r = responder, nr = nonresponder; n (%) = number (rate) of responders/nonresponders

from 33 to 87% ($P=0.008$). From week 18 to week 26 INC increased the rate of VO_{2max} responders from 47 to 87% ($P=0.031$).

In CON there was a non-significant decrease in the rate of response for relative VO_{2max} from 50 to 37% ($P=0.754$) and HR_{rest} from 44 to 25% ($P=0.25$) from week 10 to week 26.

Discussion

This study investigated the role of an increase in training intensity while maintaining EE for increasing the responder rate to endurance training in healthy untrained subjects. With an average EE per training session of 400 kcal, positive effects can be achieved by both moderate and intensive training. As expected, a high interindividual variation of the response was observed.

Responders for $\text{VO}_{2\text{max}}$ were observed in both groups and by stratified randomization equally distributed (CON=50%; INC=53%). The main findings of this research are (1) through an increase in training intensity response rate for $\text{VO}_{2\text{max}}$ was increased from 53 to 87% despite total EE remaining the same, (2) given a constant energy consumption, a high intensity interval training effectively increases the rate of responders as indicated by an additional increase in response rate between week 18 and week 26 (it should be noted that this increase occurred after 18 weeks of training had already been completed) and (3) the training stimulus at an intensity of $70\%\text{HR}_R$ is not sufficient to increase response after 10 weeks of training at $55\%\text{HR}_R$.

We were able to show that for standardized isocaloric training interventions the choice of intensity affects the magnitude of $\Delta\text{VO}_{2\text{max}}$ as well as the rate of response. When training intensity was increased from $55\%\text{HR}_R$ to $70\%\text{HR}_R$ between week 10 and 18 weeks no increase in response rate was observed after 8 weeks. Only when INC performed HIIT between week 18 and week 26, the response rate was significantly increased (+75%) in most participants. This suggests that for isocaloric interventions the intensity must be in the high intensity domain to produce more responders. Previous studies have already shown that HIIT is more effective than moderate training for improvements of CRF when EE is controlled for [37, 38]. A novel finding of our study is that there does not seem to be a linear relationship between intensity and responder rates as training with $70\%\text{HR}_R$ did not increase response rate effectively. It is likely that certain physiological pathways leading to higher $\text{VO}_{2\text{max}}$ are activated particularly through a training stimulus above a certain threshold. There is evidence that HIIT yields greater improvements in mitochondrial content than work-matched moderate training [39]. Torma and colleagues related the higher effectiveness of HIIT to a larger activation of fast-twitch fibres and an advanced mitochondrial biogenesis [40]. Despite these works it is still unclear what the exact pathways are that lead to higher $\text{VO}_{2\text{max}}$. It seems unlikely that even for a standardized training programme responders improve their $\Delta\text{VO}_{2\text{max}}$ through a uniform physiological adaption process [41]. Although our data show that HIIT is more likely to trigger a response in markers of CRF, there were still 2 out of 8 initial nonresponders in INC after 26 weeks. This agrees with findings of Timmons and colleagues [42] that 20% of individuals show no improvement in aerobic capacity even after high intensity training. Considering Montero's and Lundby's [19] study which shows that nonresponse can be eliminated through training doses of up to 300 min per week, we conclude that for some individuals an adjustment to HIIT for a given training

dose might not be sufficient and higher overall training doses, i.e. higher EE, are necessary in these cases to elicit a training response increase response.

The overall effects on $\text{VO}_{2\text{max}}$ as well as the rate of responders after the first 10 weeks of CON were comparable with other studies investigating the effects of moderate intensity training [10, 43]. Over the next 16 weeks, 3 additional participants, from an initial 8, became responders. From the initial 8 responders at baseline 7 were categorized as nonresponders (respectively uncertain responders) at weeks 18 and 5 at week 26. Our data therefore suggest that continued training at the same intensity does not automatically have a positive effect on the rate of responders. Additionally, in accordance with international guidelines [44], we found that moderate intensity training might not always produce a lasting training response when the training dose is not intensified over time. One rationale for this finding is that the first 10 weeks of training triggered primarily adaptations of the cardiovascular system that led to improved mechanisms of oxygen transport and consumption and therefore an increase in $\text{VO}_{2\text{max}}$. These adaptations plateaued and, in some cases, possibly even regressed when the training dose remained the same and submaximal adaptations (e.g. metabolic system, running economy) presumably became more pronounced over time. In this context, it must be emphasized that the exercise heart rate was not significantly adjusted in CON at any point over 26 weeks and effectively increased over time. This may have caused a lower metabolic strain over time for a given heart rate because of higher metabolic efficiency, which could cause a decreasing training stimulus over time for these individuals. This assumption is supported by findings by Weatherwax and colleagues who compared response rates for a training prescription based on $\%\text{HR}_R$ with an individualized training based on ventilatory thresholds [11]. The response rates were 60% for the standardized and 100% for the individualized training. In line with these findings and others [45, 46] the question remains whether response rates indicate differences in trainability or are a consequence of variation in the between-subject metabolic strain for a fixed heart rate percentage. Although the literature shows that individualized training prescription can produce more homogenous training responses [47], it should not be overlooked that in many practical settings the necessary metabolic testing for that type of prescription is not feasible. For the time being, the majority of individuals that take up an unsupervised exercise regimen will rely on the international guidelines and use heart rate as the only physiological measure to monitor training intensity. In this context, our study has shown that the implementation of high intensity efforts increases the likelihood of improved fitness.

Although the magnitude of adaption for $V_{\max}$ between the two groups were in favour of INC, there were no difference in the response rates for this parameter. This highlights that moderate as well as intense training protocols yield improvements in functional capacity. Vollaard and colleagues have already shown that for untrained individuals improvements in maximal running speed are not related to $VO_{2\max}$ [48]. Our study has confirmed these findings, as there was no uniform pattern of response for $V_{\max}$ and $VO_{2\max}$. Although the prognostic value of $VO_{2\max}$ for overall health and all-cause mortality is widely accepted, it is still unclear to which degree $VO_{2\max}$ or the higher levels of physical activity through which it is achieved are the causal factor for improved health [49]. We therefore suggest future research to focus more on the connection between nonresponse and health benefits, acknowledging the methodical challenges in such research designs. In this context it should be noted that an adaptation below a certain threshold is not equal to a nonresponse as there is a range of uncertainty between “true” response and nonresponse.

Limitations

Our data point out that a single post-test might not be sufficient to categorize individuals as responders with certainty. We have shown that for a standardized training intervention there is a considerable within-subject fluctuation of response over time. This is in line with other recommendations for repeated testing during an exercise intervention [23, 24]. Nevertheless, the strength of this study is that the within-subject variability of $VO_{2\max}$ was analysed by two baseline measurements. In our study, the TE_M was $4.2 \pm 2.7\%$ and was comparable in both groups. Thus, it was similar to the often used coefficient of variation of 5.6% reported in literature [5]. In other studies, most subjects showed a response in at least one parameter, except for $VO_{2\max}$ [5]. This highlights that the efficacy of training interventions should be assessed through several measures.

Since the level of intraindividual variability may have an influence on the response, it would be interesting to see how intraindividual variability changes in the training process. For this purpose, Ross and colleagues [8] recommend including a control group to measure the interindividual response variability and to perform additional measurements at the pre- and post-tests. Participants were instructed to maintain eating habits as well as daily physical activity. As we did not record the daily physical activity, we cannot rule out tiny influences from this source and suggest future research to include the influence of lifestyle habits on the training response.

Conclusion

The current study demonstrates that training in the high intensity domain increases the rate of responders for $VO_{2\max}$ for most individuals even when the total energy expenditure remains the same. Thus, training at intensities around $VO_{2\max}$ such as in HIIT is well suited to effectively increase the rate of responders. If the specifications of a standardized moderate endurance training remain constant after the period of 10 weeks of training, further training adaptations are unlikely. Therefore, training in the high intensity domain is an effective way to achieve and maintain a training response without the need of a higher total training volume. This is of particular relevance for settings, where individualized trainings prescriptions are not feasible.

Abbreviations

BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CON	Control group (moderate intensity)
CRF	Cardiorespiratory fitness
EE	Total energy expenditure
HIIT	High-intensity interval training
HR_{rest}	Resting heart rate
HR_{reserve}	Heart rate reserve
HR_{submax}	Submaximal heart rate
INC	Intervention group (increasing intensity)
iV	Intraindividual variability
$La_{\max}$	Maximum lactate
RER	Respiratory exchange ratio
T01	Habituation to the maximal treadmill test and a medical examination
T02	Baseline measurement 1
T03	Baseline measurement 2
TE_M	Technical error of measurement
$V_{\max}$	Maximum speed
$VO_{2\max}$	Maximum oxygen uptake
wk10	10 Weeks of training
wk18	18 Weeks of training
wk26	26 Weeks of training

Acknowledgements

Not applicable.

Author Contributions

MR wrote the first draft of the manuscript and analysed and interpreted the data from the subjects. Methodological quality assessments were conducted by FR, AV and TM. AH contributed to idea conception. AB and LB conducted the data collection and supervised the training intervention. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. We did not receive any funding for our work from any organizations.

Availability of Data and Materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics Approval and Consent to Participate

All participants signed written informed consent. The study procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and the study was approved

by the Ethics Committee of the Medical Association of Saarland (identification number 219/19).

Consent for Publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Institute of Sports and Preventive Medicine, University of Saarland, Saarbrücken, Germany. ²German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management, Saarbrücken, Germany. ³Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany. ⁴Institute of Psychology and Sport Science, Leopold-Franzens-University of Innsbruck, Innsbruck, Austria.

