

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Echokardiographische Veränderungen der myokardialen  
Funktion bei postmenopausalen Amateurläuferinnen im  
Vergleich zu prämenopausalen Amateurläuferinnen nach  
einem Marathonlauf

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josephine Anna Maria Mähl, geb. Kleczka

aus Hannover

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. A. C. Borges  
                          2. Prof. Dr. med. A. Staudt  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Kern

Datum der Promotion: 08.04.2011

## **Meinen Eltern**

## Zusammenfassung

### Echokardiographische Veränderungen der myokardialen Funktion bei postmenopausalen Amateurläuferinnen im Vergleich zu prämenopausalen Amateurläuferinnen nach einem Marathonlauf

Josephine Anna Maria Mähl, geb. Kleczka

Untersucht wurde die Veränderung der myokardialen Funktion mittels spezieller echokardiographischer Methoden bei postmenopausalen im Vergleich zu prämenopausalen Amateur-Marathonläuferinnen.

Die vorliegende Studie ist die erste echokardiographische Untersuchung, die sich mit postmenopausalen Amateurläuferinnen befasst.

Mit der Etablierung des Marathonlaufes als „Trendsportart“ stellen sich zunehmend auch weibliche Freizeitsportlerinnen dieser körperlichen Herausforderung [1]. Unsere Untersuchung soll daher dazu beitragen, mögliche Risikofaktoren dieser Gruppe zu identifizieren. Die Ergebnisse könnten zum Schutz der Teilnehmerinnen in die kardiologischen Eignungsuntersuchungen einfließen, die mittlerweile von vielen Veranstaltern für die Zulassung zum Lauf gefordert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden gesunde postmenopausale Amateurläuferinnen im Vergleich zu prämenopausalen Läuferinnen mithilfe allgemeiner und spezieller echokardiographischer Methoden untersucht. Es wurden kardiale Biomarker (cTnT und NT-proBNP) bestimmt, sowie echokardiographische Untersuchungen (inklusive Gewebe-Doppler Untersuchungen und zweidimensionalem Strain) durchgeführt. Verglichen wurden die Daten 35 postmenopausaler Frauen mit denen 54 prämenopausaler Frauen. Als Studienlauf diente der 34. Berlin-Marathon 2007. Die Probandinnen wurden zu drei Zeitpunkten untersucht: vor dem Marathon, unmittelbar nach dem Marathon und zwei Wochen nach dem Marathon.

Wir fanden keine dauerhaften spezifischen Veränderungen der untersuchten echokardiographischen Parameter oder Biomarker nach einem Marathon bei postmenopausalen Amateurläuferinnen im Vergleich zu prämenopausalen Amateurläuferinnen.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1	Geschichte des Marathonlaufes	9
1.2	Studienlage zum Marathonlauf	10
1.3	Echokardiographie	12
1.3.1	Globale myokardiale Funktion	12
1.3.2	Systolische Funktion	13
1.3.3	Diastolische Funktion	13
1.3.4	Rechtventrikuläre Funktion	14
1.4	Kardiale Biomarker	14
1.4.1	Kardiales Troponin T	14
1.4.2	NT-proBNP	15
1.5	Einfluss der Menopause auf die myokardiale Funktion	16
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Studiendesign und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1	Studiendesign	19
3.2	Ethik	19
3.3	Rekrutierung der Probandinnen	20
3.4	Studienablauf	20
3.4.1	Baseline-Untersuchung (Zeitpunkt 1)	21
3.4.2	Post-Marathon-Untersuchung (Zeitpunkt 2)	22
3.4.3	Follow-Up-Untersuchung (Zeitpunkt 3)	23
<b>4</b>	<b>Methoden</b>	<b>24</b>
4.1	Herzfrequenz	24

4.2	Echokardiographische Methoden	24
4.2.1	Globale myokardiale Funktion	25
4.2.2	Systolische Funktion des linken Ventrikels	25
4.2.3	Diastolische Funktion des linken Ventrikels	27
4.2.4	Rechtsventrikuläre Funktion	29
4.3	Labormethoden	35
4.3.1	Blutbild	36
4.3.2	Serum	36
4.3.3	Bestimmung von Troponin T	36
4.3.4	Bestimmung von NT-proBNP	37
4.3.5	Bestimmung von Cystatin	37
4.3.6	Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate	37
4.4	Statistische Methoden	38
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
5.1	Herzfrequenz	45
5.2	Echokardiographie	46
5.2.1	Globale myokardiale Funktion	47
5.2.2	Systolische Funktion	48
5.2.3	Diastolische Funktion	49
5.2.4	Rechtsherzfunktion	50
5.3	Laborergebnisse	52
5.3.1	Kardiales Troponin T	52
5.3.2	NT-proBNP	52
5.3.3	Troponin T und NT-proBNP	55
5.3.4	Nierenfunktions- und Vorlast-Parameter	56
5.3.5	Multivariate Regressionsanalyse	57
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
6.1	Diskussion der Methodik	58
6.1.1	Studiendesign	58

6.1.2	Echokardiographie	58
6.1.3	Labor	59
6.2	Diskussion der Ergebnisse	59
6.2.1	Herzfrequenz	60
6.2.2	Echokardiographie	60
6.2.3	Labor	64
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Einschränkungen</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>11</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>12</b>	<b>Graphikenverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>13</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>14</b>	<b>Publikationen</b>	<b>85</b>
	<b>Anhang</b>	

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte des Marathonlaufes

Der Legende nach geht der Marathonlauf auf einen Botenlauf zur Zeit der Antike zurück. Der Historiker Herodot berichtet von einem griechischen Boten namens Pheidippides, der im Jahr 490 v. Chr. von Athen nach Sparta gelaufen sein soll um Unterstützung im Krieg gegen die Perser zu erbitten. 500 Jahre später tauchte von Plutarch und Lukian von Samosata unter Berufung auf Herakleides Pontikus der Bericht auf, ein Läufer habe sich nach dem Sieg der Athener in der Schlacht von Marathon auf den knapp 40 km langen Weg nach Athen gemacht, um dort den Sieg über die Perser zu verkünden. Gleich darauf soll dieser Laufbote tot zusammengebrochen sein [2].

Der erste organisierte Marathon wurde im Jahre 1896 anlässlich der ersten Olympischen Spiele der Neuzeit in Athen veranstaltet. Als Strecke wurde die legendäre Distanz zwischen Marathon und Athen gewählt. Sie betrug 38km. Es nahmen 17 Läufer teil. Der Sieger war ein Schafhirte namens Spiridon Louis. Er kam nach zwei Stunden 58 Minuten und 50 Sekunden ins Ziel.

Der erste Marathon in Berlin fand am 13. Oktober 1974 statt. Aus vier Nationen meldeten sich 286 Läuferinnen und Läufer, 244 erreichten das Ziel. Die Gewinner des Marathons waren Günter Hallas (zwei Stunden 44 Minuten und 53 Sekunden) und Jutta von Haase (drei Stunden 22 Minuten und eine Sekunde).

Seit den olympischen Spielen in Los Angeles im Jahr 1984 ist der Frauenmarathon Olympische Disziplin.

Seither steigt die Zahl der Amateurläuferinnen, die an einem Marathonlauf teilnehmen. So beendete in Berlin im Jahr 1983 ein Anteil von nur 4,6 % Frauen den Marathon. Im Jahr 2006 betrug der Frauenanteil 20,2 % [1].

## 1.2 Studienlage zum Marathonlauf

Ausdauersport gilt als gesund und lebensverlängernd [3,4,5]. Es wurden positive Auswirkungen jahrelangen Ausdauertrainings auf das kardiale System beschrieben. So fanden Sarna et al. bei finnischen Weltklasse-Athleten eine höhere Lebenserwartung als in einer gesunden Vergleichsgruppe [3]. Sie erklärten die höhere Lebenserwartung mit einer niedrigeren kardiovaskulären Sterblichkeit bei den Spitzenathleten. Paffenbarger et al. fanden bei ehemaligen Harvard-Studenten einen umgekehrten Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und der Gesamtsterblichkeit, insbesondere der Sterblichkeit durch kardiovaskuläre und respiratorische Ereignisse [4].

Der Marathonlauf hat sich in den letzten Jahren zur Trendsportart entwickelt. Bei Laufveranstaltungen treten immer wieder einzelne Todesfälle auf. Diese sind meist auf kardiale Ereignisse zurückzuführen [6]. Daher ist die Ergründung der Ursachen des plötzlichen Herztodes von Sportlern ein Schwerpunkt in der sportkardiologischen Forschung. In einigen Studien wurden die Veränderungen der systolischen und diastolischen, sowie der rechtsventrikulären Funktion gemessen. Im Zentrum standen dabei bisher Hochleistungssportler. Studien zu Amateurläufern sind nur wenige vorhanden [7,8,9,10]. In diesen wurden hauptsächlich gemischte Probandengruppen oder männliche Sportler untersucht.

Wilkenshoff et al., Grüner et al. und Perez-David et al. fanden vorübergehende altersabhängige Anstiege kardialer Biomarker, sowie echokardiographische Veränderungen der myokardialen Funktion nach körperlichen Ausdauerbelastungen bei gesunden männlichen Amateursportlern [11,12,13]. So beschreiben Wilkenshoff et al. mithilfe von Doppler-echokardiographischen Messungen regionale diastolische Funktionsbeeinträchtigungen mit steigendem Alter der Probanden. Sie hatten hierfür 80 gesunde Probanden in einem Altersbereich von 21 bis 72 Jahren untersucht.

Saenz et al. und Scharhag et al. fanden signifikante, jedoch nur transiente Anstiege von NT-proBNP [14,15,16]. Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen Veränderungen des NT-proBNP und kardialem Troponin T. George et

al., Scharhag et al. und Knebel et al. fanden keine Zusammenhänge zwischen Biomarker-Anstiegen und echokardiographischen Veränderungen [15,16,17,10].

Bei jüngeren männlichen Athleten wurde über eine vorübergehende myokardiale Dysfunktion nach Ausdauersport sowie über Zusammenhänge zwischen myokardialer Dysfunktion, Anstieg von kardialen Biomarkern und Trainingsintensität berichtet [3,4,5,7,8,9]. Neilan et al. beschreiben grenzüberschreitende cTnT-Anstiege sowie NT-proBNP-Anstiege [7,8,9]. Dafür wurden 60 Amateurläuferinnen und -Läufer (19 Frauen und 41 Männer) während zwei Marathonläufen in Boston (2004 und 2005) dopplerechokardiographisch und laborchemisch untersucht. Hier zeigten sich in der Echokardiographie eine veränderte diastolische Füllung (Reduktion des Verhältnisses E/A), sowie erhöhte pulmonale Druckwerte, erhöhte rechtsventrikuläre Dimensionen, und eine verminderte rechtsventrikuläre systolische Funktion. Bei den kardialen Biomarkern ergaben sich für cTnT Anstiege bei > 60 % der Läuferinnen und Läufer, bei 40 % der Läuferinnen und Läufer Anstiege über die Grenze für myokardiale Nekrosen (> 0,03 ng /ml). NT-proBNP stieg von 63 pg /ml auf 131 pg /ml an. Diese Veränderungen korrelierten mit den echokardiographischen Veränderungen sowie umgekehrt mit dem wöchentlichen Trainingsumfang der Probanden (km /Woche). Da Neilan et al. keine Nachuntersuchung durchführten, bleibt unklar, ob sich die kardialen Biomarker später wieder normalisiert haben.

In der bisher umfangreichsten Studie zu männlichen Amateurläufern konnten keine spezifischen Unterschiede der Veränderungen der Herzfunktion zwischen jüngeren und älteren Läufern nachgewiesen werden [10]: Knebel et al. fanden bei 78 gesunden männlichen Amateurläufern beim Berlin-Marathon 2006 eine Reduktion der rechtsventrikulären Funktion, eine gesteigerte linksventrikuläre systolische Funktion und reduzierte linksventrikuläre Füllungsgeschwindigkeiten. Sie konnten zeigen, dass die direkt nach dem Lauf gemessenen echokardiographischen Veränderungen zwei Wochen später auf Normalwerte zurückgekehrt waren. Es ergaben sich keine Beziehungen zwischen Biomarkeranstiegen und dem Trainingsumfang der Läufer.

Postmenopausale Amateurläuferinnen wurden bisher noch nicht echokardiographisch auf Veränderungen der myokardialen Funktion nach einem Marathonlauf untersucht.

### 1.3 Echokardiographie

Bisherige Studien zu Veränderungen der myokardialen Funktion nach einem Marathonlauf wurden mit männlichen Probanden oder gemischten Probandengruppen durchgeführt.

Neilan et al. untersuchten 60 Probandinnen und Probanden während der Boston-Marathonläufe 2004 und 2005 [7,8,9]. Untersucht wurden gut trainierte Sportler mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren. Zur Beurteilung der myokardialen Funktion wurden neue echokardiographische Techniken eingesetzt. Besondere Bedeutung bekamen hierbei die Gewebedoppler-Messungen. Neilan et al. fanden 20 Minuten nach dem Lauf eine kurzfristige systolische, und eine persistierende diastolische Dysfunktion des linken und rechten Ventrikels. Eine Nachuntersuchung fand nicht statt.

Knebel et al. untersuchten 78 männliche Probanden beim Berlin-Marathon 2006 [10]. Mit neuesten echokardiographischen Methoden (Gewebedoppler, zweidimensionaler Strain) wurden direkt nach dem Lauf leichte Veränderungen der diastolischen Funktion festgestellt, die bei der Nachuntersuchung zwei Wochen nach dem Lauf komplett regeneriert waren.

Eine Aufteilung in systolische und diastolische Funktion des Myokards ist oft nur teilweise möglich [18]. Aus formalen Gründen haben wir in dieser Arbeit dennoch eine Aufteilung in die verschiedenen Funktionsbereiche des Herzens vorgenommen.

#### 1.3.1 Globale myokardiale Funktion

Düzenli et al. untersuchten den Effekt der Menopause auf die globale myokardiale Funktion mithilfe des Gewebedopplers [19]. Hierfür wurden 71 gesunde prämenopausale mit 72 gesunden postmenopausalen Frauen verglichen. Die systolische Geschwindigkeit (S) sowie die frühe (E) und späte diastolische Geschwindigkeit (A) wurden gemessen und der Myokardiale

Performance Index MPI (= Tei-Index) errechnet. Die Autoren fanden eine signifikante Erhöhung des Tei-Index in der Gruppe der postmenopausalen Frauen. Sie schlussfolgerten, dass die Menopause die globale myokardiale Funktion negativ beeinflusst.

Unsere Studie untersucht mittels hochsensitiver echokardiographischer Methoden die globale myokardiale Funktion von gesunden postmenopausalen im Vergleich zu prämenopausalen Amateurläuferinnen.

### 1.3.2 Systolische Funktion

Düzenli et al. fanden außerdem erhöhte septale und posteriore Wanddicken des linken Ventrikels mittels Gewebedoppler-Technik in der Gruppe der postmenopausalen Frauen [19].

Hagmar et al. fanden erhöhte linksventrikuläre Durchmesser und größere Volumina sowohl links- als auch rechtsventrikulär, außerdem ein erhöhtes Schlagvolumen bei postmenopausalen früheren Elite-Ausdauerläuferinnen. Die Autoren fanden keine erhöhte septale oder posteriore Wanddicke im Vergleich zu einer altersangepassten Kontrollgruppe ohne regelmäßige sportliche Aktivität [20].

Dazu wurden 20 postmenopausale frühere Eliteläuferinnen mit 19 altersangepassten, postmenopausalen, sportlich nicht aktiven Frauen verglichen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Ausdauertraining, welches über einen langen Zeitraum durchgeführt wird, ein hohes kardiales Fitnessniveau in den älter werdenden weiblichen Athleten aufrechterhalten hat.

Wir wollen mit unserer Studie untersuchen, wie sich die systolische Funktion bei prämenopausalen im Vergleich zu postmenopausalen Amateurläuferinnen verhält.