Received: 8 March 2023 Accepted: 8 May 2023

Published online: 20 May 2023

References

- Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres J-P, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:306–14.
- Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51:494–503. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841>.
- Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for $\dot{V}O_{2\max}$ improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*. 2015;45:1469–81. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0365-0>.
- Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S446–51. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00013>. (discussion S452–3).
- Scharhag-Rosenberger F, Walitzek S, Kindermann W, Meyer T. Differences in adaptations to 1 year of aerobic endurance training: individual patterns of nonresponse. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22:113–8.
- Ross R, de Lannoy L, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1506–14. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.024>.
- Maturana FM, Schellhorn P, Erz G, Burgstahler C, Widmann M, Munz B, et al. Individual cardiovascular responsiveness to work-matched exercise within the moderate- and severe-intensity domains. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 2021;121:2039–59. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04676-7>.
- Ross R, Goodpaster BH, Koch LG, Sarzynski MA, Kohrt WM, Johannsen NM, et al. Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. *Br J Sports Med*. 2019;53:1141–53. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100328>.
- Bonet JB, Magalhães J, Viscor G, Pagès T, Ventura JL, Torrella JR, Javierre C. Inter-individual different responses to continuous and interval training in recreational middle-aged women runners. *Front Physiol*. 2020;11:579835. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.579835>.
- Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkås M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve $\dot{V}O_{2\max}$ more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:665–71.
- Weatherwax RM, Harris NK, Kilding AE, Dalleck LC. Incidence of $\dot{V}O_{2\max}$ responders to personalized versus standardized exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:681–91. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001842>.
- Bonafiglia JT, Preobrazenski N, Islam H, Walsh JJ, Ross R, Johannsen NM, et al. Exploring differences in cardiorespiratory fitness response rates across varying doses of exercise training: a retrospective analysis of eight randomized controlled trials. *Sports Med*. 2021;51:1785–97. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01442-9>.
- Raleigh JP, Giles MD, Scribbans TD, Edgett BA, Sawula LJ, Bonafiglia JT, et al. The impact of work-matched interval training on $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ and $\dot{V}O_2$ kinetics: diminishing returns with increasing intensity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41:706–13. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0614>.
- Bonafiglia JT, Swinton PA, Ross R, Johannsen NM, Martin CK, Church TS, et al. Interindividual differences in trainability and moderators of cardiorespiratory fitness, waist circumference, and body mass responses: a large-scale individual participant data meta-analysis. *Sports Med*. 2022;52:2837–51. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01725-9>.
- Poon ET-C, Wongpipit W, Ho RS-T, Wong SH-S. Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci*. 2021;39:1996–2005. <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1912453>.
- Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017;18:635–46.
- Hecksteden A, Kraushaar J, Scharhag-Rosenberger F, Theisen D, Senn S, Meyer T. Individual response to exercise training—a statistical perspective. *J Appl Physiol*. 2015;118:1450–9.
- Bonafiglia JT, Brennan AM, Ross R, Gurd BJ. An appraisal of the SDIR as an estimate of true individual differences in training responsiveness in parallel-arm exercise randomized controlled trials. *Physiol Rep*. 2019;7:e14163. <https://doi.org/10.14814/phy2.14163>.
- Montero D, Lundby C. Refuting the myth of non-response to exercise training: “non-responders” do respond to higher dose of training. *J Physiol*. 2017;595:3377–87.
- Chmelo EA, Crotts CI, Newman JC, Brinkley TE, Lyles MF, Leng X, et al. Heterogeneity of physical function responses to exercise training in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:462–9. <https://doi.org/10.1111/jgs.13322>.
- Pandey A, Swift DL, McGuire DK, Ayers CR, Neeland IJ, Blair SN, et al. Metabolic effects of exercise training among fitness-nonresponsive patients with type 2 diabetes: the HART-D study. *Diabetes Care*. 2015;38:1494–501. <https://doi.org/10.2337/dc14-2378>.
- Sisson SB, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Bouchard C, Blair SN, Church TS. Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:539–45. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181896c4e>.
- Jacques M, Landen S, Romero JA, Yan X, Hiam D, Jones P, et al. Implementation of multiple statistical methods to estimate variability and individual response to training. *Eur J Sport Sci*. 2022. <https://doi.org/10.1080/17461391.2022.2048894>.
- Hecksteden A, Pitsch W, Rosenberger F, Meyer T. Repeated testing for the assessment of individual response to exercise training. *J Appl Physiol*. 2018;124:1567–79. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00896.2017>.
- Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Häkkinen K, et al. Adverse metabolic response to regular exercise: Is it a rare or common occurrence? *PLoS ONE*. 2012;7:e37887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037887>.
- Bonafiglia JT, Nelms MW, Preobrazenski N, LeBlanc C, Robins L, Lu S, et al. Moving beyond threshold-based dichotomous classification to improve the accuracy in classifying non-responders. *Physiol Rep*. 2018;6:e13928. <https://doi.org/10.14814/phy2.13928>.
- Swinton PA, Lloyd R, Keogh JW, Agouris I, Stewart AD. A biomechanical comparison of the traditional squat, powerlifting squat, and box squat: Ein biomechanischer Vergleich der traditionellen Kniebeuge, der Powerlifting-Kniebeuge und der Kastenknienbeuge. *J Strength Cond Res*. 2012;26:1805–16.
- Pickering C, Kiely J. Do non-responders to exercise exist—and if so, What should we do about them? *Sports Med*. 2018;49:1–7. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-01041-1>.
- Reuter M, Rosenberger F, Barz A, Venhorst A, Blanz L, Röcker K, Meyer T. Effects of moderate intensity training vs. energy-matched training with higher intensity. *Int J Sports Med*. 2022;(under review).
- Madurasinghe VW. Sequence balance minimisation: minimising with unequal treatment allocations. *Trials*. 2017;18:207. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1942-3>.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.

32. Jeukendrup AE, Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med*. 2005;26(Suppl 1):S28–37. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830512>.
33. Meyer T, Auracher M, Heeg K, Urhausen A, Kindermann W. Does cumulative endurance training at the weekends impair training effectiveness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:578–84. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000198921.34814.4d>.
34. Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M, editors. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 10th ed. New York: Wolters Kluwer; 2018.
35. Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*. 2000;30:1–15. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030010-00001>.
36. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Walitzek S, Kindermann W. Time course of changes in endurance capacity: a 1-yr training study. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1130–7.
37. Maturana FM, Schellhorn P, Erz G, Burgstahler C, Widmann M, Munz B, et al. Individual cardiovascular responsiveness to work-matched exercise within the moderate- and severe-intensity domains. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121:2039–59. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04676-7>.
38. O'Donovan G, Owen A, Bird SR, Kearney EM, Nevill AM, Jones DW, Woolf-May K. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol*. 2005;98:1619–25. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01310.2004>.
39. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol*. 2017;595:2915–30. <https://doi.org/10.1113/JP273196>.
40. Torma F, Gombos Z, Jokai M, Takeda M, Mimura T, Radak Z. High intensity interval training and molecular adaptive response of skeletal muscle. *Sports Med Health Sci*. 2019;1:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2019.08.003>.
41. Lundby C, Montero D, Joyner M. Biology of $\text{VO}_{2\text{max}}$: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;220:218–28. <https://doi.org/10.1111/apha.12827>.
42. Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, Koch LG, Sarzynski M, Jensen T, et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol*. 2010;108:1487–96.
43. Williams CJ, Gurd BJ, Bonafiglia JT, Voisin S, Li Z, Harvey N, et al. A multi-center comparison of $\text{O}_{2\text{peak}}$ trainability between interval training and moderate intensity continuous training. *Front Physiol*. 2019;10:19. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00019>.
44. World Health Organization. Global status report on physical activity. Geneva: World Health Organization; 2022.
45. Anselmi F, Cavigli L, Pagliaro A, Valente S, Valentini F, Cameli M, et al. The importance of ventilatory thresholds to define aerobic exercise intensity in cardiac patients and healthy subjects. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31:1796–808. <https://doi.org/10.1111/sms.14007>.
46. Meyer T, Gabriel HH, Kindermann W. Is determination of exercise intensities as percentages of $\text{VO}_{2\text{max}}$ or HR_{max} adequate? *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:1342–5. <https://doi.org/10.1097/00005768-199909000-00017>.
47. Meyler S, Bottoms L, Wellsted D, Muniz-Pumares D. Variability in exercise tolerance and physiological responses to exercise prescribed relative to physiological thresholds and to maximum oxygen uptake. *Exp Physiol*. 2023;108:581–94. <https://doi.org/10.1113/EP090878>.
48. Vollaard NBJ, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, Rooyackers O, Jansson E, Greenhaff PL, et al. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol*. 2009;106:1479–86. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91453.2008>.
49. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S379–99. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00007>. (discussion S419–20).

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

7.3 Veröffentlichung 3

Joisten N*, **Reuter M***, Rosenberger F, Venhorst A, Kupjetz M, Walzik D, Schenk A, McCann A, Ueland P, Meyer T# & Zimmer P# (2025). Exercise training restores longevity-associated tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid levels in middle-aged adults. *Acta Physiologica* 241:5: e70041.

DOI: 10.1111/apha.70041.

RESEARCH PAPER

Exercise training restores longevity-associated tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid levels in middle-aged adults

Niklas Joisten^{1,2}  | Marcel Reuter^{3,4} | Friederike Rosenberger⁴ |
 Andreas Venhorst³ | Marie Kupjetz² | David Walzik²  | Alexander Schenk² |
 Adrian McCann⁵ | Per Magne Ueland⁵ | Tim Meyer³ | Philipp Zimmer² 

¹Division of Exercise and Movement Science, Institute for Sport Science, University of Göttingen, Göttingen, Germany

²Division of Performance and Health (Sports Medicine), Institute for Sport and Sport Science, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

³Institute of Sports and Preventive Medicine, University of Saarland, Saarbrücken, Germany

⁴German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management, Saarbrücken, Germany

⁵Bevital AS, Bergen, Norway

Correspondence

Philipp Zimmer, Division of Performance and Health (Sports Medicine), Institute for Sport and Sport Science, TU Dortmund University, Dortmund, Germany.
 Email: philipp.zimmer@tu-dortmund.de

Abstract

Aim: Recent pre-clinical evidence suggests that the tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA) and the related enzyme activity along the kynurenine metabolic pathway (KP) are associated with lifespan extension. We aimed to translate these findings into humans and expose exercise training as a potential non-pharmacological intervention to modulate this metabolic hub.

Methods: To explore whether recent pre-clinical findings might also be of relevance for humans, we analyzed the evolutionary conservation of KYNU and HAAO, the two core KP enzymes associated with 3-HAA. In a cross-sectional analysis of young-to-middle-aged adults ($N=84$), we examined potential associations of serum 3-HAA and its precursor anthranilic acid with age. We then investigated whether 26 weeks of endurance exercise (increasing intensity (INC) during the intervention period ($n=17$) vs. conventional moderate continuous training (CON) matched for energy expenditure ($n=17$)) impacted 3-HAA levels, related metabolic ratios, and other KP metabolites.

Results: We demonstrate that the core KP enzymes associated with 3-HAA are evolutionarily conserved in humans. Serum 3-HAA and its precursor anthranilic acid were consistently associated with age in young-to-middle-aged adults. Both exercise modes tested induced an increase in 3-HAA levels of 134% ($p<0.001$) and 85% ($p<0.001$) compared with baseline, respectively, without a significant time*group interaction effect.