### 1.3.3 Diastolische Funktion

Düzenli et al. fanden in der Gruppe der postmenopausalen Frauen niedrigere Werte für den frühen mitralen Einstrom E und für das Verhältnis E/A (A = später oder atrialer mitraler Einstrom) [19]. Kangro et al. fanden in der Gruppe der postmenopausalen Frauen niedrigere Werte für E und E/A als in der Gruppe

der prämenopausalen Frauen [21]. Für die Evaluierung der diastolischen Funktion waren Gewebedoppler-Untersuchungen zum Einsatz gekommen. Hierfür wurde der apikale 4-Kammer-Blick gewählt und fünf kardiale Zyklen aufgezeichnet. In dieser Studie waren unter den prämenopausalen wie auch unter den postmenopausalen Frauen solche mit Angina pectoris-Symptomatik. Allerdings fanden die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frauen mit Angina pectoris und den Frauen ohne solche Symptomatik, weder bei den prämenopausalen noch bei den postmenopausalen Frauen. Es existieren keine Studien, die postmenopausale Amateur-Marathonläuferinnen auf die Veränderungen der diastolischen Funktion hin untersuchen.

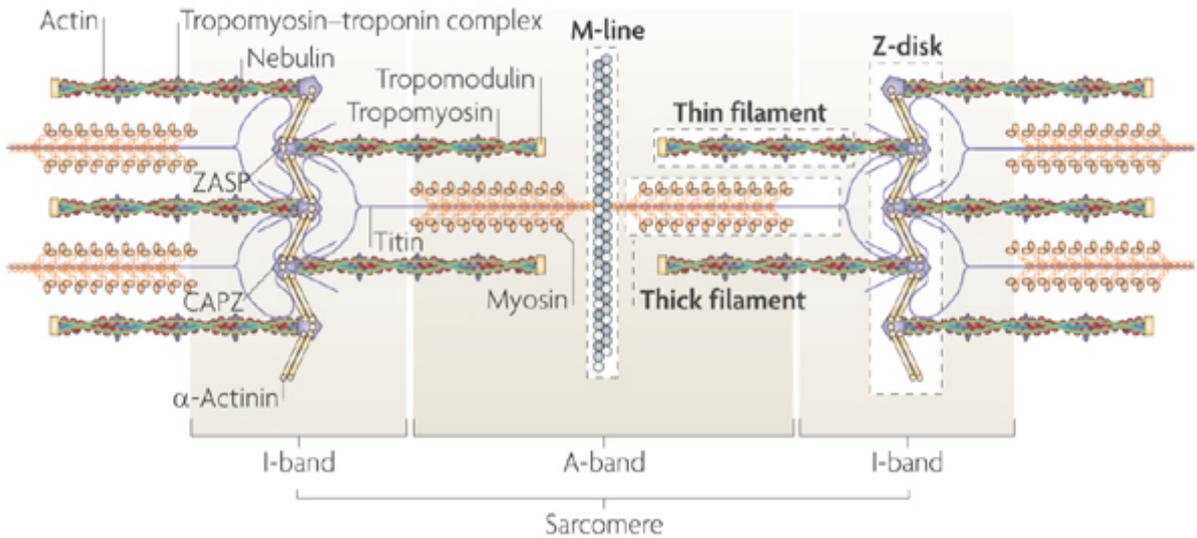
#### 1.3.4 Rechtventrikuläre Funktion

Düzenli et al. fanden in der Gruppe der postmenopausalen Probandinnen ein vermindertes Verhältnis E/A des rechten Ventrikels im Vergleich zur Gruppe der prämenopausalen Frauen [19]. Hier gilt herauszufinden, ob auch bei postmenopausalen Amateurläuferinnen nach einem Marathonlauf Veränderungen der rechtsventrikulären Funktion zu finden sind.

### 1.4 Kardiale Biomarker

#### 1.4.1 Kardiales Troponin T

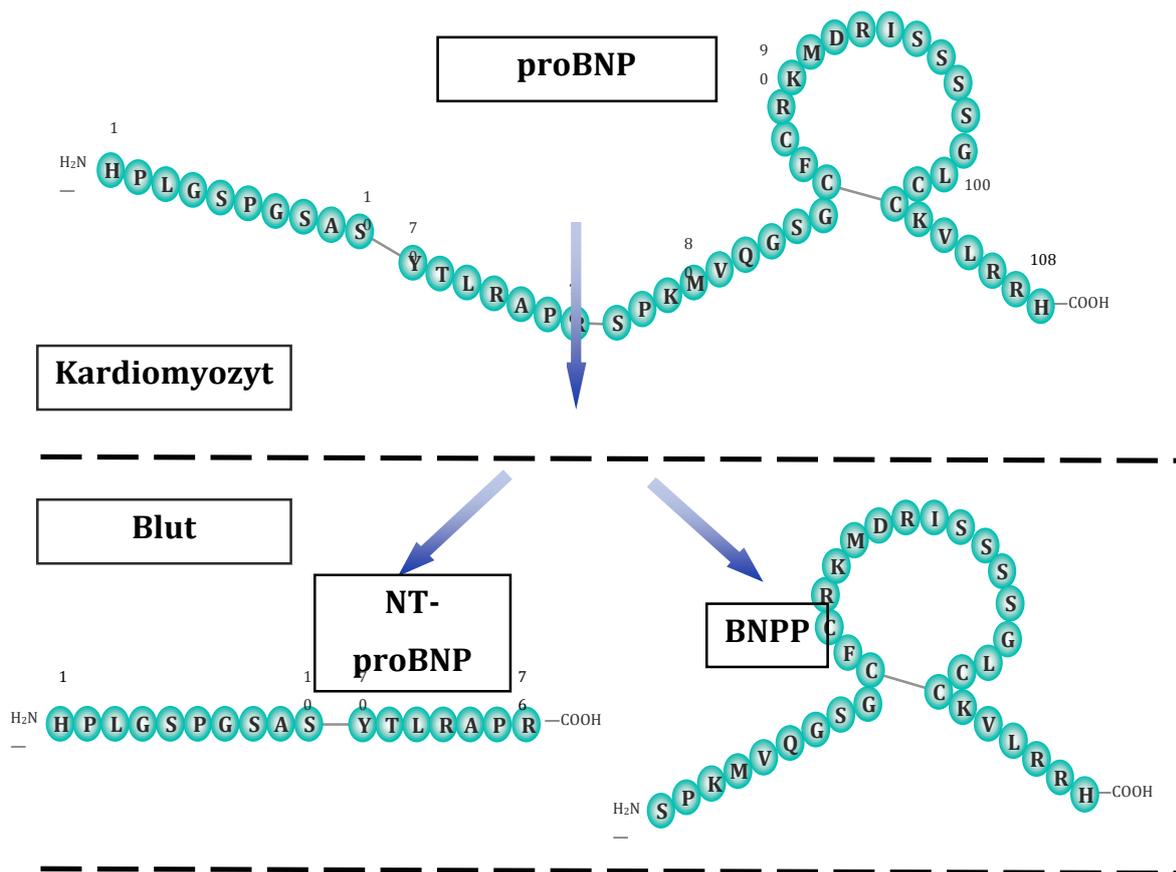
Kardiales Troponin Tropomyosin (cTnT) ist ein speziell von den Zellen des Myokards exprimierter Proteinkomplex. Er spielt eine wichtige Rolle bei der Erregungsleitung im Herzmuskelgewebe. Bei myokardialen Schädigungen wie einem ischämischen Infarkt wird cTnT im Blut nachweisbar.



**Abbildung 1** Erläuterung der Funktion des Troponin Tropomyosin-Komplexes

#### 1.4.2 NT-proBNP

Das N-terminale Fragment des Pro-B-Type-Natriuretic Peptide (NT-proBNP) entsteht durch enzymatische Spaltung des hormonell inaktiven Prohormons ProBNP (**Abbildung 2**). Dabei entstehen NT-proBNP und das aktive BNP. NT-proBNP wird vor allem in der linken Herzkammer nach myokardialer Dehnung bei Druck- und Volumenbelastung freigesetzt. Dies erfolgt pulsatil durch neurohumorale Stimulation. Mit einer Halbwertszeit von 25 min [22] ist es im Blut nachweisbar und spielt insbesondere in der Diagnostik der Herzinsuffizienz eine große Rolle. Von der Bestimmung des NT-proBNP kann direkt auf das aktive BNP rückgeschlossen werden. Dieses wirkt diuretisch und peripher vasodilatatorisch durch Inhibierung der Reninfreisetzung und Reduktion der Aldosteronproduktion.



(nach Eur Heart J, 2008 (29): 2388-2442)

**Abbildung 2** Spaltung des kardialen Biomarkers NT-proBNP

Mögliche Ursachen für erhöhte NT-proBNP-Spiegel sind Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, akutes Koronarsyndrom, linksventrikuläre Dysfunktion und Hypertrophie, Vorhofflimmern, Bluthochdruck sowie Belastung des Rechten Herzens. Auch Nierenversagen, Leberzirrhose und Hirnhautblutungen können zu erhöhten NT-proBNP-Spiegeln führen.

### 1.5 Einfluss der Menopause auf die myokardiale Funktion

Nach der Menopause sinkt der Östrogenspiegel stark ab. Die Estradiolwerte liegen bei postmenopausalen Frauen bei < 20 pg/ml [19]. Der Einfluss von Östrogenen auf die Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten wird seit langem untersucht [23,24,25]. Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden

steigt bei Frauen mit Eintritt der Menopause deutlich an. Vermutet wird eine Schutzfunktion des Östrogens für das kardiovaskuläre System.

Nicht untersucht ist bisher, wie sich Ausdauersport auf die Risikokonstellation der postmenopausalen Frauen auswirkt.

Ziel dieser Studie ist es, hormonabhängige sowie trainingsabhängige Veränderungen der systolischen und diastolischen Funktion des linken sowie des rechten Herzens mithilfe sensitiver und spezifischer Methoden der Echokardiographie bei einer großen Zahl weiblicher Amateurläuferinnen zu untersuchen, sowie in Beziehung zu setzen mit den erwarteten Anstiegen kardialer Biomarker.

## 2 Fragestellung

Mit steigender Beliebtheit des Marathonlaufes auch bei Amateurläuferinnen werden Ärzte in Zukunft häufiger Patientinnen betreuen, die Anstiege kardialer Biomarker nach Ausdauersport oder echokardiographische Veränderungen nach solchen Anstrengungen zeigen.

Bisher wurden männliche Amateurläufer oder gemischte Probandengruppen auf Veränderungen nach einem Marathonlauf untersucht. Wir wollen mit sensitiven echokardiographischen Methoden (einschließlich Gewebe-Doppler-Untersuchungen und Strain-Analysen) untersuchen, wie sich Marathonlaufen auf die myokardiale Funktion von postmenopausalen Amateurläuferinnen auswirkt.

Unsere Nullhypothesen lauten:

- Es gibt keine dauerhaften Veränderungen der untersuchten echokardiographischen Parameter bei gesunden weiblichen Amateurläuferinnen nach einem Marathonlauf.
- Mit den sensitivsten statistischen Methoden sind keine spezifischen Veränderungen der echokardiographischen Parameter bei postmenopausalen Amateurläuferinnen zu bestimmen.

### **3 Studiendesign und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Für die Durchführung der Studie wurde der 34. Berlin-Marathon am 30. September 2007 ausgewählt.

Das Studiendesign der vorliegenden Studie wurde analog zu der echokardiographischen Studie zum Thema „Veränderungen der myokardialen Funktion während eines Marathonlaufs bei älteren Läufern“ von 2006 konzipiert. In die Studie eingeschlossen wurden gesunde weibliche Amateurläuferinnen, die sich zum Berlin-Marathon 2007 angemeldet hatten. Sie sollten mindestens einen absolvierten Marathonlauf aufweisen, und ihr Wohngebiet sollte in der Region Berlin-Brandenburg liegen. Die Probandinnen mussten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben (siehe Anhang).

Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Erkrankungen oder Anzeichen solcher Erkrankungen, wie ein pathologisches Ruhe-EKG, eine pathologische Ergometrie, erhöhter sowie in Behandlung befindlicher Blutdruck, Medikamenteneinnahme, Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen aller Art, Endo- oder Myokarditiden, Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzerkrankung, Infarktgeschehen in der Anamnese, Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder künstlicher Herzklappen, Bypass-Operationen, Herzfehler, sowie sonstige Erkrankungen einschließlich grippaler Infekte. Weiterhin wurden Läuferinnen ausgeschlossen, die in der Baseline-Untersuchung pathologische Blutwerte, wie erhöhte NT-proBNP oder TnT-Werte, oder sonstige Hinweise auf kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen.

#### **3.2 Ethik**

Die Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Charité. Die Nummer des Ethikvotums lautet EA1/085/06, Amendment 1. Wir bekamen ein positives Votum am 22.01.2007. Die vorliegende Studie stimmt überein mit der Deklaration von Helsinki.

### 3.3 Rekrutierung der Probandinnen

Auf die Homepage des Veranstalters des Berlin-Marathons Sport-Club-Charlottenburg – Running GmbH wurde im Frühjahr 2007 ein Aufruf gesetzt, der sich speziell an gesunde Läuferinnen im Alter von über 45 Jahren richtete. Jüngere Läuferinnen wurden für die geplante Vergleichsgruppe aufgerufen, sich an der Studie zu beteiligen.

Da vor, sowie zwei Wochen nach dem Marathon Untersuchungen in der Charité vorgesehen waren, sollten die Läuferinnen möglichst in der Region Berlin /Brandenburg wohnen, um längere Anfahrtszeiten und damit verbundene Unannehmlichkeiten so gering wie möglich zu halten.

Für die Teilnahme an der Studie wurde keine Aufwandsentschädigung gezahlt. Die Teilnehmerinnen erhielten einen kostenlosen Gesundheits-Check-Up des Herz-Kreislauf-Systems, wozu das große Blutbild und die Bestimmung kardialer Biomarker zählten, sowie die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs und eine echokardiographische Untersuchung. Die Teilnahme war freiwillig und konnte selbstverständlich zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.

Die ersten 111 interessierten Frauen aus Berlin und Umgebung wurden zur Baseline-Untersuchung in die Charité eingeladen. Die Untersuchungen fanden höchstens zwei Monate und mindestens zwei Wochen vor dem Marathonlauf statt. Die maximale Studienteilnehmerzahl war begrenzt durch die logistischen Bedingungen im Zielbereich des Marathonlaufes.

### 3.4 Studienablauf

Pro Läuferin wurden drei Untersuchungen vorgenommen (**Tabelle 1**). Eine Einschluss-(Baseline-)Untersuchung (Zeitpunkt 1) mindestens 10 Tage vor dem Lauf in Ruhe, eine Post-Marathon-Untersuchung (Zeitpunkt 2) direkt nach dem Marathonlauf (< 20 min) in einem Studienzelt ca. 50 m hinter der Ziellinie, sowie eine Nach-(Follow-Up-) Untersuchung (Zeitpunkt 3) zwei Wochen nach dem

Marathon in Ruhe. Bei jedem Untersuchungszeitpunkt erfolgten eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung von kardialen Biomarkern und anderen Laborparametern, eine Befragung mittels Fragebogen, sowie eine transthorakale Echokardiographie (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1** Studienablauf

	<b>Baseline (1)</b>	<b>Post-Marathon (2)</b>	<b>Follow-Up (3)</b>
Fragebogen	•	•	•
Ruhe-EKG	•		
Blutentnahme	•	•	•
Echokardiographie	•	•	•
Studienaufklärung und - einverständniserklärung	•		

### 3.4.1 Baseline-Untersuchung (Zeitpunkt 1)

Bei der Einschlussuntersuchung wurden alle Probandinnen über das Procedere aufgeklärt und dokumentierten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

In einem für unsere Studie bereitgestellten Raum auf dem Campus Charité Mitte wurde bei jeder Probandin ein 12-Kanal-EKG in Ruhe aufgezeichnet. Außerdem erhielten die Teilnehmerinnen einen Fragebogen, in dem sie unter anderem Auskunft über Alter, Größe, Gewicht, Gewichtsentwicklung in letzter Zeit, Gesundheitszustand, frühere Erkrankungen und Operationen, Ernährungsverhalten, Lebensstil, Risikofaktoren, Lauferfahrung und Trainingsumfang geben sollten. Es wurde darin auch erfasst, in welchem hormonellen Stadium sich die Frauen befanden, das heißt, ob sie bereits in die Menopause eingetreten waren oder nicht. Die kompletten Fragebögen und weitere Unterlagen, die die Teilnehmerinnen erhielten (Studienaufruf, Probandinneninformation und –aufklärung, Einwilligungserklärung), sind im Anhang einzusehen.