Conclusion: We translate the association between systemic 3-HAA levels and age from animal models into humans and highlight longer-term exercise training as an efficient strategy to boost systemic 3-HAA levels in middle-aged adults. Our

Niklas Joisten and Marcel Reuter shared first authorship.

Tim Meyer and Philipp Zimmer shared last authorship.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Acta Physiologica* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Scandinavian Physiological Society.

findings open promising research avenues concerning the mediating role of 3-HAA in training adaptations, health, and longevity.

KEYWORDS

aging, exercise, high-intensity interval training, kynurenine pathway, tryptophan

1 | INTRODUCTION

An imbalanced tryptophan degradation along the kynurenine pathway (KP) represents a hallmark of aging and several age-related diseases.¹ While the initial and key regulating enzyme of the KP, indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO-1), is chronically upregulated in various cell types and tissues during the aging process,^{2,3} investigations across different animal models have exposed further KP enzymes as potential targets for healthy aging or lifespan extension, such as tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO2),⁴ kynureninase (KYNU),⁵ or aminocarboxymuconate semialdehyde decarboxylase (ACMSD).⁶ Altered KP enzyme activity results in modified KP metabolite abundance, which in turn can affect various physiological processes related to aging, including energy homeostasis, oxidative stress response, and inflammation.^{7,8}

Recently, the KP downstream metabolite 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA) has been shown to slow down aging and promote longevity in animal models. Dang et al.⁹ demonstrated that knockdown of the 3-HAA 3,4-dioxygenase gene 1 (*haao-1*), which encodes for the enzyme that further catabolizes 3-HAA, leads to a lifespan extension of ~30%, and contributes to healthy aging in *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). The authors then investigated this observation in mice and reported that both supplementing the diet with 3-HAA in male mice as well as knocking down *haao-1* in female mice significantly extended lifespan compared with wild-type mice.⁹ These results point to the KP enzyme HAAO and the KP metabolite 3-HAA as potential therapeutic targets for age-related health decline.

Many epidemiological studies show that physical fitness is related to longevity.¹⁰ In this context, endurance exercise training is a widely accepted strategy to effectively promote healthy aging.¹¹ The only large-scale randomized controlled trial ($n=1567$), the *Generation 100 study*, investigated the effect of high-intensity interval training (HIIT) versus moderate-intensity continuous training (MICT) versus a control group on all-cause mortality over 5 years as the primary endpoint. The results of this trial point to the superiority of HIIT compared with conventional MICT in lowering aging-associated all-cause mortality, but there was only a non-significant trend reported for effects between HIIT and MICT.¹² Moreover, epidemiological evidence shows that

former elite athletes live substantially longer than the general population,^{13,14} suggesting that training at greater volumes and/or higher intensities may contribute to longevity. Endurance training improves fat oxidation¹⁵ and increases cardiovascular fitness (i.e., $\dot{V}O_{2max}$)¹⁶ which leads to higher performance capacity and lower risk of lifestyle-related diseases (e.g., type 2 diabetes). However, more exploratory translational trials are needed to improve our understanding of the mechanisms linking exercise training adaptations to the aging process, health, and longevity, and finally optimize population-specific exercise recommendations.

There is a limited but growing body of evidence on the KP in the context of exercise, with studies demonstrating that endurance exercise training is a potent modulator of the KP in animal models and in humans.¹⁷ Agudelo et al.¹⁸ showed that an exercised skeletal muscle mediates the conversion of kynurenine to kynurenic acid, thereby protecting mice from stress-induced depression. We and others have replicated this exercise-induced increase in kynurenic acid levels in mice in different human populations.^{17,19} However, until now, the analysis of KP metabolite levels in the context of exercise is limited to the assessment of a few key metabolites, and investigations on 3-HAA are lacking.¹⁷

Here, we aimed to translate the findings from Dang et al.⁹ into humans and investigated whether (i) the KP enzymes KYNU and HAAO are evolutionarily conserved using sequence alignment, (ii) serum levels of 3-HAA are associated with age, and (iii) exercise training can boost 3-HAA levels in middle-aged adults. To explore exercise intensity as a potentially relevant factor, we tested continuously increasing exercise intensity (INC) throughout a 26-week exercise intervention period versus maintaining moderate-intensity continuous training (CON, corresponding to MICT).

2 | RESULTS AND DISCUSSION

2.1 | Core kynurenine pathway enzymes associated with 3-HAA are evolutionarily conserved

To explore whether the pre-clinical findings by Dang et al.⁹ might also be of relevance for humans, we analyzed the evolutionary conservation of KYNU and HAAO, the two core KP enzymes associated with 3-HAA. KYNU

catalyzes the cleavage of 3-hydroxykynurenine (3-HK) into 3-HAA, and HAAO catalyzes the oxidative ring opening of 3-HAA to 2-amino-3-carboxymuconate semialdehyde, which spontaneously cyclizes to quinolinic acid (QA). Multiple sequence alignment of both KYNU and HAAO revealed high evolutionary conservation between *C. elegans*, zebrafish, mouse, and human (Figure 1). For KYNU, multiple sequence alignment revealed excellent conservation, as indicated by a total consistency value of 99 (with 100 meaning full agreement between the considered alignments and the associated primary library).²³ Evolutionary conservation was also apparent for amino acid residues involved in the enzymatic cleavage of 3-HK, with most residues showing strict identity across the investigated taxa (Figure 1A). These included active site residues like Tyr-226, Tyr-275, Trp-305, and Phe-314^{20,24} as well as residues His-102 and Asn-333, which were previously described to determine the substrate specificity of KYNU for 3-HK over kynurenine²¹ (see green triangles in Figure 1A and Supplement 2). Similarly, multiple sequence alignment revealed excellent conservation for HAAO, with a total consistency value of 99. Since docking of 3-HAA at the active site of HAAO is dependent on

iron,²² both residues interacting with the iron ion and residues interacting with 3-HAA directly were assessed for evolutionary conservation. Interestingly, all residues demonstrated strict identity between the investigated taxa (see green triangles in Figure 1B). This suggests that KYNU and HAAO are evolutionary highly conserved enzymes. More importantly, the evolutionary conservation also applies to the active sites involved in substrate binding and cleavage. This places the findings obtained in *C. elegans* by Dang et al.⁹ in an interesting light and warrants evaluation of potential similar effects in humans. To contextualize the evolutionary conservation of KYNU and HAAO, it is worth noting that, to the best of our knowledge, data on a potential change in gene expression during aging are lacking.

2.2 | Systemic 3-HAA levels associate with age in young-to-middle-aged adults

To evaluate a potential relationship between systemic 3-HAA concentrations and age in humans, we determined serum concentrations of 3-HAA and the complete KP

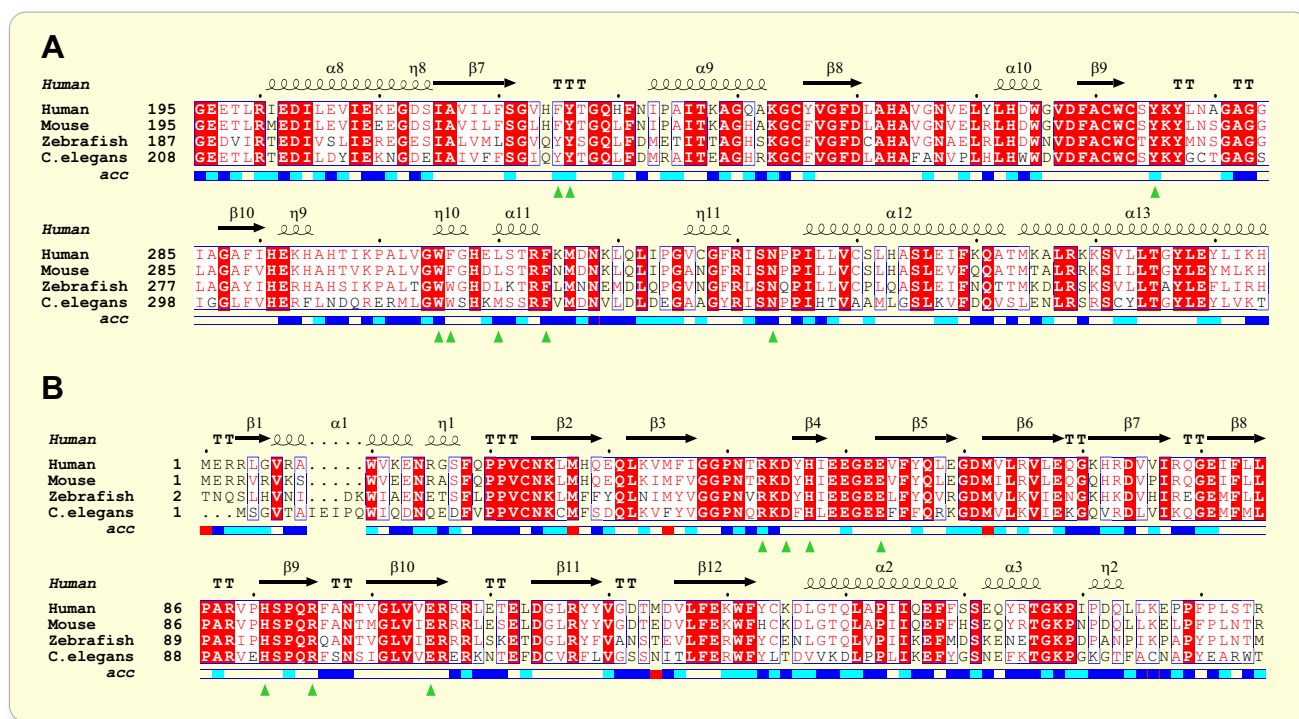


FIGURE 1 Evolutionary conservation of core kynurenine pathway enzymes associated with 3-hydroxyanthranilic acid. A: Multiple sequence alignment of amino acid residues 195–374 of kynureninase (KYNU). B: Multiple sequence alignment of amino acid residues 1–175 of 3-hydroxyanthranilic acid 3,4-dioxygenase (HAAO). Full amino acid sequences are depicted in Supplement 2 and 3. Similarity between the sequences is color-coded: Red box with white character = strict identity, red character = similarity in a group, blue frame = similarity across groups. Secondary structures are displayed above the aligned sequences and relative accessibility is color-coded beneath: Blue = accessible, cyan = intermediate, white = buried, red = accessibility not predicted. Green triangles indicate residues involved in substrate cleavage as reported previously.^{20–22}

metabolite profile (Figure 2A) in a cohort of $N=84$ adults (44 females) with an age range of 20–60 years (see Table 1 for participant characteristics), using a targeted metabolomics approach. We first compared systemic levels of 3-HAA, its direct precursor anthranilic acid (AA), and the 3-HAA/AA ratio between young (20–29 years of age) and middle-aged (30–60 years of age) adults. Levels of 3-HAA were twice as high in the young adults compared

with the middle-aged adults, while levels of AA were substantially lower in the young adults (Figure 2B). Accordingly, the 3-HAA/AA ratio emerged as the marker that best discriminated between young and middle-aged adults. The association between the AA-3-HAA axis (refers to AA, 3-HAA, and the ratio 3-HAA/AA) and age is also persistent when using both metabolite levels and their ratio as continuous variables across all $N=84$