Alle Teilnehmerinnen der Studie sollten im Vorfeld des Marathonlaufes ein Belastungs-EKG (Ergometrie) durchführen lassen, um pathologische Veränderungen aufzuzeigen, insbesondere Zeichen der Ischämie oder Herzrhythmusstörungen, die unter Ruhebedingungen nicht nachzuweisen sind. Zulässig waren sowohl Fahrrad- als auch Laufbandergometrien ambulant bei einem Arzt der eigenen Wahl.

Bei jeder Probandin wurde der Blutdruck nach Riva Rocci im Liegen am linken Arm gemessen um eine arterielle Hypertonie auszuschließen.

Für die benötigten Laborwerte wurde jeder Probandin Blut aus einer Kubitalvene abgenommen.

Der Body-Mass-Index wurde mit folgender Standardformel berechnet:

Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Zentimetern zum Quadrat.

Es erfolgte eine transthorakale Echokardiographie gemäß den Richtlinien der American Society of Echocardiography [26] und unter Verwendung neuester anerkannter Methoden. Sie umfasste eine komplette Untersuchung der systolischen und diastolischen linksventrikulären, sowie der rechtsventrikulären Funktion mithilfe von Gewebedoppler-Untersuchungen und Strain-Analysen.

#### 3.4.2 Post-Marathon-Untersuchung (Zeitpunkt 2)

Die Untersuchung direkt nach dem Marathon fand in einem eigens für diese Studie aufgestellten und gekennzeichneten Studienzelt ca. 50 m hinter der Ziellinie statt.

Die Läuferinnen hatten vor dem Marathonlauf von uns eindeutige Instruktionen erhalten, die ihnen ermöglichten, direkt nach dem Zieldurchlauf ohne Zeitverzögerung in unser Zelt zu kommen. Außerdem trugen sie eine kleine Kennzeichnung am T-Shirt damit wir sie im Falle von Desorientiertheit aus der Menge herauslesen konnten.

Bei uns erhielten sie etwas zu Trinken und wurden so schnell wie möglich auf bequemen Pritschen, abgedeckt mit Tüchern zur Wahrung der Intimssphäre

von insgesamt fünf erfahrenen Untersuchern einer ca. 15 minütigen transthorakalen echokardiographischen Untersuchung unterzogen. Außerdem wurde ihnen sofort Blut abgenommen und in extra hierfür vorgesehene Boxen gelagert. Diese wurden schnellstmöglich in das Zentrallabor der Charité Campus Mitte transportiert und die Blutproben ausgewertet.

### 3.4.3 Follow-Up-Untersuchung (Zeitpunkt 3)

Die Nachuntersuchung fand zwei Wochen nach dem Marathon an einem Wochenende in der Charité am Campus Mitte statt.

Jede Probandin bekam im Vorfeld des Marathons einen Termin für die Nachuntersuchung um Wartezeiten zu vermeiden.

Es erfolgte eine umfangreiche echokardiographische Untersuchung von den selben Untersuchern, sowie vom gleichen Umfang, wie zu den vorangegangenen Untersuchungszeitpunkten.

Weiterhin wurden den Läuferinnen Blut abgenommen, und ein Fragebogen ausgeteilt. Dieser ist im Anhang einzusehen.

## 4 Methoden

### 4.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der Probandinnen wurde mithilfe des Elektrokardiogramms (EKG) aufgezeichnet. Dieses wurde im Rahmen der Baseline-Untersuchung bei allen Probandinnen in Ruhe als 12-Kanal-EKG geschrieben und sofort auf eventuelle Herzrhythmusstörungen hin untersucht.

### 4.2 Echokardiographische Methoden

Für die echokardiographischen Untersuchungen wurden bei der Baseline- sowie der Follow Up-Untersuchung Vivid 7 Dimension Geräte, am Marthontag tragbare Vivid-i-Geräte der Firma General Electric (GE Vingmed, Horton, Norway, Schallkopf M3S 1.5-4.0 Mhz Transducer) verwendet.

Die echokardiographischen Daten wurden digital im DICOM-Format gespeichert und offline an einem externen PC mittels EchoPac PC, GE Vingmed, Horton Norway, ausgewertet. Für alle Gewebedoppler-Echobilder betrug die Bildrate > 100 /sec. Für die 2D-strain-Analyse betrug die Bildrate ca. 70 /min.

Grundlage der transthorakalen Echokardiographie bildeten die Richtlinien der American Society of Echocardiography [26]. Die Probandinnen wurden in Linksseitenlage untersucht. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden von jeder Einstellung mindestens drei Herzzyklen aufgezeichnet.

Zunächst erfolgte der Ausschluss von Herzvitien, Aneurysmen, intrakardialer Raumforderungen, Herzrhythmusstörungen und anderer pathologischer Befunde.

Durch zweidimensionale Schnittbilder in verschiedenen Ebenen des Herzens, auch B-Mode genannt, zeigten sich intrakardialer Diameter, Dicke und Kontraktilität der Herzwände.

Zur Darstellung der Gewebegeschwindigkeit wurde der Gewebedoppler (TDI) verwendet. Dieser basiert auf Dopplertechnik und verwendet die Unterschiedlichkeit der Signalpegel von Blut und Gewebe zur exakten Bestimmung des Blutflusses. Dabei hat Blut niedrigere Signalpegel (m /s), Gewebe höhere (cm /s).

Als weiteres Verfahren wurde die zweidimensionale Strain-Analyse verwendet. Durch die Analyse der Grauwert-2D-Echobilder über den Verlauf eines Herzzyklus ist die Bestimmung eines regionalen Strain möglich. Dies wird als Speckle Tracking bezeichnet [27].

Im Gegensatz zum gewebedoppler-basierten Strain können darüberhinaus winkelunabhängige Analysen durchgeführt werden [28,29]. Diese Methode ermöglicht zudem die Analyse der longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen systolischen Kontraktion. Zwischen 2D-Strain und Sonomikrometrie besteht eine gute Korrelation [30].

#### 4.2.1 Globale myokardiale Funktion

Zur Darstellung der globalen myokardialen Funktion diente die Messung des Tei-Index oder Myokardialen Performance Index (MPI) für den linken und rechten Ventrikel. Der Tei-Index setzt sich aus folgender Formel zusammen:  $(A - B) / B$ , was  $(IVCT + IVRT) / ET$  entspricht. IVCT beschreibt die isovolumetrische Kontraktionszeit; IVRT die isovolumetrische Relaxationszeit und ET die rechtsventrikuläre Ejektionszeit [31].

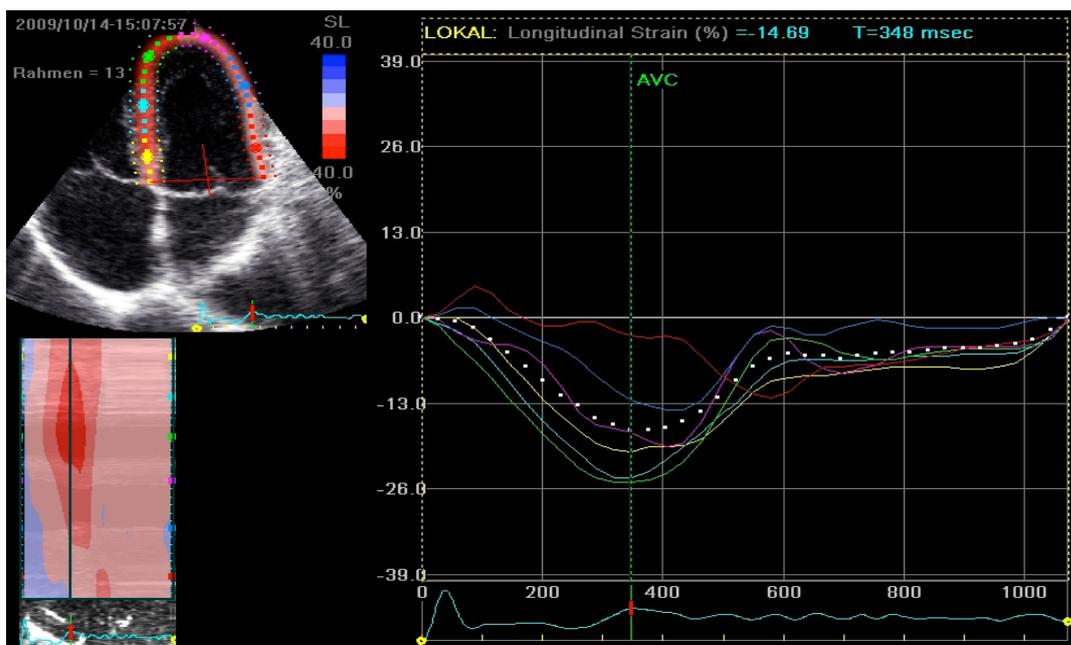
#### 4.2.2 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde im M-Mode nach Simpson gemessen [32]. Per definitionem gilt eine LVEF > 55 % als normal, eine LVEF

von 30 % bis 55 % als mittelgradig eingeschränkt und eine LVEF von < 30 % als pathologisch [33]. Ebenso wurde die Verkürzungsfraction (FS) und Klappenmorphologie im M-Mode gemessen. Der M-Mode ist eine Aneinanderreihung eindimensionaler Strahlen durch das Herz im zeitlichen Verlauf.

Im 2D-Bild und M-Mode wurden die Verkürzungsfraction in Prozent und die linksventrikuläre Masse in Gramm nach der ASE cube Methode gemessen [34]. Linker und rechter Ventrikel wurden zur optimalen Beurteilung in der parasternal kurzen Achse sowie im apikalen Vierkammerblick dargestellt.

Die bewährtesten Parameter zur Bestimmung der systolischen Myokardfunktion sind Strain und Strain Rate. Strain bezeichnet die Deformation des Myokards, Strain Rate die Deformation des Myokards pro Zeit. Dies kann mittels Gewebe-Doppler durch die hohe zeitliche Auflösung der verwendeten Echokardiographiegeräte wahrgenommen werden. Als Richtwert wurde die longitudinale systolische linksventrikuläre Deformation (longitudinaler 2D Strain) untersucht. Die Normwerte liegen zwischen 20 und 25 % [35]. Ein entsprechendes Beispiel zeigt **Abbildung 3**.



**Abbildung 3** Messung der longitudinalen systolischen linksventrikulären Deformation

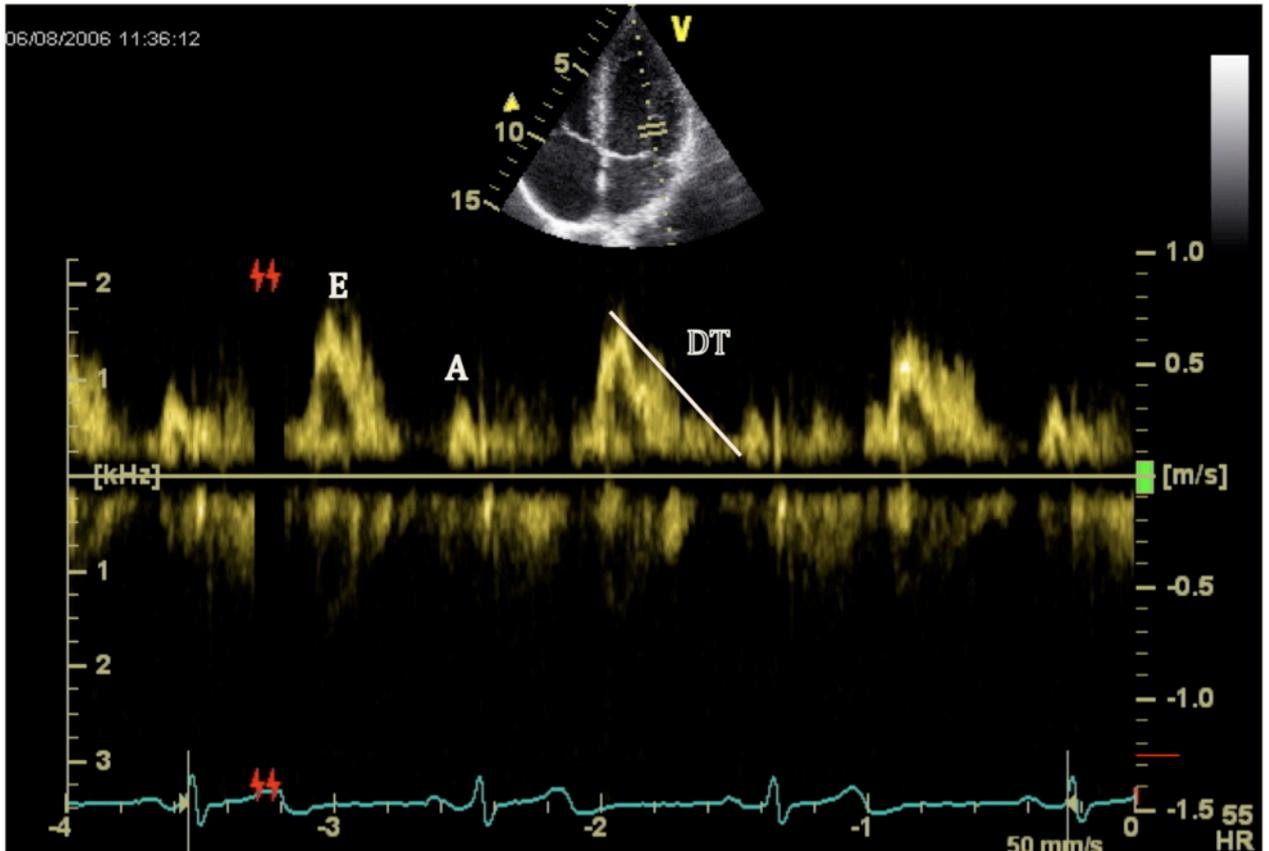
#### 4.2.3 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

Die echokardiographischen Untersuchungen beinhalteten die Bestimmung des transmitralen Einstromprofils (E/A). Die Füllung des linken Ventrikels erfolgt während der Diastole und besteht aus mehreren Phasen: das Blut strömt in der Frühdiastole transmitral entlang dem Druckgradienten in den linken Ventrikel. Dies wird als transmitrale E-Welle bezeichnet, wobei E für „early“ steht. Die zweite Füllungsphase erfolgt durch die aktive Vorhofkontraktion. Es entsteht die A-Welle, wobei A für „atrial“ steht. Um das Verhältnis E/A messen zu können, wurde der transmitrale Fluss mit dem gepulsten Doppler (auch Pulsed Wave Doppler; pw-Doppler) im apikalen Vierkammerblick an den geöffneten Mitralsegeln bestimmt. Dieser erlaubt die Darstellung der Blutstromgeschwindigkeit mit einer hohen örtlichen Auflösung, ist aber abhängig von der Eindringtiefe begrenzt auf etwa zwei Meter pro Sekunde.

Die myokardiale Bewegung während der Diastole ist dem Blutfluss entgegengesetzt. Dies kann mit der TDI-(Gewebe-Doppler-Bildgebung-)Technik gemessen werden. Es werden die frühe (E') von der späten diastolischen Bewegung (A') abgegrenzt [36]. Das frühdiastolische Blutvolumen in Bezug zur Relaxation des Myokards wird durch den Quotienten E/E' beschrieben. Nimmt die Relaxation ab (z. B. durch Fibrosierung oder linksventrikuläre Hypertrophie), und steigt damit die „Steifigkeit“, sinkt E'. Somit kommt es zu einer Zunahme des Verhältnisses E/E'. E' und A' wurden im apikalen Vierkammerblick im Bereich des basalen Septums des linken Ventrikels erfasst.