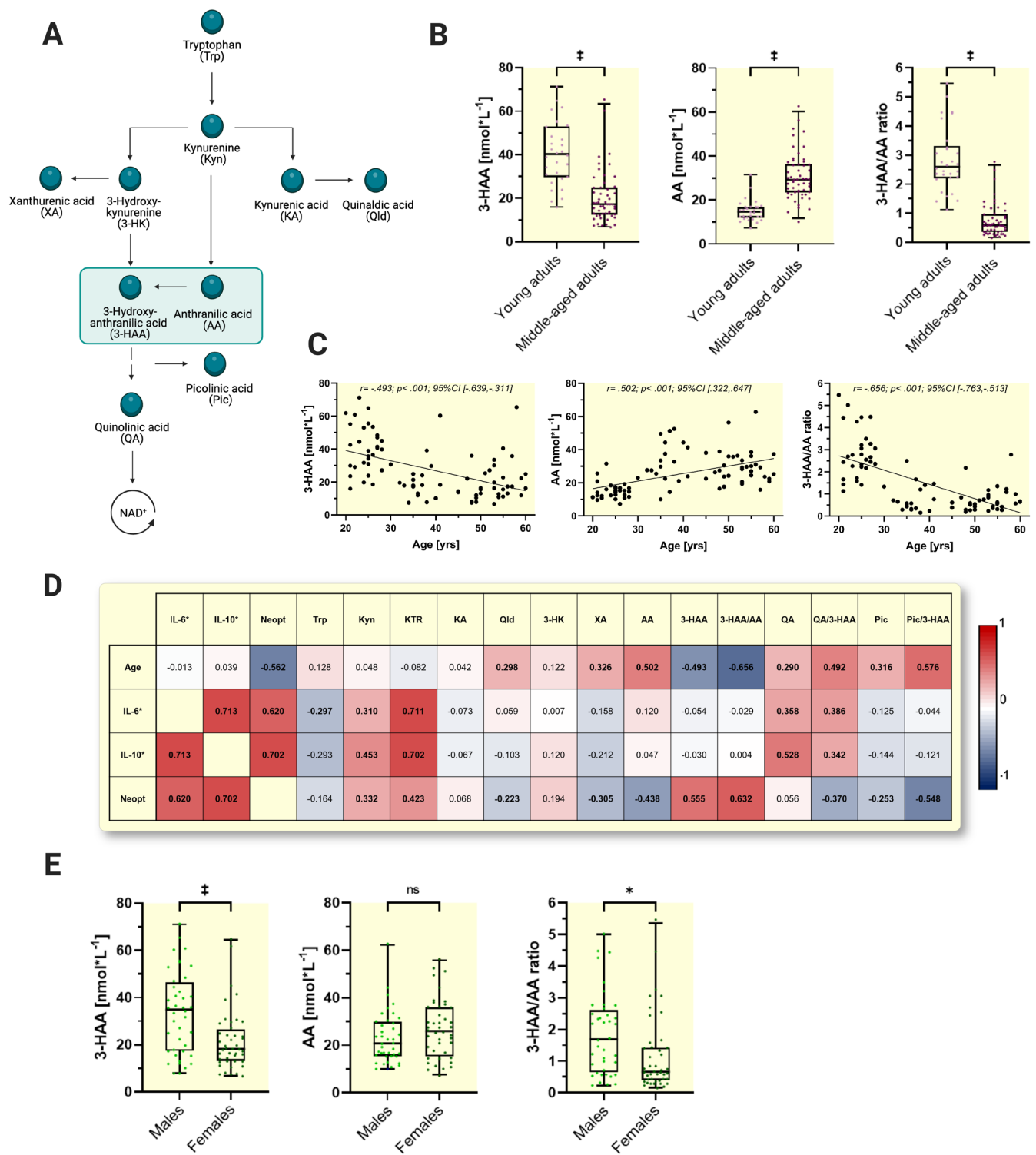


FIGURE 2 Tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA) associates with age in young-to-middle-aged adults. A: Schematic overview of the kynurenine pathway (KP) of tryptophan metabolism. B: Age-related differences in the level of 3-HAA, anthranilic acid (AA), and 3-HAA/AA ratio between young (20–29 years of age, $n = 30$) and middle-aged (30–60 years of age, $n = 54$) adults, illustrated by boxplots with 95% confidence intervals as whiskers. C: Scatter plots illustrating correlations (r : Pearson's coefficient; CI : 95% confidence interval) between age and level of 3-HAA, AA, and 3-HAA/AA ratio (pooled cohorts, $N = 84$). D: Heatmap showing correlations (Pearson's coefficient) between all KP metabolites, age ($N = 84$), and conventional serum inflammation markers (IL-6: $N = 47$; IL-10: $N = 43$). Significant correlations ($p < 0.05$) were indicated in bold. E: Sex-related differences in levels of 3-HAA, AA, and 3-HAA/AA ratio (males: $N = 40$; females: $N = 44$) illustrated as boxplots with 97.5 and 2.5 percentile as whiskers. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, based on independent t -tests. CON = control group; INC = intervention group; IL-6 = interleukin-6; IL-10 = interleukin-10; Neopt = neopterin; Trp = tryptophan; Kyn = kynurenine; KTR = kynurenine-to-tryptophan ratio; KA = kynurenic acid; Qld = quinaldic acid; 3-HK = 3-hydroxykynurenine; XA = xanthurenic acid; AA = anthranilic acid; 3-HAA = 3-hydroxyanthranilic acid; QA = quinolinic acid; Pic = picolinic acid; 3-HAA/AA ratio = 3-hydroxyanthranilic acid/anthranilic acid ratio; QA/3-HAA ratio = quinolinic acid/3-hydroxyanthranilic acid ratio; Pic/3-HAA ratio = picolinic acid/3-hydroxyanthranilic acid ratio. yrs: Years T_0 – T_1 . All participants completed 50 min continuous walking/cycling at 55% heart rate reserve (HR_R). Randomization to CON/INC was performed after 10 weeks (T_1). CON participants continued 50 min continuous walking/cycling at 55% HR_R for 16 weeks (T_1 – T_3). INC participants completed 50 min continuous walking/cycling at 70% HR_R for 8 weeks (T_1 – T_2) and high-intensity interval training (4×4 min at 95% HR_R) for 8 weeks (T_2 to T_3). KTR is given in $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ by $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. 3-HAA/AA ratio, QA/3-HAA ratio, and Pic/3-HAA ratio are given in $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ by $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$.

participants, as reflected in consistent significant correlations of 3-HAA ($r = -0.493$; $p < 0.001$), AA ($r = 0.502$; $p < 0.001$), and 3-HAA/AA ($r = -0.656$; $p < 0.001$) with age, respectively (Figure 2C). Conventional markers of inflammation, that is, IL-10 and IL-6, did not correlate with age or with components of the AA-3-HAA axis (Figure 2D), suggesting an inflammation-independent mechanism may underlie the age-associated decline in 3-HAA concentrations, although further research including more markers of the complex picture of inflammation is needed to support this hypothesis. However, in line with the literature, both markers, IL-10 and IL-6, as well as neopterin correlated with the kynurenine-to-tryptophan ratio (KTR) as an indicator of KP activation and with quinolinic acid levels, presumably due to increased activity of the inflammation-responsive KP enzymes, IDO-1 and kynurenine 3-monooxygenase (KMO), respectively.^{25,26} The observed significant associations of the macrophage-derived neopterin and the KP metabolites reflect the well-established interconnection between neopterin and KP regulation in the present cohort of investigation.

Mechanistically, a physiological consequence of the age-dependent decline in systemic 3-HAA levels could be a decreased competence in oxidative stress response. Oxidative stress is closely linked to aging and several age-related diseases. In this context, age-associated functional impairments are attributed to an imbalance between reactive oxygen and nitrogen species production and antioxidant defense capacity.²⁷ Given that 3-HAA has been described as a context-dependent redox regulator,^{9,28} chronically decreased systemic 3-HAA concentrations might contribute to aging processes, and interventions to counteract this decline are worth investigating.

Additionally, we evaluated potential sex differences in the systemic concentrations of the AA-3-HAA axis and observed significantly higher levels of 3-HAA and the 3-HAA/AA ratio in male compared with female participants (Figure 2E). Of note, the significant correlation between 3-HAA level and age persisted when dichotomizing the participants by sex (Supplement 4). In their recent article, Dang et al.⁹ report that the knockout of *haao-1*, the gene mediating the metabolic degradation of 3-HAA, significantly extended the lifespan of female mice, whereas no significance for lifespan extension was observed in male mice. Our findings confirm a sex-dependent metabolic regulation of systemic 3-HAA levels in humans. The observed differences in metabolite concentrations can be explained by several potential mechanisms, such as increased/decreased enzyme activity (e.g., via post-translational modifications or epigenetic regulation) or hormonal differences that might influence the kynurenine pathway regulation between males and females. However, based on the current investigations, the source organ of the observed KP metabolite differences between sexes remains unknown and it is thus crucial for future research to elucidate the underlying mechanisms on a tissue level.

2.3 | Endurance exercise training over 26 weeks restores age-related decline in systemic 3-HAA levels

Replicating the association between age and 3-HAA levels in young-to-middle-aged humans, we next asked whether long-term endurance exercise training, as an evidence-based strategy with multi-dimensional health effects across the lifespan and KP modulating properties, could

restore the age-related decline in systemic 3-HAA levels. We analyzed serum KP metabolite levels of $n = 34$ middle-aged adults who participated in a randomized endurance exercise trial over 26 weeks at four different measurement time points (baseline: T_0 ; 10 weeks: T_1 ; 18 weeks: T_2 ; 26 weeks: T_3). The study was designed to compare the effects of two different exercise intensity groups (INC vs. CON) that were matched for caloric demand over the entire intervention period (Figure 3A).