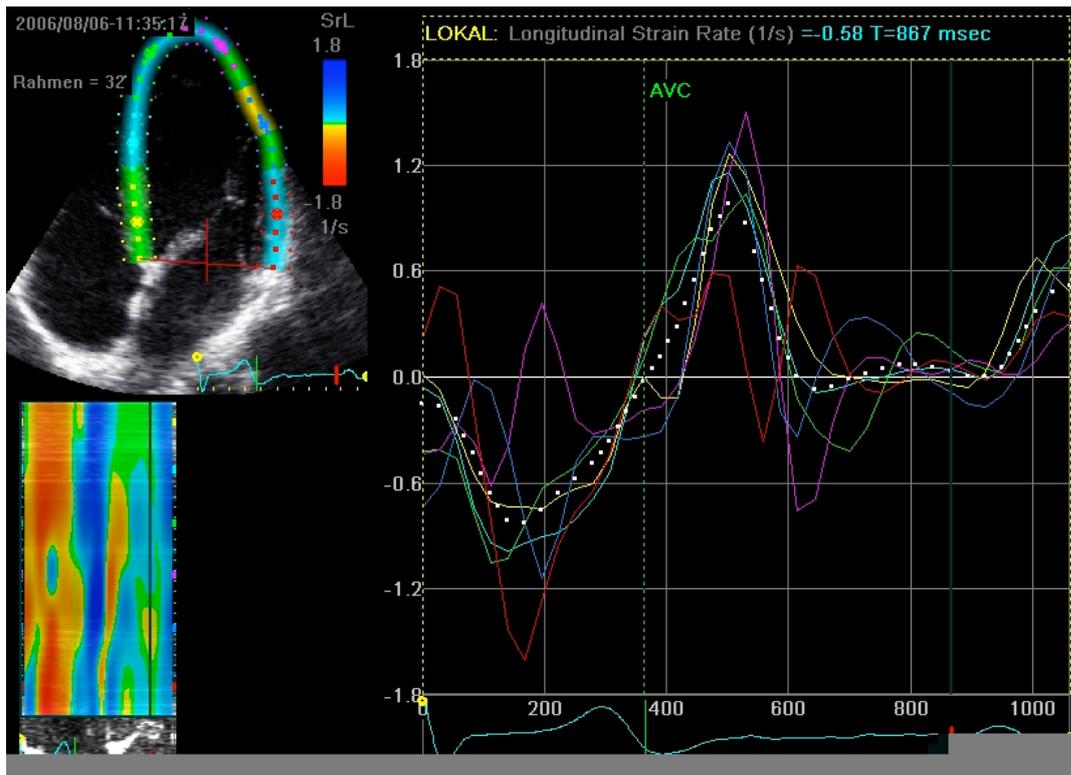
E/E' ist in der aktuellen Konsenserklärung zur Diagnose der Diastolischen Herzinsuffizienz neben NT-proBNP zentraler Parameter im diagnostischen Algorithmus [37].

Neben den genannten Parametern beschreiben auch die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) und die Dezelerationszeit (DT) des E die diastolische Funktion des Herzens. Ebenso wie E und A wurde die Dezelerationszeit der E-Welle mit Hilfe des gepulsten (pw)-Dopplers gemessen (**Abbildung 4**).



**Abbildung 4** Linker Ventrikel: gemessen wird der frühe transmitrale Einstrom (E), der atriale transmitrale Einstrom (A) sowie die Dezelerationszeit (DT) des transmitralen E im apikalen Vierkammerblick über der geöffneten Mitralklappe

Die Deformation des Myokards während der Diastole lässt sich mithilfe der Strain Rate darstellen (**Abbildung 5**). Diese wird hier in der Einheit  $1/s$  angegeben, oft auch in  $\%/s$ . Für die longitudinale diastolische Deformation gelten Richtwerte von  $1-1,5/s$ .



**Abbildung 5** Messung der longitudinalen diastolischen linksventrikulären Deformation

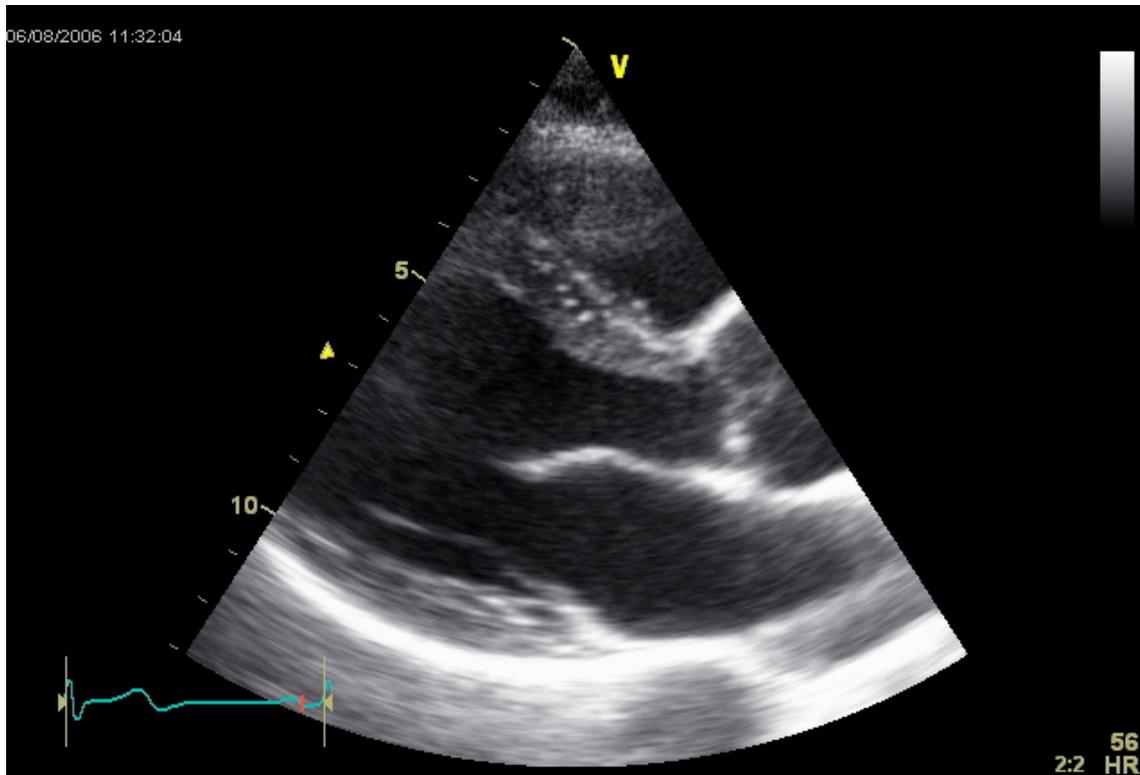
#### 4.2.4 Rechtsventrikuläre Funktion

Als aussagekräftigster Marker für die Rechtsherzfunktion wurde TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) in Millimetern gemessen [38,39]. Diese Messung erfolgte im M-Mode auf Ebene der Trikuspidalklappe im apikalen Vierkammerblick zur Erfassung der Klappenbewegung in Richtung Herzspitze. Die Bestimmung von Volumen und Verkürzungsfraction wurde zur weiteren Beurteilung des rechten Ventrikels analog zu den Messungen der linken Kammer durchgeführt.

Für die Untersuchungen des rechten Ventrikels wurden analog zu den Messungen des linken Ventrikels die zweidimensionalen Strain und Strain Rate dargestellt.

Zur Veranschaulichung der oben beschriebenen Ausführungen folgen entsprechende Beispiele echokardiographischer Bilder, die zu jedem

Untersuchungszeitpunkt von jeder Probandin gespeichert wurden  
(Abbildungen 6-15).



**Abbildung 6** Rechter Ventrikel: parasternal lange Achse (2D)

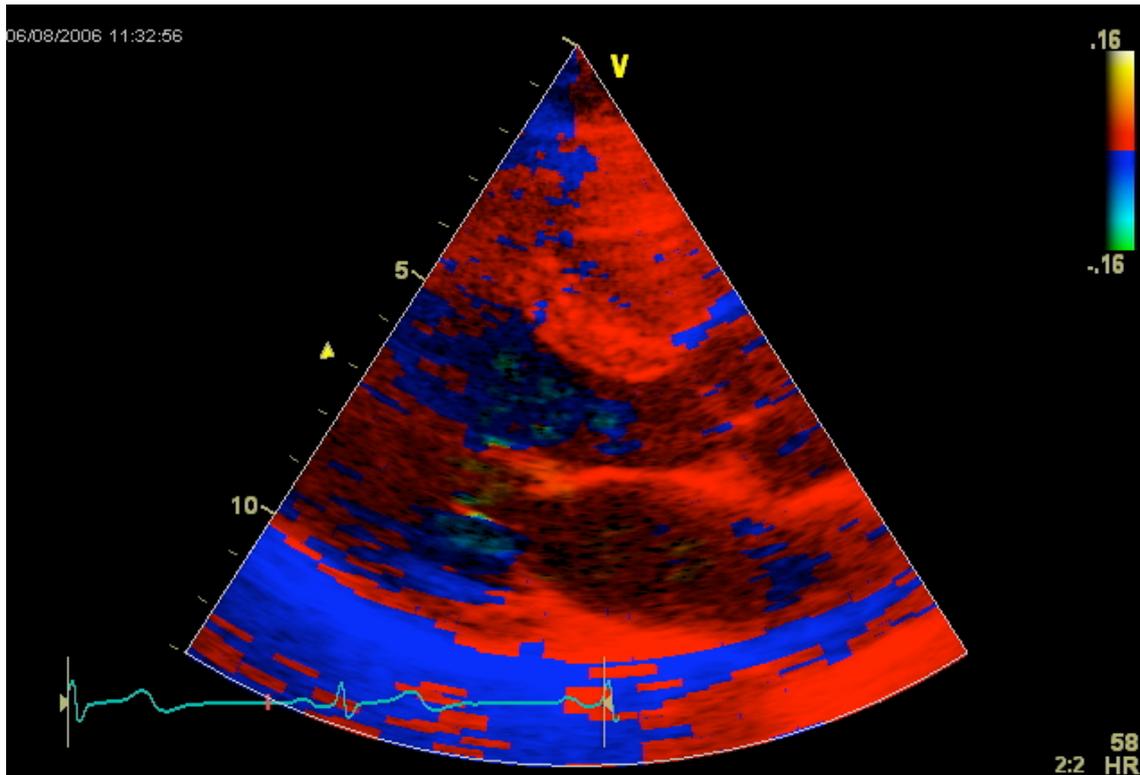


Abbildung 7 Parasternal lange Achse im Gewebe-Doppler

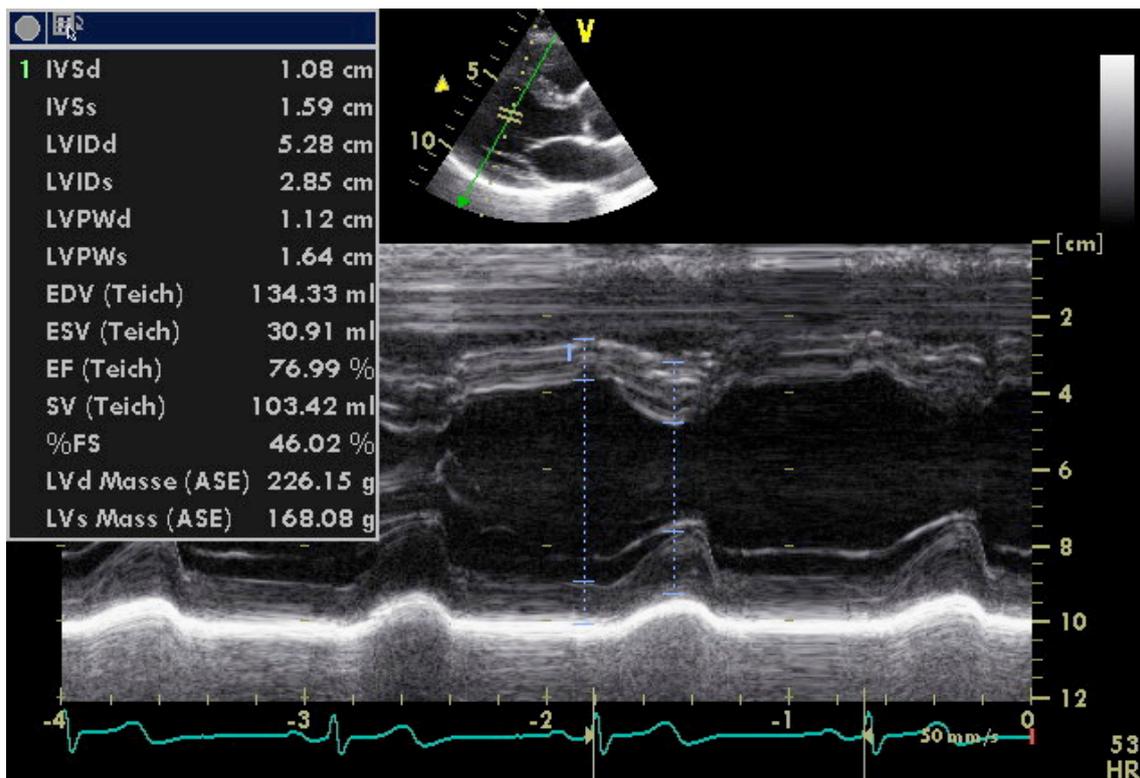
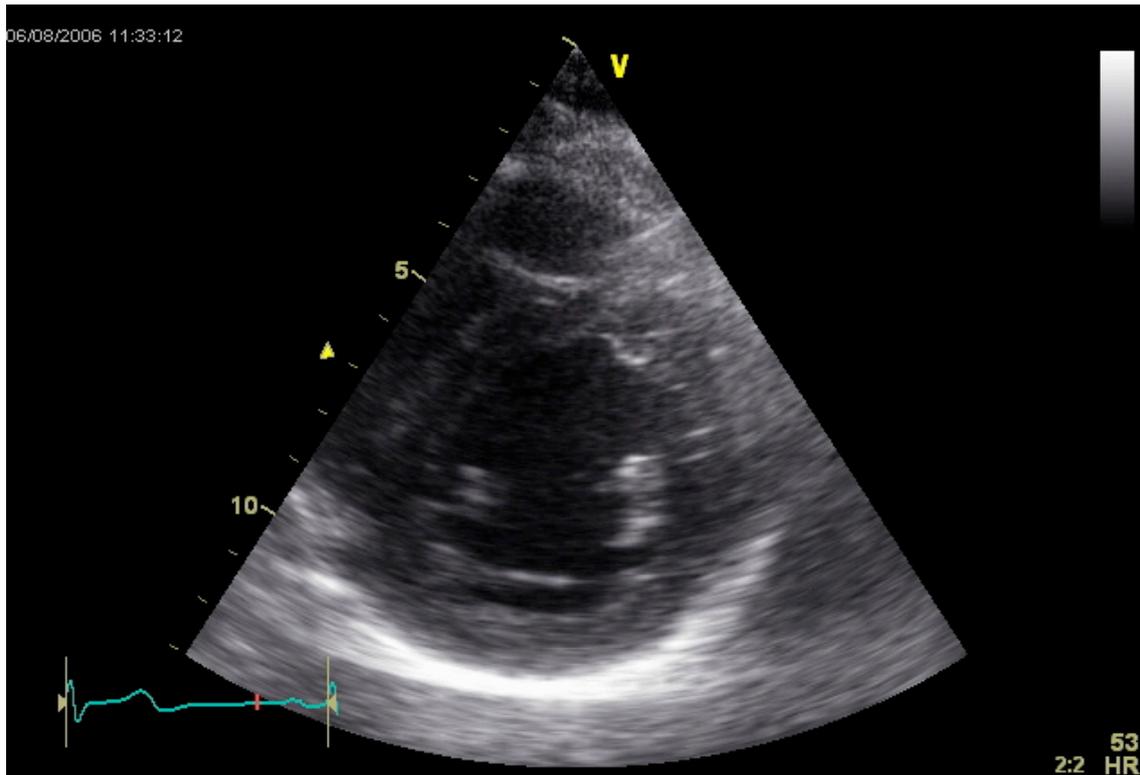
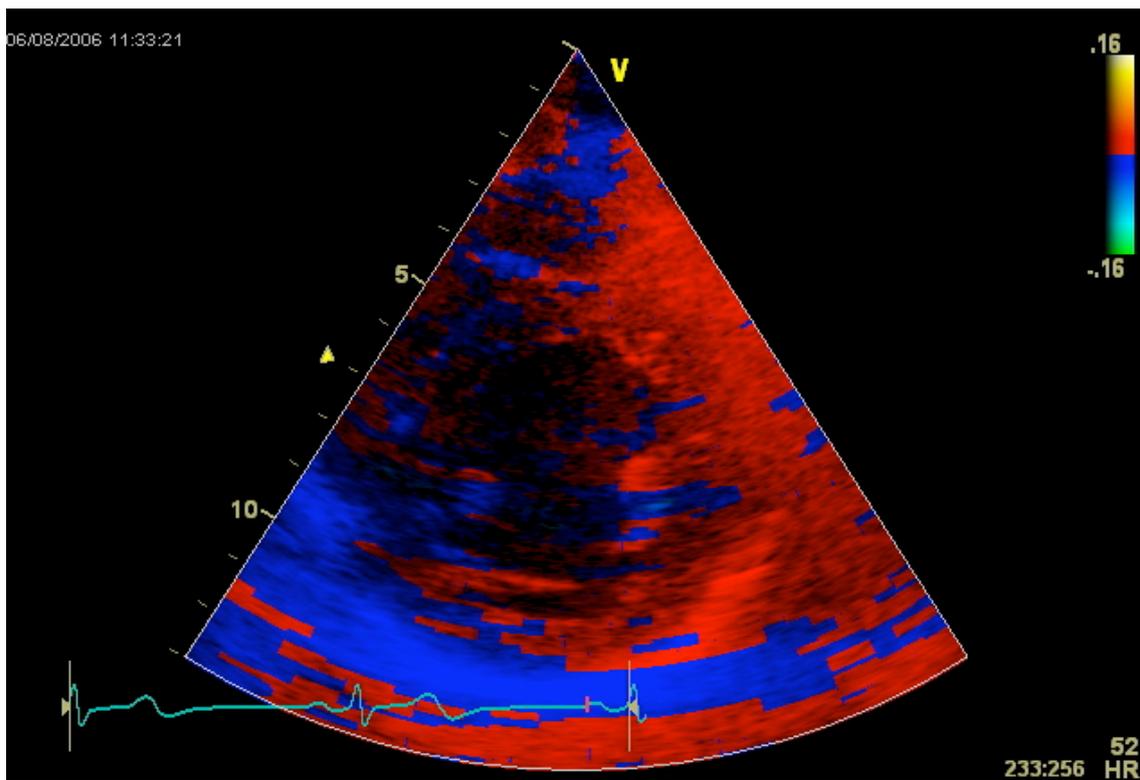