Changes by exercise training were neither observed for inflammatory markers nor for KP upstream metabolites, but both training modes, INC and CON, substantially increased systemic 3-HAA levels and concomitantly decreased systemic AA levels (Figure 3B–M). The increase in

3-HAA levels from baseline (T_0) to post-intervention (T_3) was 85% for CON and 134% for INC, without reaching a significant time*group interaction effect (Supplement 5). Of note, the 3-HAA levels increased incrementally throughout all four measurements, with a concurrent decrease in AA levels. These findings indicate that longer-term endurance exercise training is an efficient intervention to restore an age-related decline in systemic 3-HAA levels. In fact, systemic levels of 3-HAA in both groups, INC and CON, are comparable to those of young adults (Figure 2B) after participating in the 26-week endurance exercise program (Figure 3M). The incremental increase in 3-HAA levels throughout the intervention period emphasizes the importance of continued long-term endurance exercise

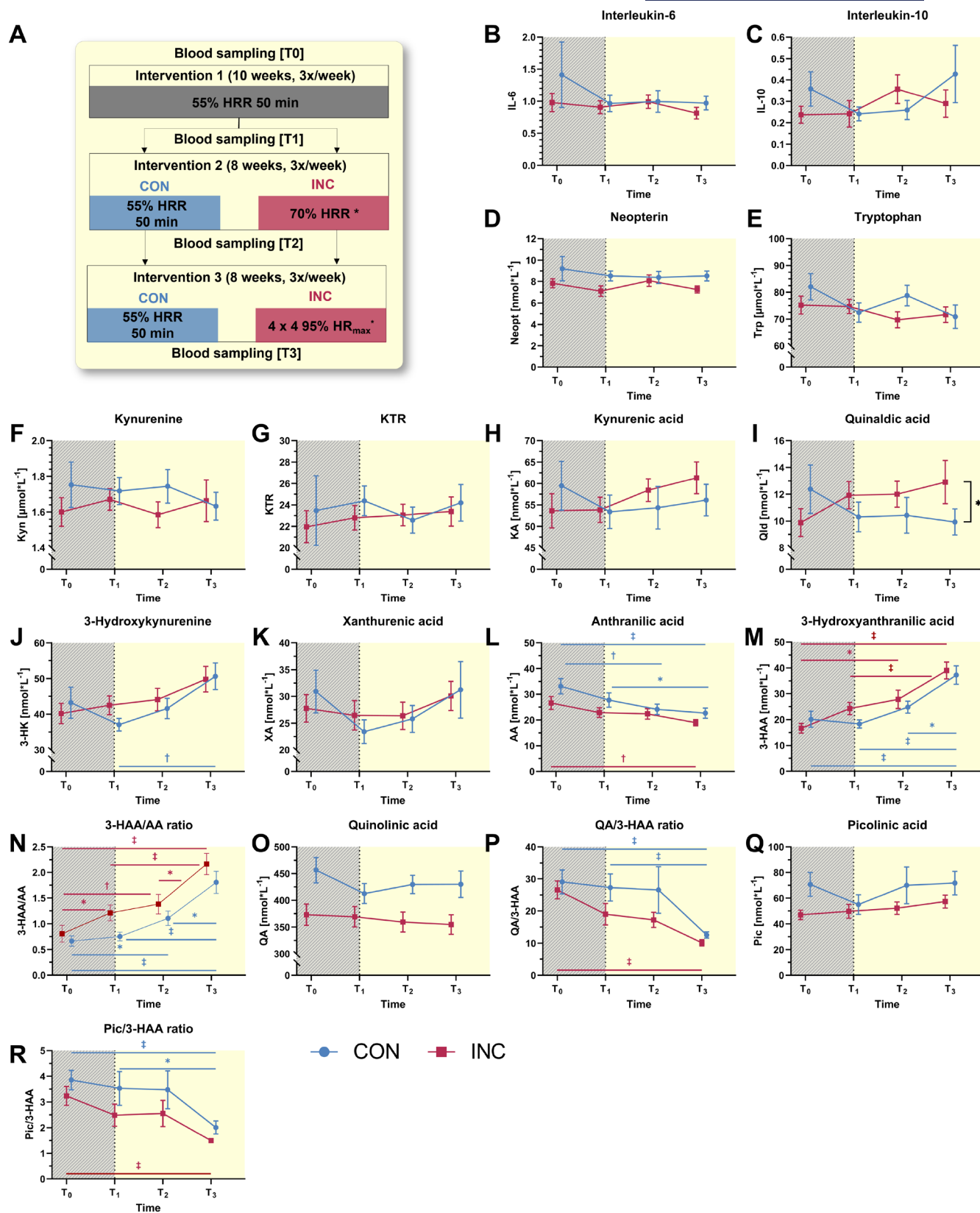
	Overall sample $N = 84$	Young adults (20–29 yrs) $n = 30$	Middle-aged adults (30–60 yrs) $n = 54$
Sex			
Male	40 (47.6%)	18 (60.0%)	22 (40.7%)
Female	44 (52.4%)	12 (40.0%)	32 (59.3%)
Age [years]	38.94 (13.08)	24.40 (2.42)	47.02 (8.86)
BMI [kg/m^2]	24.44 (3.13)	23.26 (2.58)	25.09 (3.24)
Body fat [%]	21.43 (5.35)	19.65 (7.32)	22.42 (3.58)
Relative $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ [$\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$]	38.67 (7.97)	46.29 (7.41)	34.42 (4.26)

Note: Sex is given as total number and percentage (%). All other data are given as mean (standard deviation).

Abbreviations: BMI, body mass index; $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise testing by kilogram body weight.

TABLE 1 Participant characteristics of the cross-sectional investigation.

FIGURE 3 Markers of inflammation and systemic tryptophan metabolite levels along the kynurenine pathway in response to 26 weeks of either increased intensity exercise (INC) or moderate-intensity exercise (CON). A: Study design of the randomized controlled trial investigating serum KP modulating effects of a 26-week endurance exercise training (conventional moderate-intensity continuous training (CON, $n = 17$) versus increasing exercise intensity training (INC, $n = 17$)) at baseline (T_0), 10 weeks (T_1), 18 weeks (T_2), and 26 weeks (T_3). The first 10 weeks of the intervention period (indicated as gray zone in the figures) were implemented as exercise familiarization phase during which all participants conducted the conventional moderate-intensity exercise training. *Energy expenditure for INC was matched to CON by adjusting the training time per session for intervention 2 (mean duration, 42 min per session) and intervention 3 (mean duration, 35 min per session). B–R: Results for the separate markers and metabolites. Levels of 3-HAA increase over 26 weeks of INC by 134%, while CON induces a descriptively smaller increase (85%). Repeated measures analyses of variance (ANOVA) and Bonferroni-corrected post hoc comparisons (in case of significant ANOVA main effects) were conducted for all analytes. Sample sizes were $n = 17$ for INC versus $n = 17$ for CON for all analytes except for IL-10 (INC: $N = 12$; CON: $N = 15$) *significant between group post hoc comparison; #significant within group post hoc comparison. * $p < 0.05$; # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$. Values are reported as mean $\pm$ standard error of the mean. CON = control group; INC = intervention group; KTR = kynurenine-to-tryptophan ratio; 3-HAA/AA ratio = 3-hydroxyanthranilic acid/anthranilic acid ratio; QA/3-HAA ratio = quinolinic acid/3-hydroxyanthranilic acid ratio; Pic/3-HAA ratio = picolinic acid/3-hydroxyanthranilic acid ratio. T_0 – T_1 : All participants completed 50 min continuous walking/cycling at 55% heart rate reserve (HR_R). Randomization to CON/INC was performed after 10 weeks (T_1). CON participants continued 50 min continuous walking/cycling at 55% HR_R for 16 weeks (T_1 – T_3). INC participants completed 50 min continuous walking/cycling at 70% HR_R for 8 weeks (T_1 – T_2) and high-intensity interval training (4×4 min at 95% HR_R) for 8 weeks (T_2 to T_3). KTR is given in $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ by $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. 3-HAA/AA ratio, QA/3-HAA ratio, and Pic/3-HAA ratio are given in $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ by $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$.



training to achieve substantial physiological adaptations. Despite some differences in the endurance exercise training effect between INC and CON, there was no statistical significance between groups over time, suggesting an intensity-independent effect or at least a small effect that

was undetectable under the given conditions of sample size and variation. Since both interventions were matched for calories spent during the exercise intervention, the total energy expenditure during exercise appears to be more relevant for modulating 3-HAA levels than other

factors associated with training at higher intensities (e.g., distinct hormonal and metabolic response). In terms of (anti-)inflammatory effects that have been attributed to longer-term endurance training,²⁹ we did not observe any significant change by the exercise program for IL-6, IL-10, or neopterin (Figure 3B–D). The boosting effect on 3-HAA levels is therefore not mediated by lowering the inflammatory state, which represents a well-described hallmark of aging.³⁰

Speculating about other factors than inflammation potentially underlying the observed exercise-induced increase in 3-HAA, gut microbiota-mediated changes in tryptophan metabolism might be one key mechanism. Exercise training has been described to alter gut microbiota in mice³¹ and humans,^{32,33} and tryptophan metabolism is regulated by gut microbiota.³⁴ Indeed, two studies have reported that acute (single) bouts of endurance exercise affect tryptophan biosynthesis and metabolism in fecal samples,^{35,36} but no specific conclusions on the generation of 3-HAA or enzyme activity along the KP can be drawn. Future translational studies on exercise-induced changes in tryptophan metabolism driven by gut microbiota are warranted to improve our mechanistic understanding of alterations in KP metabolite serum levels.

2.4 | Physiological accumulation of systemic 3-HAA levels

In the study by Dang et al.⁹ the inhibition of *haao-1* in female and 3-HAA supplementation in male mice extended the lifespans compared with the wild types, respectively. Mechanistically, the authors argue that the accumulation of physiological 3-HAA levels prolonged life by mediating anti-inflammatory effects and protecting against oxidative stress.⁹ In fact, the lower and thus more physiological dose of 3-HAA supplementation investigated in the mouse model was more effective in lifespan extension compared with the higher dose.⁹ To test whether the exercise training-induced increase in 3-HAA is driven by an overall upregulation of the KP metabolic downstream towards its end products, we evaluated the ratios between 3-HAA and its downstream metabolites QA and picolinic acid (Pic) (Figure 3P,R). Both ratios, QA/3-HAA and Pic/3-HAA, considerably decreased after the 26-week exercise training program (more than 100% relative to baseline values in INC and CON, Supplement 5). These findings suggest that an increased upstream metabolism yielding greater 3-HAA production coupled with decreased activity of the downstream enzymes HAAO or ACSD-1 occurs in response to endurance exercise training in humans. The physiological accumulation of 3-HAA, induced by 26 weeks of endurance exercise, is similar to accumulated

systemic 3-HAA levels reported in the mouse model by Dang et al.⁹ after inhibition of *haao* or 3-HAA supplementation, which extended lifespan in mice. Taken together, both the effect of 3-HAA supplementation on lifespan in mice as well as the association of age with 3-HAA and the boosting effect of exercise training on 3-HAA levels in middle-aged adults build a solid basis for large-scale human trials investigating 3-HAA and its role for healthy aging.

The findings of this study should be considered in the context of its limitations. First, the time-of-day standardization of the blood sampling was only done within each subject for the longitudinal exercise trial and not between the subjects, thus potentially leading to variations in the outcome measurements. Second, the small sample sizes represent a limitation and the results of this study need to be reproduced by powered trials. Third, we did not control for dietary intake of tryptophan, which potentially could influence the results.

3 | CONCLUSION

In conclusion, we show that (i) KYNU and HAAO are evolutionarily conserved in humans, (ii) systemic 3-HAA concentrations are associated with age in young-to-middle-aged adults, and (iii) 3-HAA levels differ between sexes. We also demonstrate that (iv) longer-term energy-equivalent endurance exercise training, independent of exercise intensity, can substantially restore age-related declines in systemic 3-HAA levels. Coupled with the work of Dang et al.⁹ our observations lend support to basic and clinical research aimed at elucidating tissue-specific mechanisms underlying the dysregulation of tryptophan metabolism during aging and examine the therapeutic potential of exercise for healthy aging in humans.

4 | MATERIALS AND METHODS

4.1 | Sequence alignment of core kynurenine pathway enzymes associated with 3-HAA

Evolutionary conservation of kynureninase (KYNU) and HAAO—the two core KP enzymes associated with 3-HAA—was assessed by retrieving the amino acid sequences from UniProt³⁷ for the following organisms: human (*Homo sapiens*), mouse (*Mus musculus*), zebrafish (*Danio rerio*), and nematode (*C. elegans*). These taxa were chosen based on their evolutionary distance to evaluate whether KYNU and HAAO are conserved across large evolutionary timespans. All amino acid sequences were

then uploaded to T-Coffee,²³ and multiple sequence alignments were computed using the Espresso server.³⁸ The resulting alignment was then transferred to the ESPript server (<https://esript.ibcp.fr>)³⁹ to visualize evolutionary conservation. Secondary structures and relative accessibility of different amino acid residues were plotted above and below the aligned sequences, respectively. To explore the evolutionary conservation of the active site of both proteins, we extracted amino acid residues involved in substrate binding and cleavage from previous publications and highlighted these residues with green triangles throughout the figures. For KYNU, an in-depth characterization of the active site of human KYNU was taken as reference.²⁰ For HAAO, a recent characterization of the active site in *Cupriavidus metallidurans* was used²² and the residues involved in substrate binding were aligned with a human sequence of HAAO to identify the corresponding residues in humans.

4.2 | Study design

We first cross-sectionally compared systemic tryptophan metabolite levels from a cohort of participants aged between 20 and 29 years to the levels from a cohort of participants aged between 30 and 60 years. The age span of the young adults was chosen in order to ensure a reliable comparator group that is free of initiated biological aging processes and age-related declines in cardiorespiratory fitness. Detailed participant characteristics are provided in Table 1. We then pooled the participants from both cohorts (age range from 20 to 60 years) to calculate correlations between age, markers of inflammation (IL-6, IL-10, neopterin), and tryptophan metabolites. Finally, a cross-sectional comparison was used to evaluate possible sex-related differences in 3-HAA levels, AA levels, and the 3-HAA/AA ratio.

Next, we aimed to investigate the effects of longer-term endurance exercise training on tryptophan metabolites along the KP and related inflammatory markers. For this purpose, we analyzed serum samples from $n = 34$ participants with an age between 30 and 60 years who participated in a two-arm randomized controlled trial. The primary endpoint of this interventional trial was cardiorespiratory fitness as indicated by maximum oxygen consumption and previously published elsewhere.⁴⁰ Included were 30–60 years old and untrained (last 6 months: $< 1 \text{ h} \cdot \text{wk}^{-1}$ endurance-type physical activity) non-smokers. Exclusion criteria were $\text{BMI} > 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, resting blood pressure ($\text{RR}_{\text{rest}} \geq 160/100 \text{ mmHg}$), total cholesterol $\geq 300 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$, maximum oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}} > 50 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ for men; $> 45 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ for women, iron deficiency ($\text{Ferritin} \leq 34 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), thyroid dysfunction ($\text{TSH} \leq 0.34 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \geq 4.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), and medications with potential influence on target parameters (e.g., beta-blockers) and pregnancy. Participants (see Table 2 for characteristics) in one arm performed continuous moderate-intensity endurance training for 26 weeks (CON), while those in the other arm increased their training intensity from moderate to vigorous intensity after 10 weeks and to high-intensity interval training after 18 weeks (INC). The CON group was designed to meet the WHO guidelines for aerobic physical activity, representing the current standard care as recommended by the WHO.⁴¹ Considering the accumulating evidence on the superior effects of high-intensity training on various health-related outcomes, we tested the CON group versus a group in which exercise intensity was increased throughout the intervention phase (INC) as novel intervention. Within-subject energy expenditure was kept constant throughout the study by measuring oxygen uptake at training heart rates and subsequent adjustment of training durations (see Supplement 1 for energy expenditure data). Measurement time points were implemented at baseline (T_0) and after 10 (T_1), 18 (T_2), and 26 (T_3) weeks

TABLE 2 Participant characteristics of the longitudinal exercise trial.

	Overall sample $N = 34$	INC $n = 17$	CON $n = 17$
Sex			
Male	15 (44.1%)	8 (47.1%)	7 (41.2%)
Female	19 (55.9%)	9 (52.9%)	10 (58.8%)
Age [years]	46.41 (8.26)	45.65 (9.00)	47.18 (7.64)
BMI [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$]	25.76 (3.36)	25.84 (3.48)	25.69 (3.34)
Body fat [%]	22.91 (3.61)	22.55 (3.66)	23.27 (3.63)
Relative $\text{VO}_{2\text{peak}}$ [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$]	34.49 (4.31)	34.19 (5.13)	34.79 (3.46)

Note: Sex is given as the total number and percentage (%). All other data are given as mean (SD).

Abbreviations: BMI, body mass index; CON, control group; INC, intervention group; $\text{VO}_{2\text{peak}}$, peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise testing by kilogram body weight.

of training. The subjects were allocated to either CON or INC using a minimization technique. Stratification characteristics were age, sex, baseline $\dot{V}O_{2\max}$, $\dot{V}O_{2\max}$ response at T_1 (yes/no), and the magnitude of $\dot{V}O_{2\max}$ response at T_1 . All participants provided written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Association of Saarland (registration number 219/19), and the study procedures complied with the Declaration of Helsinki.

4.3 | Testing procedures and blood sampling

A detailed description of cardiorespiratory test procedures is published elsewhere.⁴² In brief, each participant completed six tests; three tests at baseline; and one at T_1 , T_2 , and T_3 . Before exercise testing, anthropometric data and hemodynamic characteristics at rest were measured. Body fat percentage was assessed by a 10-site skinfold method with a Harpenden caliper. Exercise tests were performed on a treadmill. The test protocol consisted of a combination of a graded exercise test (GXT) and a ramp protocol. This allowed for the measurement of submaximal parameters such as heart rate (HR) and lactate, running economy (RE), as well as maximal velocity ($V_{\max}$) and $\dot{V}O_{2\max}$.⁴²

Venous blood samples were collected under resting conditions (participants were strictly instructed to refrain from any exercise or physical activity inducing cardiovascular arousal for at least 24 h prior to the testings) at baseline, T_1 , T_2 , and T_3 from a median cubital vein in the forearm after local skin disinfection in a lying position using serum tubes. After clotting for 10 minutes, samples were centrifuged at 4300g for 10 minutes and isolated serum was stored at -80°C until further analysis.

4.4 | Training program

The training program was conducted 3d wk^{-1} for a duration of 26 weeks. For the initial 10 weeks, all participants trained 50 minutes per session at 55% heart rate reserve (%HR_{RES}). We implemented the 10-week familiarization phase due to several reasons. First, to investigate conventional endurance training as recommended by the WHO physical activity guidelines (CON group) versus a promising novel training method (increasing intensity, INC group), it is plausible to train all participants initially at one similar intensity in order to create a similar baseline level. Second, all participants were familiarized with the training sessions and context conditions itself. Third, the familiarization phase was used to accurately stratify the

randomization ("change in $\dot{V}O_{2\max}$ " and "response/non-response" were used as stratification factors). After the initial 10 weeks, CON continued to exercise 3d wk^{-1} for 50 minutes per session at 55%HR_{RES} until the end of the study. INC increased the intensity to 70% HR_{RES} after 10 weeks and performed a high-intensity interval training (HIIT 4×4 protocol) after 18 weeks. The HIIT program consisted of a 10-minute warm-up at 70% HR_{max}, followed by 4 intervals of 4-minute at 95% HR_{max}, interspersed with 3-minute rest intervals at 70% HR_{max}, and a cool-down at 70% HR_{max}. We decided to use heart rate reserve to control exercise intensity because this parameter is integrative as it includes both the maximum heart rate as well as the resting heart rate, while the latter represents an indicator of cardiorespiratory fitness. The duration of the training sessions was adjusted after T_1 to maintain constant within-subject energy expenditure.

4.5 | Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs)

IL-6 and IL-10 were measured using commercial high-sensitive ELISA kits (R&D Systems). Assays were conducted in accordance with the manufacturer's instructions.

4.6 | Targeted metabolomics

Neopterin and the KP metabolites were measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) as described previously⁴³ at the Bevitallaboratory (<https://bevitall.no>). The lower limit of detection (LOD) for the assay ranged from 0.01 to 8 nmol/L, and within- and between-day coefficients of variation (CVs) ranged from 3% to 8% and 4% to 10%, respectively.