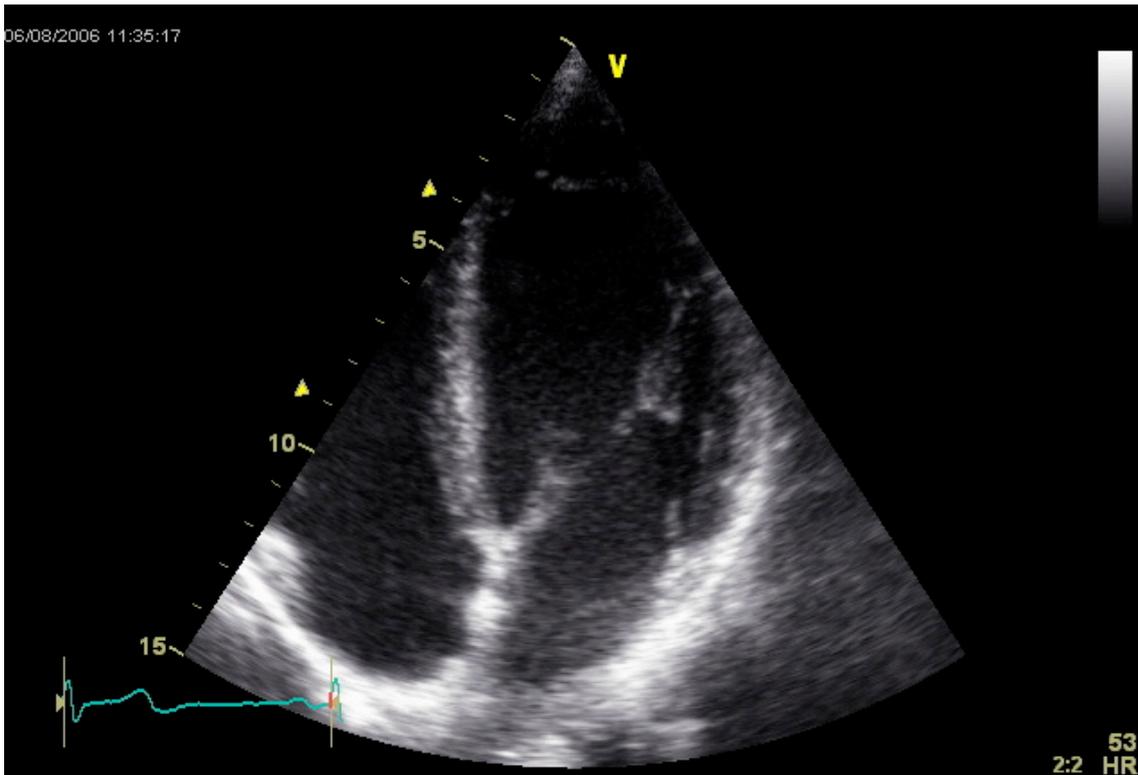
Abbildung 8 Parasternal lange Achse im M-Mode



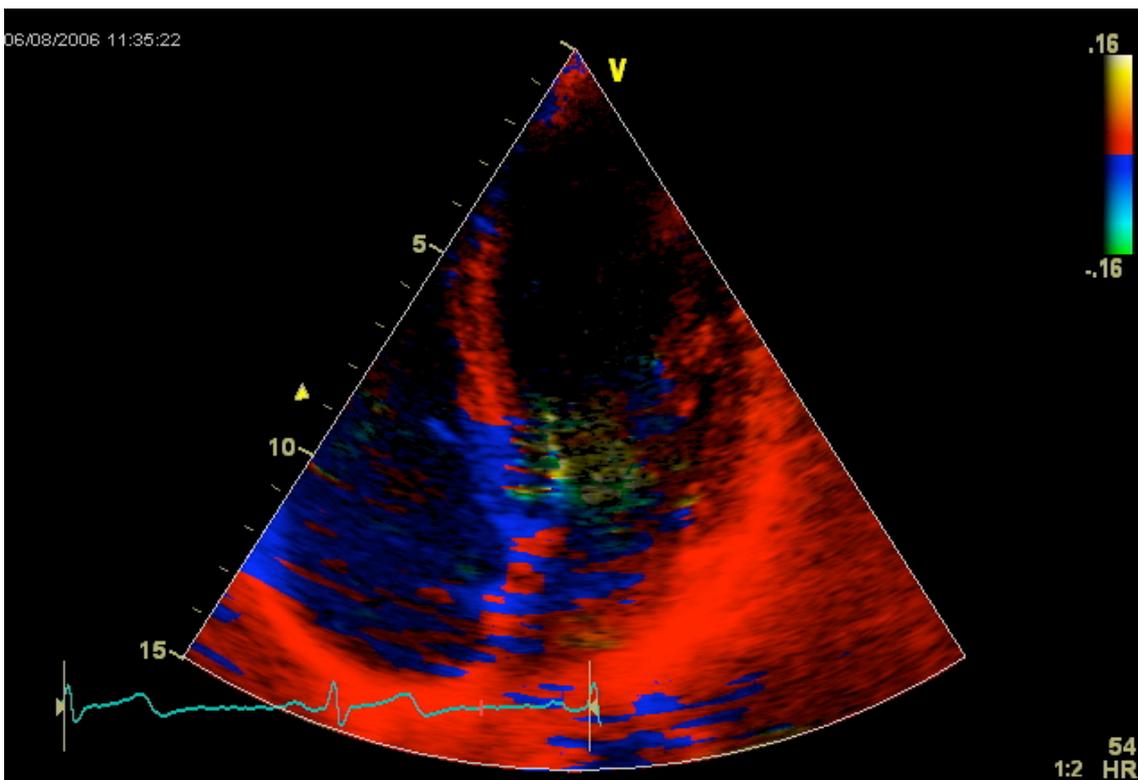
**Abbildung 9** Parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln



**Abbildung 10** Parasternal kurze Achse im Gewebedoppler



**Abbildung 11** Apikaler Vierkammerblick



**Abbildung 12** Apikaler Vierkammerblick im Gewebe-Doppler

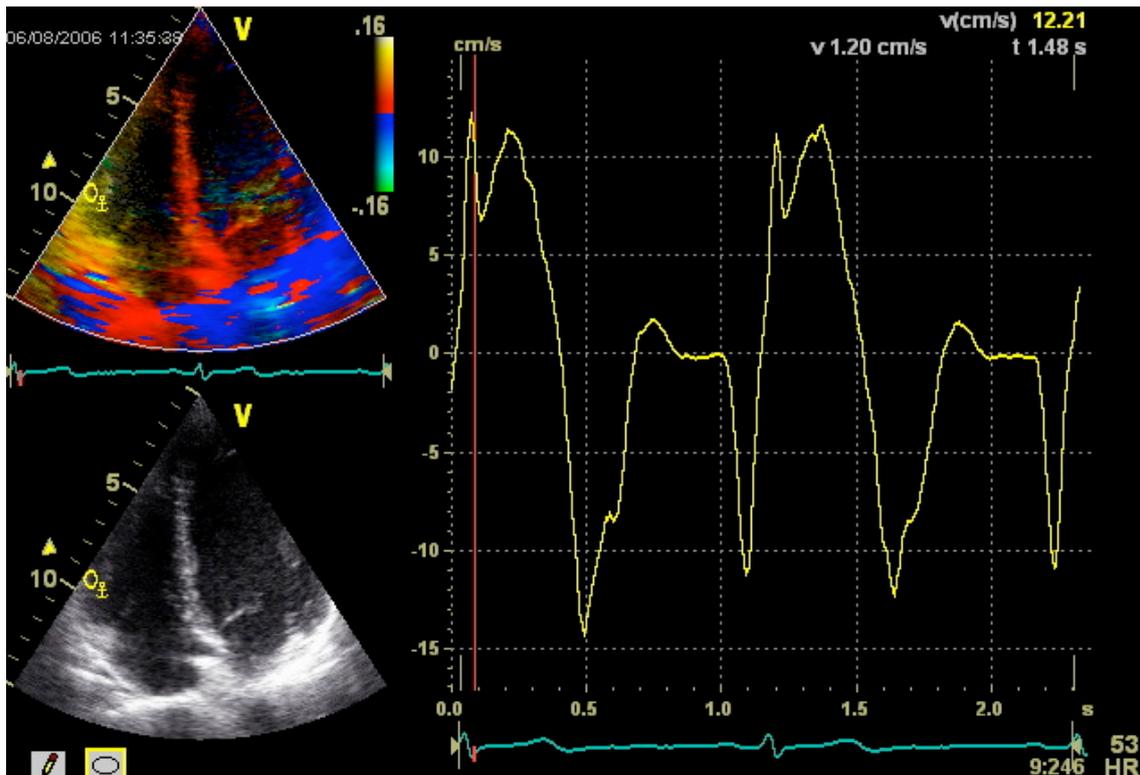


Abbildung 13 Gewebe-Doppler-Darstellung des rechten Herzens im apikalen Vierkammerblick (S', A', E')

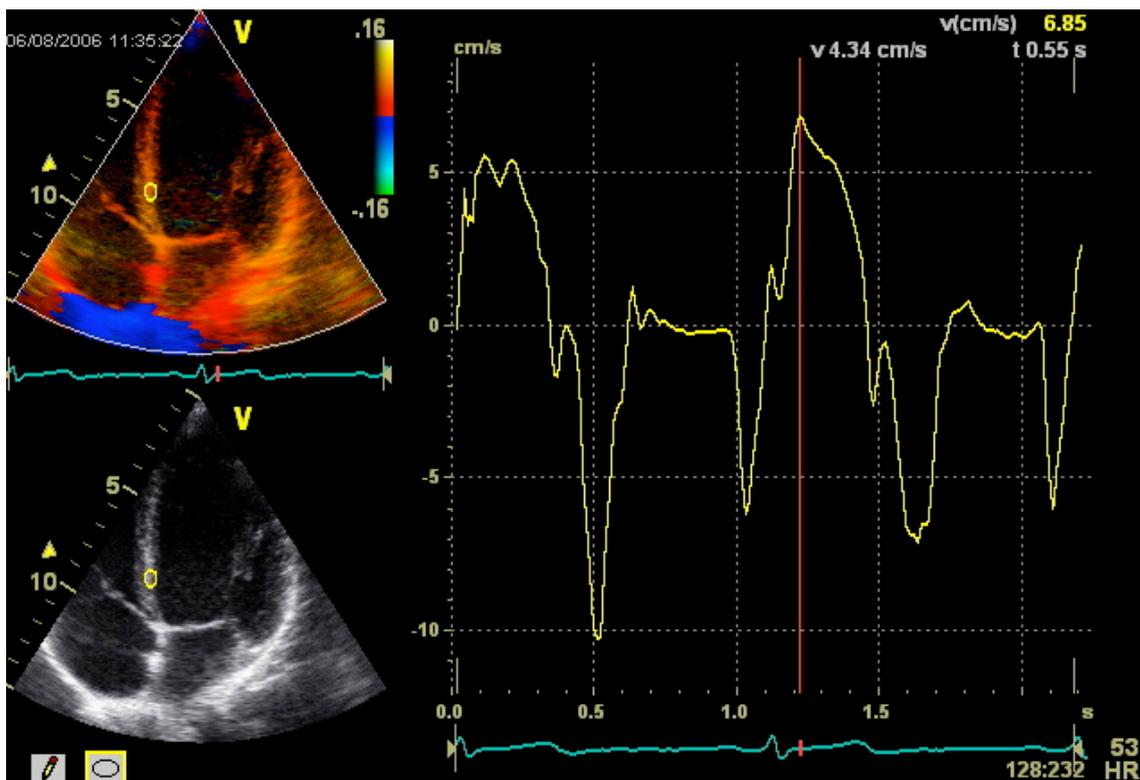
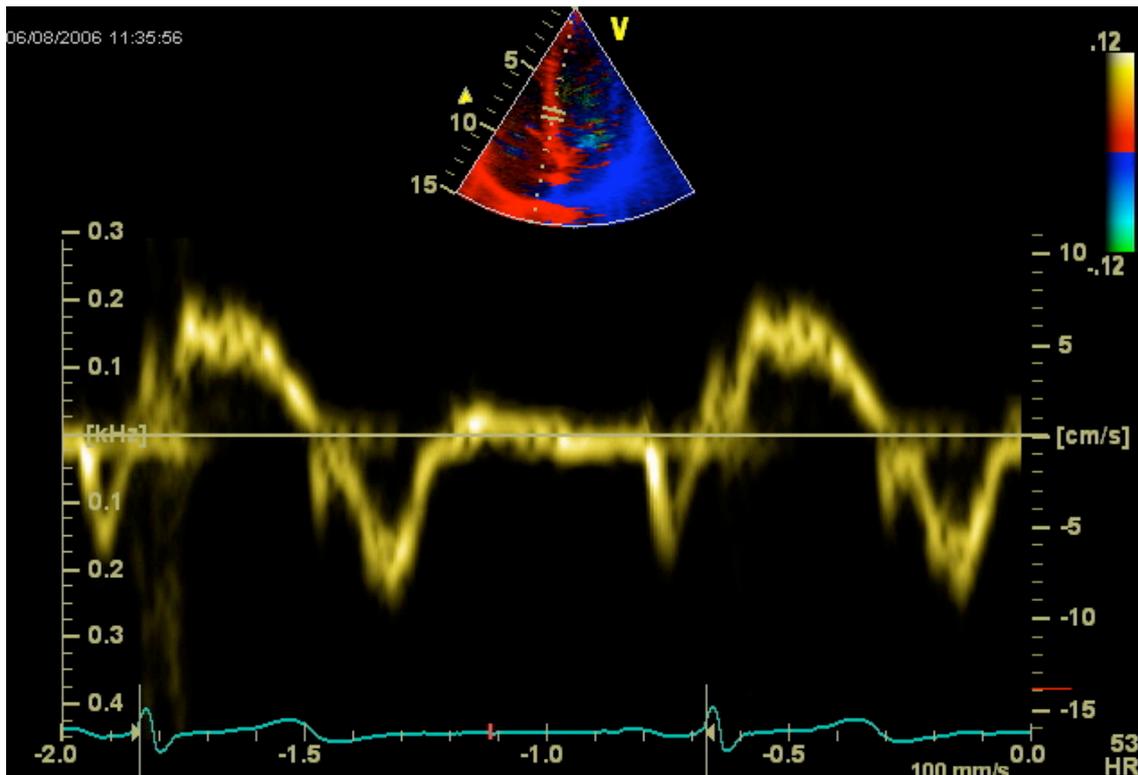


Abbildung 14 Quantitative Analyse Farb-Gewebedoppler septal basal



**Abbildung 15** Pw-Gewebe-Doppler Bildgebung des basales Septum

Standardmessungen erfolgten nach internationalen Richtlinien [26].