4.7 | Statistical analyses

Correlations between serum analytes and age were calculated using Pearson's coefficient. Independent t-tests were conducted for comparisons between young- and middle-aged adults as well as between females and males. Repeated measures analyses of variance (ANOVAs) were used for statistical evaluation of within- and between-group changes in all serum analytes over the intervention period. In case of significant ANOVA effects, Bonferroni-corrected post hoc comparisons were applied. Level of significance was set at 5% for the α -error. Two-sided tests were used for all statistical analyses. All statistical tests were conducted using IBM SPSS statistics version 29. Line

charts and box plots were created with GraphPad (version 9.1.2, GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Niklas Joisten: Conceptualization; methodology; formal analysis; writing – original draft. **Marcel Reuter:** Investigation; data curation; writing – original draft. **Friederike Rosenberger:** Supervision; writing – review and editing. **Andreas Venhorst:** Supervision; writing – review and editing. **Marie Kupjetz:** Formal analysis; visualization; writing – review and editing. **David Walzik:** Formal analysis; visualization; writing – original draft. **Alexander Schenk:** Visualization; investigation; writing – review and editing. **Adrian McCann:** Investigation; resources; writing – review and editing. **Per Magne Ueland:** Resources; writing – review and editing. **Tim Meyer:** Conceptualization; methodology; validation; supervision; project administration; writing – review and editing; resources. **Philipp Zimmer:** Conceptualization; methodology; supervision; resources; writing – review and editing; project administration.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all study participants as well as Laura Blanz and Andreas Barz for their help with data collection. Figures were created using BioRender and GraphPad Prism. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

FUNDING INFORMATION

This study was conducted without external funding.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that there is no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data underlying this study will be made available upon reasonable request by the corresponding author.

ORCID

Niklas Joisten  <https://orcid.org/0000-0002-9947-8746>

David Walzik  <https://orcid.org/0000-0002-9577-1435>

Philipp Zimmer  <https://orcid.org/0000-0001-9631-4503>

REFERENCES

- Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. 2020;25:131-147.
- Pertovaara M, Raitala A, Lehtimäki T, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality. *Mech Ageing Dev*. 2006;127:497-499.
- Frick B, Schroecksnadel K, Neurauter G, Leblhuber F, Fuchs D. Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clin Biochem*. 2004;37:684-687.
- Oxenkrug GF, Navrotskaya V, Voroboyva L, Summergrad P. Extension of life span of *Drosophila melanogaster* by the inhibitors of tryptophan-kynurenine metabolism. *Fly (Austin)*. 2011;5:307-309.
- Sutphin GL, Backer G, Sheehan S, et al. *Caenorhabditis elegans* orthologs of human genes differentially expressed with age are enriched for determinants of longevity. *Aging Cell*. 2017;16:672-682.
- Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, et al. De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature*. 2018;563:354-359.
- Salminen A. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and kynurenine pathway in the regulation of the aging process. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101573.
- Kaiser H, Parker E, Hamrick MW. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor: implications for aging and healthspan. *Exp Gerontol*. 2020;130:110797.
- Dang H, Castro-Portuguez R, Espejo L, et al. On the benefits of the tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid in *Caenorhabditis elegans* and mouse aging. *Nat Commun*. 2023;14(1):8338. doi:10.1038/s41467-023-43527-1
- Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:987-995.
- Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res*. 2015;18:57-89.
- Stensvold D, Viken H, Steinshamn SL, et al. Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults—the generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;371:m3485. doi:10.1136/bmj.m3485
- Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:237-244.
- Garatachea N, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, et al. Elite athletes live longer than the general population: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1195-1200.
- Astorino TA, Schubert MM. Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). *Eur J Appl Physiol*. 2018;118:51-63.
- Helgerud J, Høydal K, Wang E, et al. Aerobic high-intensity intervals improve V_O2max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:665-671.
- Joisten N, Kummerhoff F, Koliymitra C, et al. Exercise and the kynurenine pathway: current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:24-42.
- Agudelo LZ, Femenia T, Orhan F, et al. Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*. 2014;159:33-45.
- Schlittler M, Gojny M, Agudelo LZ, et al. Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenine acid in humans. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2016;310:C836-C840.
- Lima S, Khristoforov R, Momany C, Phillips RS. Crystal structure of *Homo sapiens* kynureninase. *Biochemistry*. 2007;46:2735-2744.
- Phillips RS. Structure, mechanism, and substrate specificity of kynureninase. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1814:1481-1488.

22. Wang Y, Liu KF, Yang Y, Davis I, Liu A. Observing 3-hydroxyanthranilate-3,4-dioxygenase in action through a crystalline lens. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117:19720-19730.
23. Di Tommaso P, Moretti S, Xenarios I, et al. T-coffee: a web server for the multiple sequence alignment of protein and RNA sequences using structural information and homology extension. *Nucleic Acids Res*. 2011;39:W13-W17.
24. Phillips RS. Structure and mechanism of kynureninase. *Arch Biochem Biophys*. 2014;544:69-74.
25. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2020;25:2860-2872.
26. Joisten N, Ruas JL, Braid N, Guillemin GJ, Zimmer P. The kynurenine pathway in chronic diseases: a compensatory mechanism or a driving force? *Trends Mol Med*. 2021;27:946-954.
27. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-772.
28. Christen S, Peterhans E, Stocker R. Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: possible implication for inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:2506-2510.
29. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:607-615.
30. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:505-522.
31. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9:e92193.
32. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50:747-757.
33. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52:94-104.
34. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23:716-724.
35. Tabone M, Bressa C, García-Merino JA, et al. The effect of acute moderate-intensity exercise on the serum and fecal metabolomes and the gut microbiota of cross-country endurance athletes. *Sci Rep*. 2021;11:3558.
36. Zhao X, Zhang Z, Hu B, Huang W, Yuan C, Zou L. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol*. 2018;9:765.
37. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D523-D531. doi:[10.1093/nar/gkac1052](https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052)
38. Armougom F, Moretti S, Poirot O, et al. Expresso: automatic incorporation of structural information in multiple sequence alignments using 3D-coffee. *Nucleic Acids Res*. 2006;34:W604-W608.
39. Robert X, Gouet P. Deciphering key features in protein structures with the new ENDscript server. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:W320-W324.
40. Reuter M, Rosenberger F, Barz A, et al. Does higher intensity increase the rate of responders to endurance training when total energy expenditure remains constant? A randomized controlled trial. *Sports Med Open*. 2023;9(1):35. doi:[10.1186/s40798-023-00579-3](https://doi.org/10.1186/s40798-023-00579-3)
41. Bull FC, al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54:1451-1462.
42. Meyer T, Auracher M, Heeg K, Urhausen A, Kindermann W. Does cumulating endurance training at the weekends impair training effectiveness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:578-584.
43. Midttun Ø, Hustad S, Ueland PM. Quantitative profiling of biomarkers related to B-vitamin status, tryptophan metabolism and inflammation in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2009;23:1371-1379.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Joisten N, Reuter M, Rosenberger F, et al. Exercise training restores longevity-associated tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid levels in middle-aged adults. *Acta Physiol*. 2025;241:e70041. doi:[10.1111/apha.70041](https://doi.org/10.1111/apha.70041)

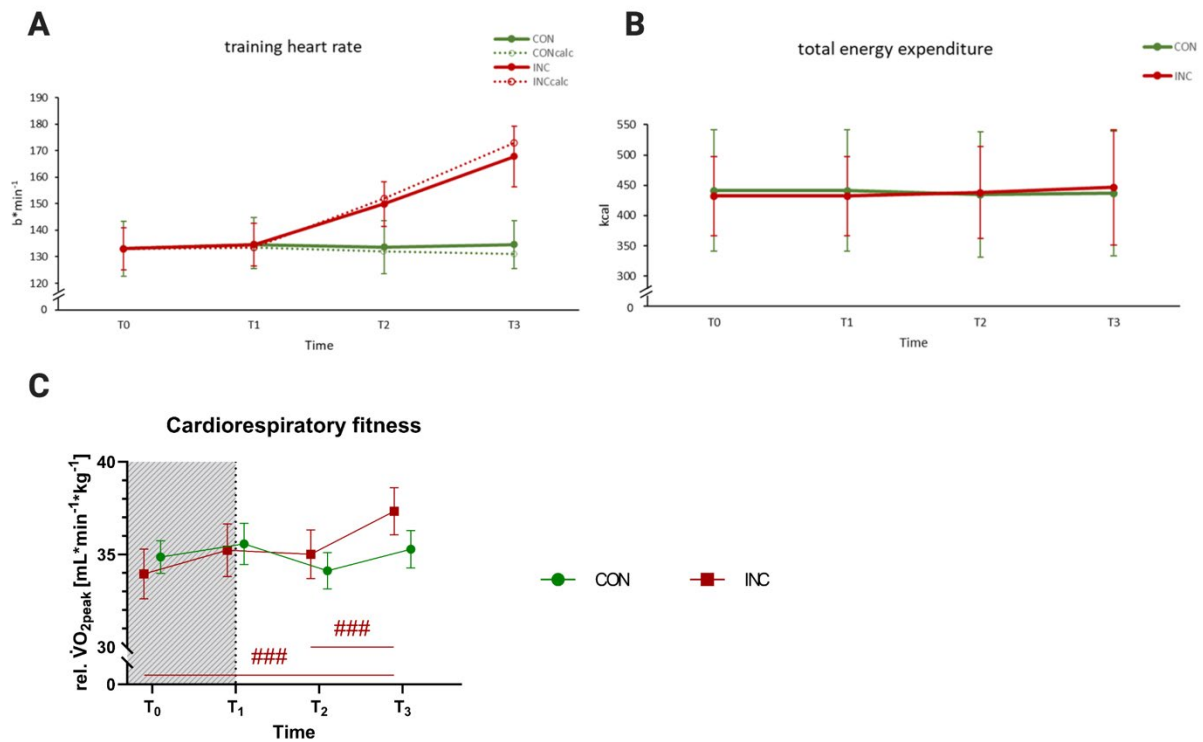
Supplements (Veröffentlichung 3)

Supplement 1. Detailed ANOVA results for all outcome measures investigated in response to 26-week endurance training (CON versus INC).