#### 4.3 Labormethoden

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt erfolgte eine venöse Blutentnahme, bei der jeder Läuferin ein EDTA (Ethyldiamintetraacetat)-Röhrchen, ein Heparin-Röhrchen und drei Serum-Röhrchen Blut aus der Kubitalvene abgenommen wurden. Die EDTA-Probe wurde zur weiteren Bestimmung des Blutbildes unmittelbar nach Abnahme ins Zentrallabor der Charité verschickt. Für die Bestimmung der anderen Marker, wie der kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP, sowie der Nierenfunktionsparameter, wurden die Serumröhrchen eine Stunde bei normaler Raumtemperatur stehend aufbewahrt und im Anschluss für 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen Zentrifugalbeschleunigung zentrifugiert. Das durch Zentrifugation von den Blutzellen abgetrennte Serum

wurde in 9 Eppendorfgefäße pro Probandin aufgeteilt und sofort bei -80 °C gefroren.

Alle Parameter wurden bei der Baseline-Untersuchung, direkt nach dem Marathon und zur Follow-Up-Untersuchung bestimmt.

Die Laborergebnisse der Post-Marathon-Untersuchung wurden intra-individuell bezüglich der Dehydratation korrigiert [40].

#### 4.3.1 Blutbild

Für die hämatologischen Parameter (kleines Blutbild) wurde ein EDTA-Röhrchen mit Blut gefüllt. Das kleine Blutbild wurde im Labor der Charité Berlin Mitte standardisiert ausgewertet.

#### 4.3.2 Serum

Im Einzelnen wurden folgende Werte untersucht:

Zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte die Messung von Kreatinin und Cystatin (siehe unten). Als Parameter zur Bewertung der Leberfunktion dienten ALAT (Alanin-Aminotransferase), Bilirubin und Creatin Kinase. Ebenfalls wurden die Elektrolyte Kalium und Natrium, die Blutglukosekonzentration, CRP (C-reaktives Protein), CK (Kreatin Kinase), sowie CK-MB (Myokardtyp der Kreatin Kinase) und freies Hämoglobin ermittelt.

Durch spezielle Testverfahren, die im nächsten Abschnitt detailliert erläutert werden, erfolgte die Bestimmung von cTnT, NT-proBNP und Cystatin.

#### 4.3.3 Bestimmung von Troponin T

Kardiales Troponin Tropomyosin wurde mittels Roche Elecsys 1010 aus dem Serum bestimmt. Dabei wurde ein Test vierter Generation angewendet (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Die niedrigste

Bestimmungsgrenze liegt für diesen Test bei 10 pg /ml. Alle Werte unter der LLD (Lower Limit of Detection) wurden auf 5 pg /ml gesetzt. Die weitere Bestimmung des kardialen Biomarkers cTnT erfolgte durch einen Elecsys-2010 bench top analyser der Firma Roche unter Benutzung des fourth-generation assays (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Der LLD, welcher der 99. Perzentile der gesunden Bevölkerung entspricht, ist 10 pg /ml [41]. Der cut-off für einen NSTEMI liegt bei 30 pg /ml.

Die Troponinwertbestimmung direkt nach dem Marathon wurde an den Dehydrationszustand der Probandinnen angepasst [40].

Es gab keine Verhaltensregeln hinsichtlich der Trinkmenge für die Läuferinnen vor, während oder nach dem Lauf.

#### 4.3.4 Bestimmung von NT-proBNP

Die Bestimmung des kardialen Biomarkers NT-proBNP erfolgte durch einen Elecsys-2010 bench top analyser (Elycsys proBNP, Roche Diagnostics GmbH) aus dem Serum. Die Sensitivität des Tests liegt bei 5 pg /ml. Altersadaptierte cut-offs wurden entsprechend Hess et al. gesetzt [15,16,42].

#### 4.3.5 Bestimmung von Cystatin

Cystatin C ist ein Protein aus der Gruppe der Cysteinprotease-Inhibitoren, das zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate herangezogen wird. Die altersunabhängigen Normwerte liegen bei 0,53-0,95 mg /l [43].

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die Cystatin C Konzentration aus dem Serum bestimmt. Die Messung erfolgte durch einen partikelbeschleunigten nephelometric Immunassay (Dade Behring, Marburg, Deutschland).

#### 4.3.6 Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mittels folgender Formel bestimmt: errechnete GFR (ml /min) =  $74,835 / \text{Cystatin C (mg /l)}^{1,333}$ .

#### 4.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel und dem Statistikprogramm SPSS Version 13 (Copyright © SPSS Inc. 1998-2001) in Kooperation mit dem biomedizinischen Zentrum der Charité.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Dabei kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Eine statistische Signifikanz liegt vor bei  $p < 0.05$ .

Mit einer nichtparametrischen Analyse nach Brunner wurde der Unterschied in den echokardiographischen Werten zum Zeitpunkt 2 zwischen den Gruppen (der prä- und postmenopausalen Probandinnen) geprüft. Um den Einfluss der Werte zum Zeitpunkt 1 zu berücksichtigen wurden diese Werte als Kovariate in die Analyse einbezogen.

Ausreißer und asymmetrische Verteilungsmuster wurden analysiert mittels nichtparametrischer statistischer Tests. Für zwei unabhängige Gruppen kam der Mann-Whitney *U*-Test zum Einsatz.

Der Wilcoxon-Test wurde für zusammenhängende Beobachtungen und der Friedman-Test zur Berechnung der Varianz abhängiger Messungen genutzt. In den Gruppen wurde der Zusammenhang der Merkmale durch den  $\chi^2$  Test verglichen.

Bei einer kleinen Anzahl oder unausgewogenen Datenmengen erfolgte die exakte Auswertung mit StatXact 5®; Cytel Software Corp. Cambridge, MA 02139 USA, 2001).

Um die Abhängigkeit des Alters von klinischen Parametern zu prüfen, kam der Spearman Korrelationskoeffizient zur Anwendung.

Die multivariate logistische Regressionsanalyse wurde mit den direkt nach dem Marathon gemessenen NT-proBNP und TnT-Werten als abhängigen Variablen und den demographischen sowie den Blut- und Echokardiographischen Variablen als unabhängigen Faktoren ausgeführt.

Zur Einschätzung von Gruppenvergleichen wurden Power-kalkulationen mit nQuery Advisor, Version 6 (Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland) durchgeführt.

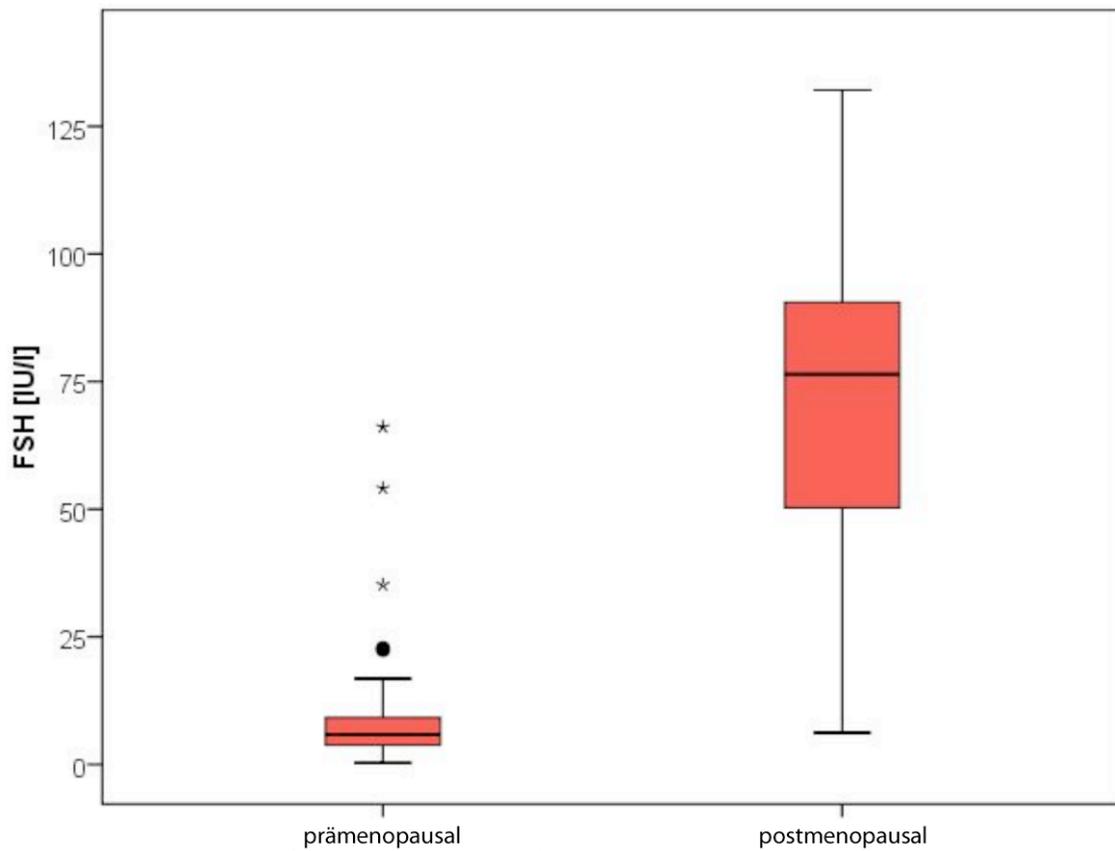
## 5 Ergebnisse

Der 34. Berlin Marathon fand am 30. September 2007 ab 9 Uhr statt. Zu diesem Zeitpunkt herrschten Temperaturen von ca. 12 °C. Die Luftfeuchtigkeit betrug 75 Prozent. Insgesamt nahmen 33 574 Läufer und Läuferinnen an diesem Berlin Marathon teil.

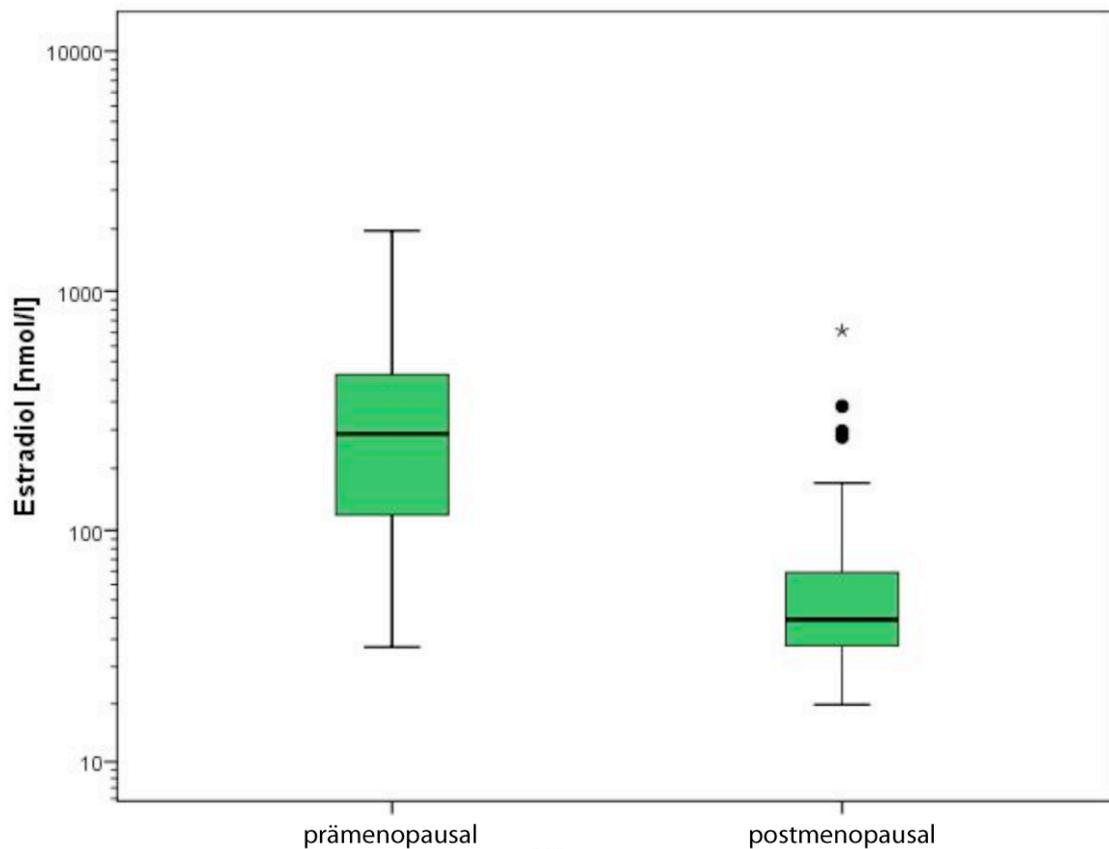
Von 111 in die Studie aufgenommenen Läuferinnen konnten die Daten von 89 Probandinnen verwertet werden. Diese kamen nach durchschnittlich 271,2 min (4:31:12h) ins Ziel.

22 Probandinnen mussten ausgeschlossen werden aus folgenden Gründen: bei sechs Studienläuferinnen bekamen wir zuwenig Material bei der Blutentnahme im Zieleinlauf des Marathons aufgrund von Kreislaufzentralisierung oder Dehydrierung. Bei drei Studienläuferinnen traten fiebrige Infekte vor dem Marathon auf, aus persönlichen Gründen aus der Studie ausgetreten sind weitere drei Studienläuferinnen. Bei zwei Studienläuferinnen traten gehäufte ventrikuläre Extrasystolen im Belastungs-EKG auf und diese erhielten somit Startverbot, bei einer Studienläuferin fanden wir ein hypermobiles Vorhofseptum in der Baseline-Echokardiographie, bei einer weiteren Studienläuferin verhinderten Wadenkrämpfe den Start. Eine Studienläuferin war unter Behandlung mit Erythropoetin bei Anämie, bei einer weiteren Studienteilnehmerin erfolgte kein Start aufgrund einer kleinen Operation wegen einer Zyste an der Gebärmutter zwei Tage vor dem Marathon. Nur den halben Marathon gelaufen ist eine Studienläuferin, eine weitere ist nicht zur Follow-Up-Untersuchung erschienen.

Die Studienläuferinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 35 Frauen waren postmenopausal, 54 prämenopausal. Die Gruppe der postmenopausalen Frauen wies signifikant niedrigere Estradiol-Werte (< 20 nmol /l) und höhere FSH-Werte (> 30 IU /l) auf (**Graphik 1 und 2**). Dies bestätigt deren Eintritt in die Menopause [19,44].