	CON		INC				ANOVA			
	T ₀	T ₁ (10 wks)	T ₂ (18 wks)	T ₃ (26 wks)	T ₀	T ₁ (10 wks)	T ₂ (18 wks)	T ₃ (26 wks)	time*group	time
Inflamm. Markers										
IL-6 [pg*mL ⁻¹]	1.41 (2.11)	.97 (.53)	1.00 (.70)	.97 (.44)	.98 (.59)	.91 (.41)	.99 (.44)	.81 (.38)	.574	.396
IL-10 [pg*mL ⁻¹]	.36 (.31)	.24 (.12)	.26 (.17)	.43 (.52)	.24 (.14)	.24 (.21)	.36 (.23)	.29 (.22)	.263	.356
Neopt [nmol*L ⁻¹]	9.21 (4.71)	8.52 (1.94)	8.38 (2.34)	8.53 (1.95)	7.84 (1.76)	7.10 (1.98)	8.07 (2.22)	7.26 (1.31)	.488	.327
Kynurenines										
Trp [μmol*L ⁻¹]	82.05 (20.16)	72.42 (14.86)	78.75 (15.85)	70.86 (18.01)	75.21 (13.78)	74.68 (10.98)	69.72 (12.34)	71.64 (11.87)	.147	.087
Kyn [μmol*L ⁻¹]	1.75 (.53)	1.72 (.31)	1.74 (.39)	1.63 (.32)	1.60 (.33)	1.67 (.25)	1.59 (.30)	1.66 (.48)	.277	.869
KTR	23.48 (13.41)	24.38 (5.71)	22.58 (5.02)	24.19 (7.02)	21.96 (6.20)	22.79 (4.71)	23.06 (4.12)	23.39 (5.65)	.709	.651
KA [nmol*L ⁻¹]	59.48 (23.52)	53.39 (16.08)	54.34 (20.52)	56.12 (15.16)	53.62 (16.38)	53.85 (12.14)	58.44 (10.97)	61.34 (15.29)	.211	.363
Qld [nmol*L ⁻¹]	12.38 (7.46)	10.31 (4.56)	10.42 (5.47)	9.93 (3.99)	9.88 (4.28)	11.92 (4.21)	12.00 (4.05)	12.91 (6.67)	.030*	.988
3-HK [nmol*L ⁻¹]	43.27 (17.95)	37.08 (7.20)	41.61 (11.73)	50.64 (15.55)	40.21 (11.86)	42.52 (10.76)	44.09 (12.99)	49.85 (14.92)	.349	<.001***
XA [nmol*L ⁻¹]	30.91 (16.44)	23.41 (9.10)	25.80 (10.31)	31.25 (21.84)	27.76 (10.57)	26.45 (11.36)	26.38 (10.49)	30.08 (11.34)	.614	.102
AA [nmol*L ⁻¹]	33.15 (12.36)	27.71 (11.64)	24.17 (8.25)	22.68 (8.18)	26.59 (10.36)	22.91 (7.76)	22.41 (8.53)	18.99 (5.03)	.415	<.001***
3-HAA [nmol*L ⁻¹]	20.13 (12.81)	18.33 (6.41)	24.80 (9.59)	37.27 (14.67)	16.65 (7.75)	24.29 (9.60)	27.81 (14.55)	39.01 (13.40)	.274	<.001***
3-HAA/AA ratio	.66 (.41)	.75 (.35)	1.11 (.57)	1.81 (.89)	.81 (.68)	1.21 (.63)	1.38 (.79)	2.17 (.86)	.459	<.001***
QA [nmol*L ⁻¹]	456.47 (98.26)	412.53 (77.34)	429.71 (70.78)	430.12 (103.01)	373.06 (81.74)	369.24 (78.67)	359.29 (76.75)	354.76 (75.40)	.526	.301
QA/3-HAA ratio	29.09 (15.28)	27.30 (17.50)	26.58 (29.91)	12.54 (4.02)	26.58 (11.52)	19.02 (13.71)	17.24 (9.60)	10.13 (3.97)	.576	<.001***
Pic [nmol*L ⁻¹]	70.77 (38.29)	55.01 (31.91)	70.00 (59.43)	71.77 (37.77)	47.03 (15.04)	49.79 (21.91)	52.23 (19.92)	57.37 (21.11)	.494	.277
Pic/3-HAA ratio	3.85 (1.57)	3.53 (2.72)	3.48 (3.04)	2.01 (1.05)	3.24 (1.49)	2.49 (1.77)	2.56 (2.10)	1.50 (.37)	.838	<.001***

Abbreviations: CON: control group; INC: intervention group; IL-6: interleukin-6; IL-10: interleukin-10; Neopt: neopterin; Kyn: kynurenine; KTR: kynurenine-to-tryptophan ratio (μmol*L⁻¹ by mmol*L⁻¹); KA: kynurenic acid; Qld: quinolonic acid; 3-HK: 3-hydroxykynurenine; XA: xanthurenic acid; AA: anthranilic acid; 3-HAA: 3-hydroxyanthranilic acid; QA: quinolinic acid; Pic: picolinic acid. T_0 - T_1 : all participants completed 50 min continuous walking/cycling at 55% heart rate reserve (HR_R). Randomisation to CON/INC was performed after 10 weeks (T_1). CON participants continued 50 min continuous walking/cycling at 55%HR_R for 16 weeks (T_1 - T_3). INC participants completed 50 min continuous walking/cycling at 70% HR_R for 8 weeks (T_1 - T_2) and high-intensity interval training (4 x 4 min at 95% HR_R) for 8 weeks (T_2 to T_3). KTR is given in μmol*L⁻¹ by mmol*L⁻¹. 3-HAA/AA ratio, QA/3-HAA ratio, and Pic/3-HAA ratio are given in nmol*L⁻¹ by nmol*L⁻¹. Values are reported as Mean (SD). For IL-6, IL-10, Neopt, KTR, XA, 3-HAA/AA ratio, QA/3-HAA ratio, Pic, and Pic/3-HAA ratio, Greenhouse-Geisser corrected values are provided. Stars indicate significant time*group interactions or main effects of time at a .05 level (*), .01 level (**), or .001 level (***).

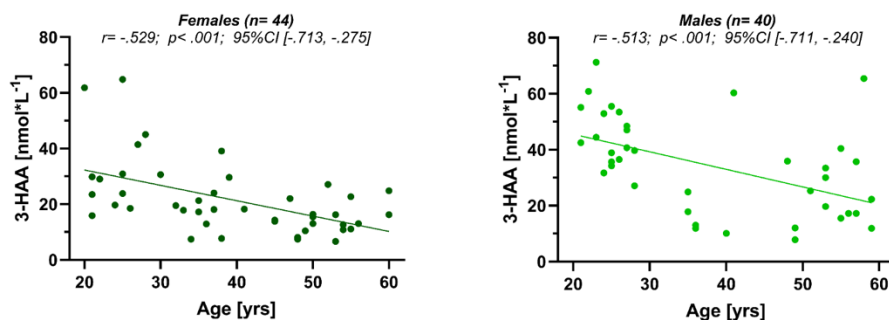
Supplement 2. Training intervention data on (A) heart rate, (B) total energy expenditure during the exercise intervention, and (C) cardiorespiratory fitness. Data from Reuter et al. 2023²⁵.



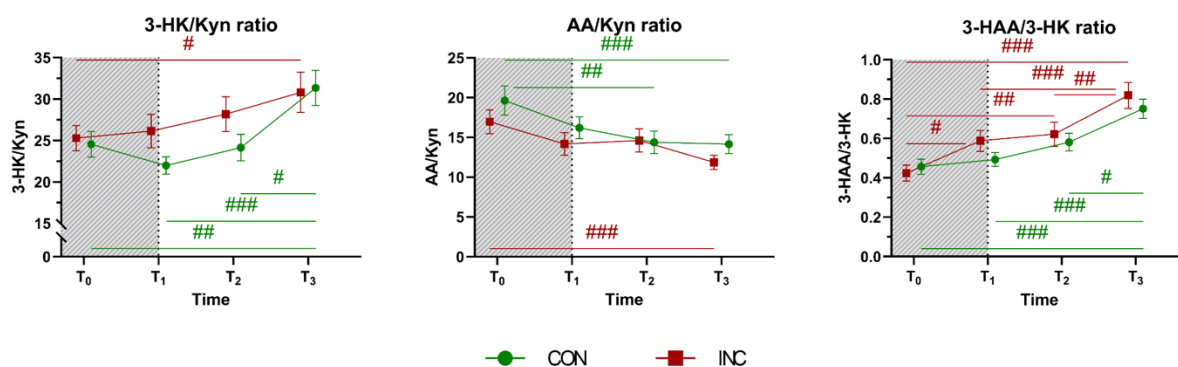
(A) CONcalc/INCcalc=calculated training heart rate based on the VO_{2peak} tests. CON/INC=actual training heart rate. (B) The average energy expenditure was estimated using indirect calorimetry.

Supplement 3. (A) Systemic 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA) levels correlate (Pearson's coefficient) with age within female and male participants. (B) Kynurenine pathway ratios towards 3-HAA in response to 26 weeks exercise training between CON and HIIT.

A



B



Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank folgenden Personen aussprechen, ohne deren Hilfe dieses Promotionsvorhaben nicht möglich gewesen wäre:

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Tim Meyer für die Ermöglichung der Promotion, seine fachlich fundierte und zielführende Begleitung sowie die Bereitstellung der notwendigen Infrastruktur am Institut, als Grundlage für die Durchführung der Studie.

Ebenso danke ich Johannes Marx, der mir durch die Teilnahme am Graduiertenprogramm die Durchführung meiner Promotion ermöglicht hat.

Mein großer Dank gilt Prof. Dr. phil. Friederike Rosenberger für ihre engagierte und motivierende Betreuung. Ihre fachliche Expertise sowie ihre organisatorische Unterstützung waren sehr wertvoll.

Für seine fachkundige Unterstützung und die bereichernden Diskussionen danke ich Dr. med. Dr. phil. Andreas Venhorst. Seine Anregungen haben wesentlich dazu beigetragen, meinen Blick auf die Thematik zu schärfen.

Vielen Dank an Laura Blanz und Andreas Barz für ihre zuverlässige Mitarbeit bei der Datenerhebung im Rahmen ihrer Abschlussarbeiten.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich herzlichst für ihre bedingungslose Unterstützung und ihre stets ermutigenden Worte.

Besonders danken möchte ich meiner Frau Franziska Reuter, für ihre unermüdliche Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld, insbesondere in intensiven Phasen der Arbeit.

Marcel Reuter

St. Ingbert, den 24.06.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit

„Untersuchungen zum Einfluss der Intensität eines Ausdauertrainings auf die Entwicklung der körperlichen Leistungsfähigkeit und ausgewählte Gesundheitsindikatoren“

ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung unerlaubter Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Marcel Reuter

St. Ingbert, den 24.06.2025

Tag der Promotion: 18.11.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Tim Meyer

Prof. Dr. Bergita Ganse