**Graphik 1** Darstellung des Hormons FSH in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen

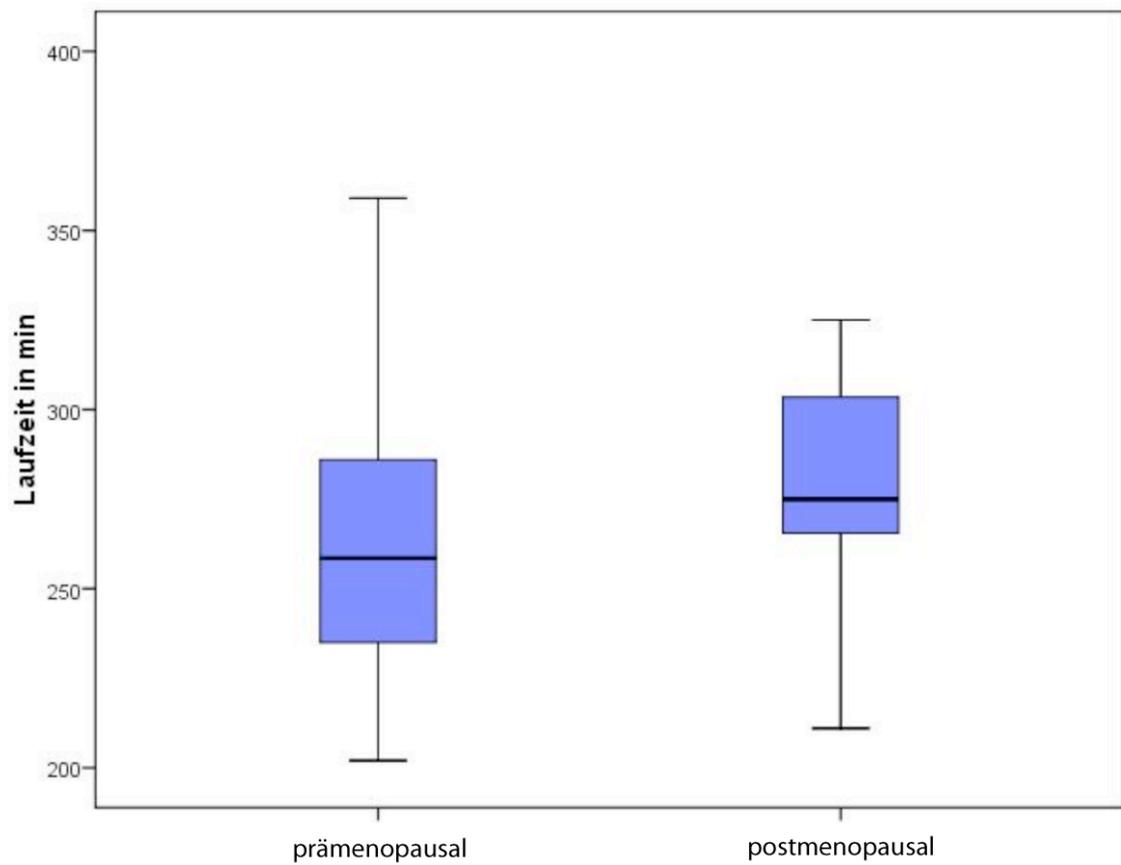


**Graphik 2** Darstellung des Hormons Estradiol in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen

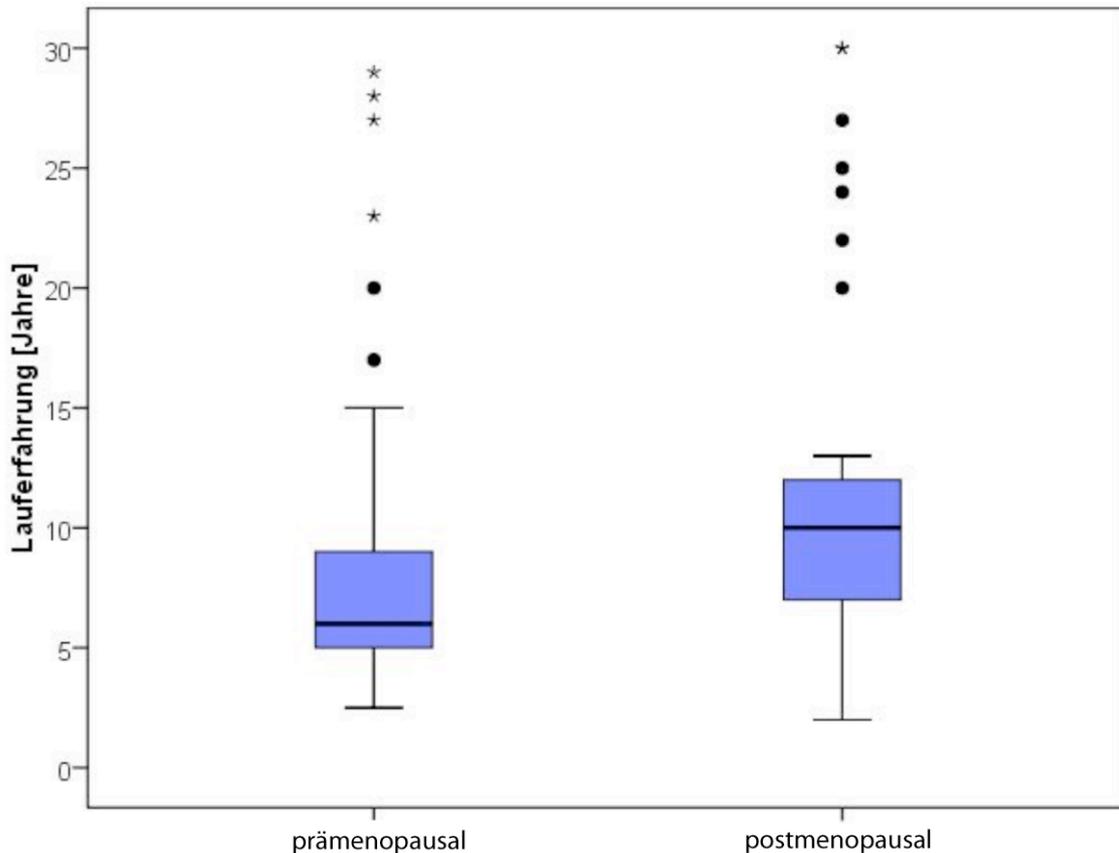
Das mittlere Alter in der prämenopausalen Gruppe betrug  $43,2 \pm 6,7$  Jahre, das mittlere Alter in der postmenopausalen Gruppe  $55,3 \pm 4,3$  Jahre.

Alle Läuferinnen absolvierten den Lauf ohne relevante medizinische Probleme oder bedeutende subjektive Beschwerden.

Die älteren Läuferinnen hatten keinen signifikanten Trainingsunterschied, aber mehr Lauferfahrung in Jahren (**Graphik 3** und **4**).



**Graphik 3** Vergleich der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen hinsichtlich der Laufzeiten beim Studienmarathon 2007



**Graphik 4** Vergleich der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen hinsichtlich der Lauferfahrung in Jahren

Außerdem hatten die postmenopausalen Frauen einen signifikant höheren systolischen Blutdruck bei der Baseline-Untersuchung und brauchten länger um ins Ziel zu gelangen. Die in der Baseline-Untersuchung zum Zeitpunkt 1 ermittelten Werte und Daten, Trainingszustand, Lauferfahrung und Laufzeit beim Marathon 2007 sind in **Tabelle 2** dargestellt.

**Tabelle 2** Baseline-Daten der Studienläuferinnen (n = 89, Mittel ± SD)

	Gesamt	Prämenopausal	Postmenopausal	p
n	89	54	35	
Alter		43,2 ± 6,7	55,3 ± 4,3	< 0,001
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]		21,6 ± 2,2	22,1 ± 2,0	0,24
Baseline Herzfrequenz (1/min)		61,8 ± 9,1	63,2 ± 9,9	0,51

Linksventrikulärer Mass Index (g/m <sup>2</sup> )		144,5 ± 29,4	165,1 ± 51,2	0,06
Blutdruck (mmHg)				
Systolisch		120,2 ± 13,3	127,6 ± 15,5	0,04
Diastolisch		80,2 ± 9,2	82,0 ± 9,0	0,44
<b>Training</b>				
Wöchentliches Training (km)		52,2 ± 14,5	49,7 ± 23,8	0,33
Lauferfahrung (Jahre)		8,6 ± 6,5	11,5 ± 7,6	0,01
Absolvierte Marathonläufe (n)		5,7 ± 6,2	12,2 ± 23,8	0,09
Laufzeit 2007 (min)		263,9 ± 40,0	278,5 ± 28,2	0,03
<b>Laborchemische Parameter</b>				
Baseline NT-proBNP (pg/ml)		103,0 ± 70,2	130,5 ± 118,4	0,16
GFR (Cystatin C) (ml/min)		139,26 ± 16,3	133,77 ± 19,2	0,17
LH (IU/l)		7,1 ± 6,4	30,6 ± 14,1	< 0,001
Prolaktin (µg/l)		11,1 ± 5,5	8,1 ± 2,2	0,03
FSH (IU/l)		9,9 ± 11,8	68,5 ± 33,4	< 0,001
Testosteron (nmol/l)		0,77 ± 0,32	0,51 ± 0,31	< 0,001
Estradiol (nmol/l)		376,6 ± 386,6	86,9 ± 126,5	< 0,001
Progesteron (nmol/l)		6,1 ± 11,4	1,6 ± 4,8	< 0,001

## 5.1 Herzfrequenz

Bei allen Läuferinnen zeigte sich in der Baseline-Untersuchung ein Sinusrhythmus mit einer niedrignormalen Frequenz. In der Post-Marathon-Untersuchung wurde kein EKG geschrieben. Die Herzfrequenz wurde während der echokardiographischen Untersuchung erfasst. In beiden Gruppen von Probandinnen war die Herzfrequenz direkt nach dem Lauf signifikant erhöht.

## 5.2 Echokardiographie

Im Folgenden sind alle Ergebnisse der Baseline- und Post-Marathon-Untersuchungen aufgeführt. Die Follow-Up-Untersuchung zeigte in allen Parametern eine Wiederherstellung der Ausgangswerte der Baseline-Untersuchung. Aus diesem Grund wurde auf detaillierte Ausführungen verzichtet.

Bei allen Läuferinnen, sowohl bei den prämenopausalen als auch den postmenopausalen, zeigte sich eine Tachykardie direkt nach dem Marathonlauf. (prämenopausale Frauen:  $62 \pm 9$  vs.  $90 \pm 16$  /min,  $p < 0.001$ , postmenopausale Frauen:  $63 \pm 10$  vs.  $86 \pm 10$  /min,  $p < 0,001$ ). Unter diesen Bedingungen wurde direkt nach dem Lauf die echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

Die Echokardiographischen Größen sind in **Tabelle 3** aufgelistet.

**Tabelle 3** Veränderungen ausgewählter laborchemischer und echokardiographischer Parameter, Mittel  $\pm$  SD

	Prämenopausal			Postmenopausal			Prä- vs. Postmenopausal	
	Baseline (1)	Post-Marathon (2)	p (Baseline vs. Post)	Baseline (1)	Post-Marathon (2)	p (Baseline vs. Post)	p (Baseline)	p (Post)
Herzfrequenz [1/min]	$61,9 \pm 9,1$	$89,7 \pm 15,9$	$< 0,001$	$63,2 \pm 9,9$	$86,2 \pm 10,1$	$< 0,001$	0,51	0,12
<b>LV Systolische Funktion</b>								
FS [%]	$42,8 \pm 6,7$	$45,1 \pm 7,5$	0,14	$43,4 \pm 6,3$	$45,9 \pm 6,7$	0,11	0,96	0,55
Tissue tracking septal basal [mm]	$13,4 \pm 2,0$	$12,2 \pm 2,3$	0,008	$12,2 \pm 2,4$	$10,6 \pm 2,6$	$< 0,001$	0,04	0,002
Longitudinal 2D strain septal basal	$19,2 \pm 3,4$	$22,0 \pm 4,3$	$< 0,001$	$19,0 \pm 4,0$	$20,8 \pm 4,7$	0,008	0,67	0,30
Maximale systolische Geschwindigkeit septal basal S' [m/s]	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$< 0,001$	0,01	0,37
<b>Globale Funktion</b>								

Tei-Index	0,44 ± 0,13	0,48 ± 0,10	0,122	0,45 ± 0,09	0,48 ± 0,08	0,35	0,90	0,80
<b>LV Diastolische Funktion</b>								
E/A	1,7 ± 0,6	1,1 ± 0,3	< 0,001	1,3 ± 0,36	0,90 ± 0,21	< 0,001	0,001	0,02
E/E'	8,1 ± 1,8	9,9 ± 2,9	< 0,001	8,5 ± 2,3	10,9 ± 3,2	0,002	0,13	0,24
E' [m/s]	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,09	0,10 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,006	< 0,001	< 0,001
A' [m/s]	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,03	< 0,001	0,08 ± 0,01	0,11 ± 0,02	< 0,001	0,31	0,25
DT [ms]	231,9 ± 64,7	155,31 ± 44,8	< 0,001	215,7 ± 60,2	166,5 ± 38,5	< 0,001	0,16	0,21
<b>Rechtsventrikuläre Funktion</b>								
TAPSE [mm]	28,5 ± 3,4	27,7 ± 3,0	0,30	27,9 ± 4,0	26,8 ± 3,0	0,03	0,66	0,30
RVEF [%]	60,2 ± 10,6	60,1 ± 9,0	0,73	56,5 ± 9,2	66,0 ± 8,9	< 0,001	0,10	0,009
RVEDD [mm]	29,9 ± 4,2	28,6 ± 3,3	0,24	29,9 ± 4,2	28,7 ± 3,4	0,24	0,82	0,99
Strain Rate RV basal [%]	25,6 ± 8,5	26,7 ± 9,6	0,44	23,8 ± 6,2	26,6 ± 8,1	0,19	0,53	0,85
Basal RV Strain	26,2 ± 7,0	26,7 ± 8,9	0,50	22,8 ± 5,8	26,6 ± 9,1	0,12	0,17	0,98
Medial RV Strain	34,7 ± 9,3	30,9 ± 8,5	0,01	31,2 ± 8,5	32,7 ± 7,2	0,66	0,12	0,11
Apical RV Strain	33,1 ± 9,5	29,3 ± 5,9	0,02	34,1 ± 11,7	29,9 ± 7,7	0,005	0,57	0,58
IVRT-RV [<60]	0	0		0	0			
<b>Laborchemische Parameter</b>								
NT-proBNP [pg/ml]	103,0 ± 70,2	184,0 ± 107,9	< 0,001	130,5 ± 118,4	215,2 ± 131,7	< 0,001	0,16	0,31
erhöhtes NT- proBNP [n]	5	24		3	8			
erhöhtes cTnT [n]	0	19		0	12			
Mittels Cystatin C bestimmte GFR [ml/min]	139,3 ± 16,3	109,5 ± 29,2	< 0,001	133,8 ± 19,2	104,1 ± 29,1	< 0,001	0,18	0,42

### 5.2.1 Globale myokardiale Funktion

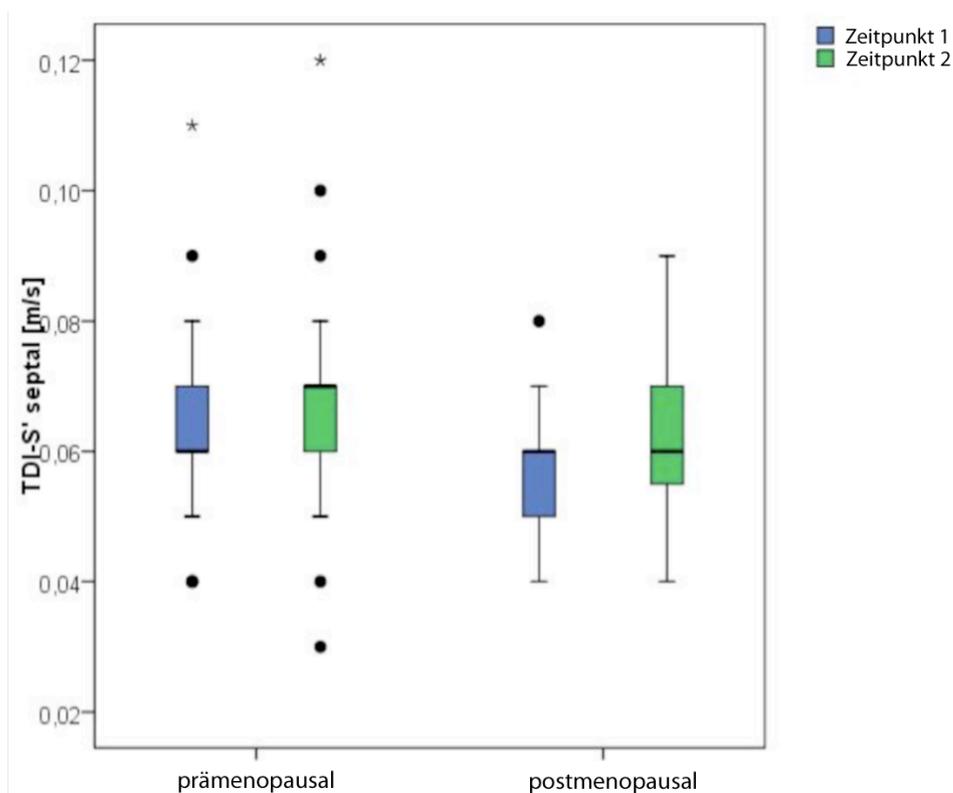
Der Tei-Index, der die globale myokardiale Funktion anzeigt, blieb ohne Veränderungen.

### 5.2.2 Systolische Funktion

Direkt nach dem Lauf zeigten sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Verkürzungsfraction (FS).

Bei den Parametern der Gewebe-Doppler-Bildgebung (TDI) zeigten sich heterogene Ergebnisse: eine signifikante Steigerung der maximalen systolischen Geschwindigkeiten sowie der longitudinalen zweidimensionalen Strain, jedoch keine Veränderungen der septal basal TDI-abgeleiteten Strain (**Tabelle 3**).

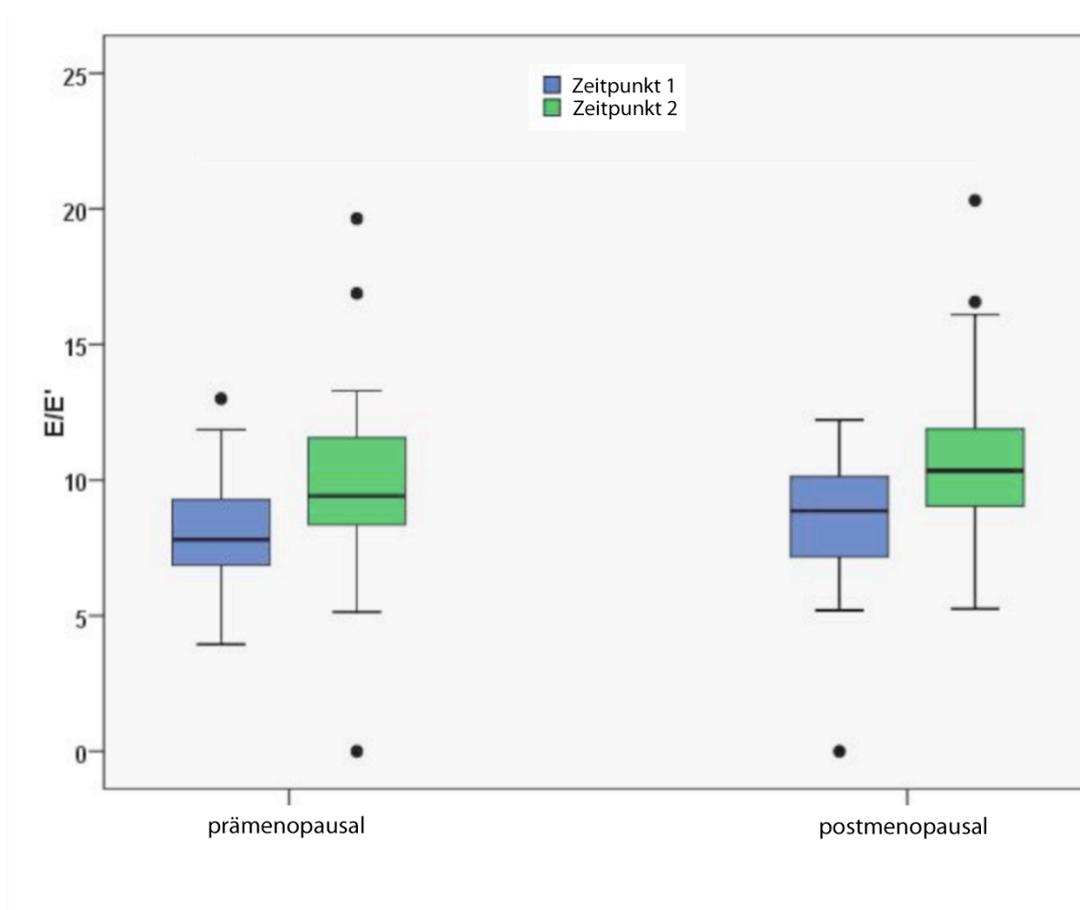
Die myokardialen TDI-gemessenen systolischen Geschwindigkeiten waren physiologischerweise altersabhängig [11,12].



**Graphik 5** Darstellung von S' septal gemessen im Gewebe-Doppler in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen

### 5.2.3 Diastolische Funktion

E/E' als Parameter für erhöhten linksatrialen enddiastolischen Druck zeigte signifikante Erhöhungen sowohl bei den prämenopausalen ( $p < 0,001$ ), als auch den postmenopausalen ( $p = 0,002$ ) Probandinnen. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede. In beiden Gruppen erreichte das Verhältnis E/E' nicht die pathologische Grenze von  $> 15$ .

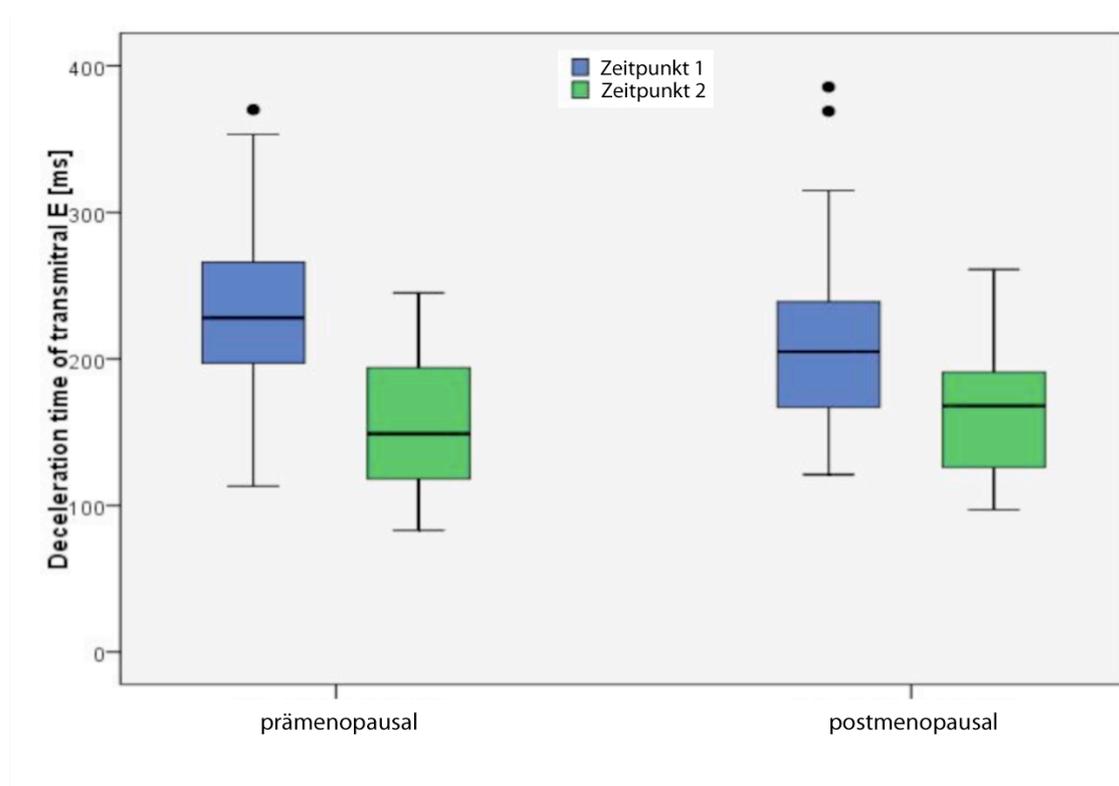


**Graphik 6** Darstellung von E/E' in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen

Die Reduktion des transmitral gemessenen Verhältnisses E/A nach dem Lauf war in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0.001$ ). Bei der Baseline-Untersuchung war E/A in der Gruppe der postmenopausalen Frauen signifikant niedriger als in

der Gruppe der prämenopausalen. Im Gegensatz zu der Gruppe der prämenopausalen Frauen sank das Verhältnis E/A in der Gruppe der postmenopausalen Probandinnen unter den Normwert 1.0 ( $0.90 \pm 0.21$ ) direkt nach dem Marathon.

Die Dezelerationszeit des transmitralen E (DT) war nach dem Lauf in beiden Gruppen signifikant erniedrigt ( $p < 0.001$ ) (**Graphik 7**).



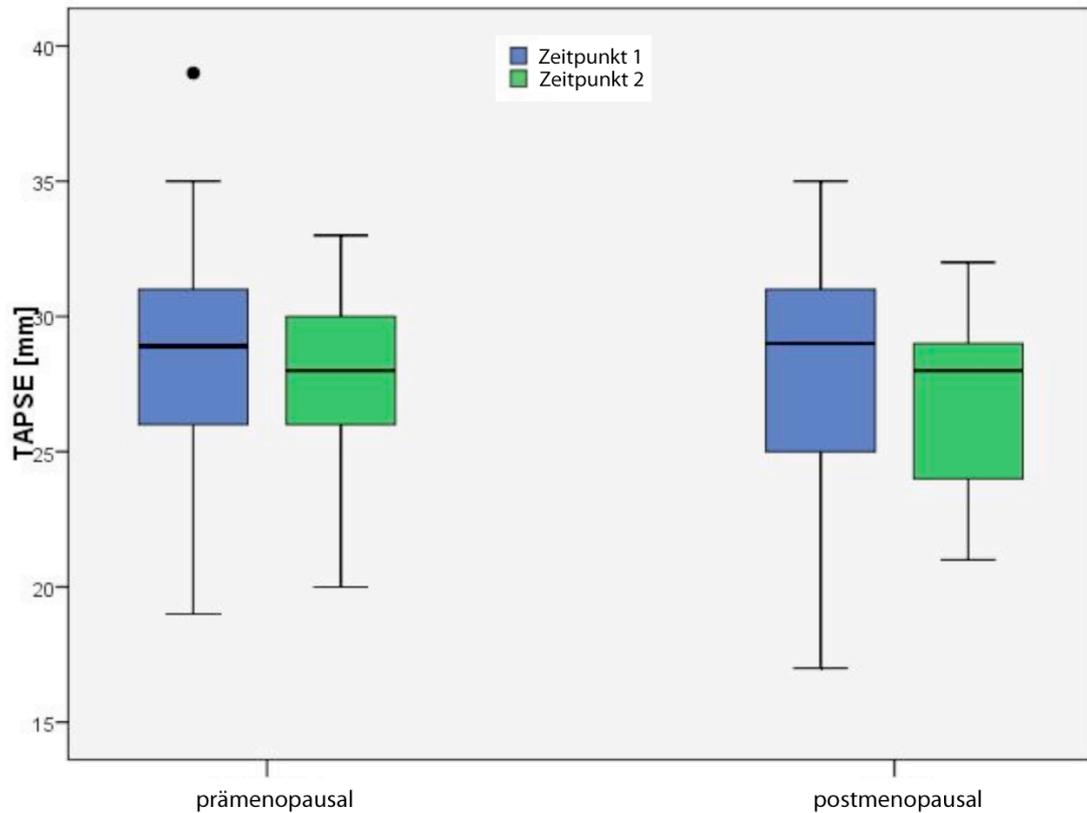
**Graphik 7** Darstellung der Dezelerationszeit des transmitralen E in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen

#### 5.2.4 Rechtsherzfunktion

Der zuverlässigste Parameter zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion ist TAPSE (tricuspid annular systolic excursion). Dieser und RVEDD zeigten keine signifikanten Änderungen. Der Wilcoxon-Test hatte signifikante Anstiege der RVEF in der Gruppe der postmenopausalen Probandinnen gezeigt, die

Überprüfung mit dem Brunner-Test bestätigte dies nicht.

Die RV Strain Rate im Tissue Doppler zeigte in beiden Gruppen sehr geringe Veränderungen nach dem Marathonlauf (**Tabelle 3**).



**Graphik 8** Darstellung des TAPSE in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen

### 5.3 Laborergebnisse

#### 5.3.1 Kardiales Troponin T

Bei der Baseline-Untersuchung hatten alle Probandinnen einen cTnT-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (LLD). Nach dem Marathon hatten 31 (35 %) Läuferinnen Werte über der LLD (99. Perzentile).

Die Läuferinnen mit erhöhten cTnT-Werten unterschieden sich nicht hinsichtlich des wöchentlichen Trainingsumfangs, der Laufzeit, oder irgendeiner echokardiographischen oder laborchemischen Variable zu einem der Untersuchungszeitpunkte.

Bei der Nachuntersuchung zwei Wochen nach dem Lauf waren bei allen Probandinnen die cTnT-Werte wieder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt.

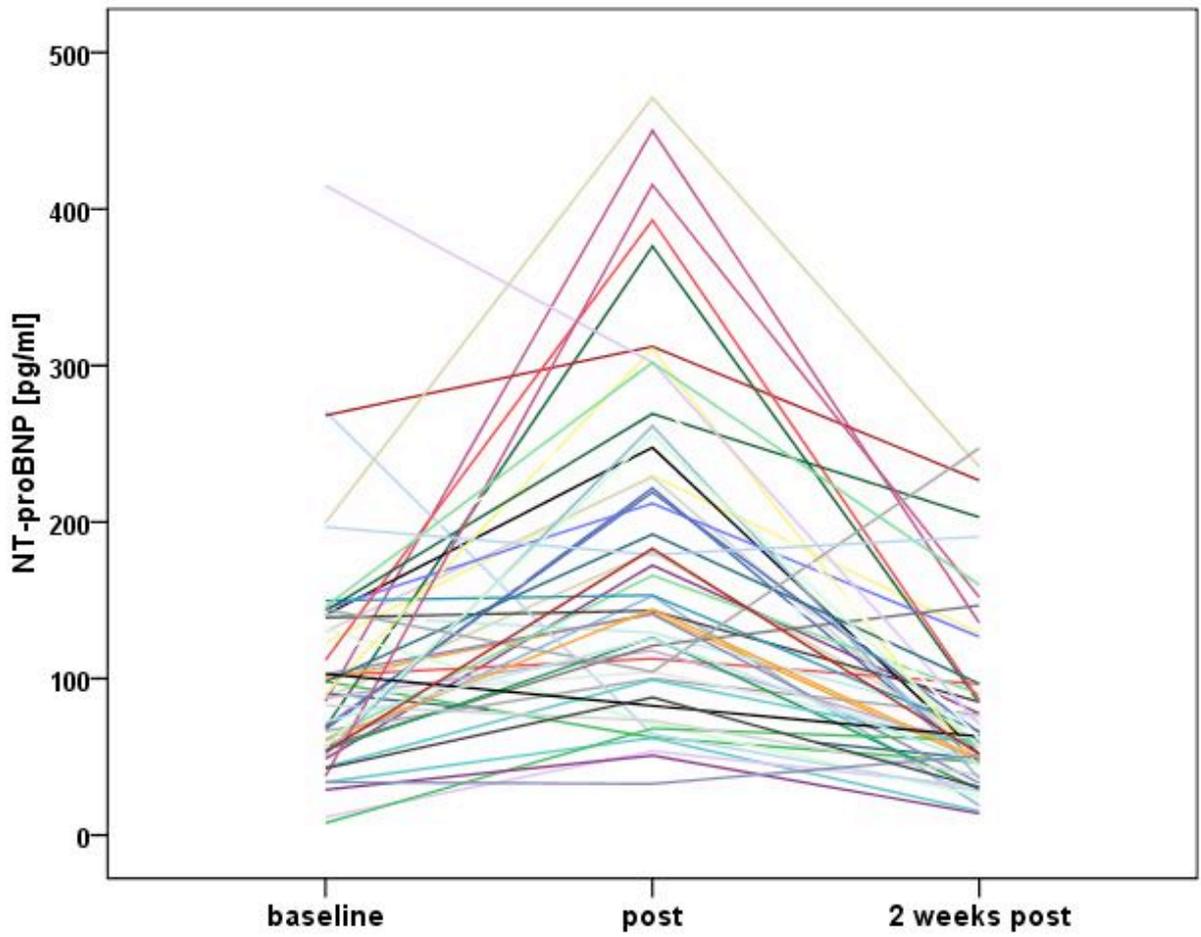
#### 5.3.2 NT-proBNP

Bei acht Läuferinnen (9,0 %) waren die NT-proBNP-Werte bereits bei der Baseline-Untersuchung erhöht [18]. Davon fanden sich erhöhte Werte bei fünf (9,3 %) der prämenopausalen Probandinnen und drei (8,6 %) der postmenopausalen Frauen.

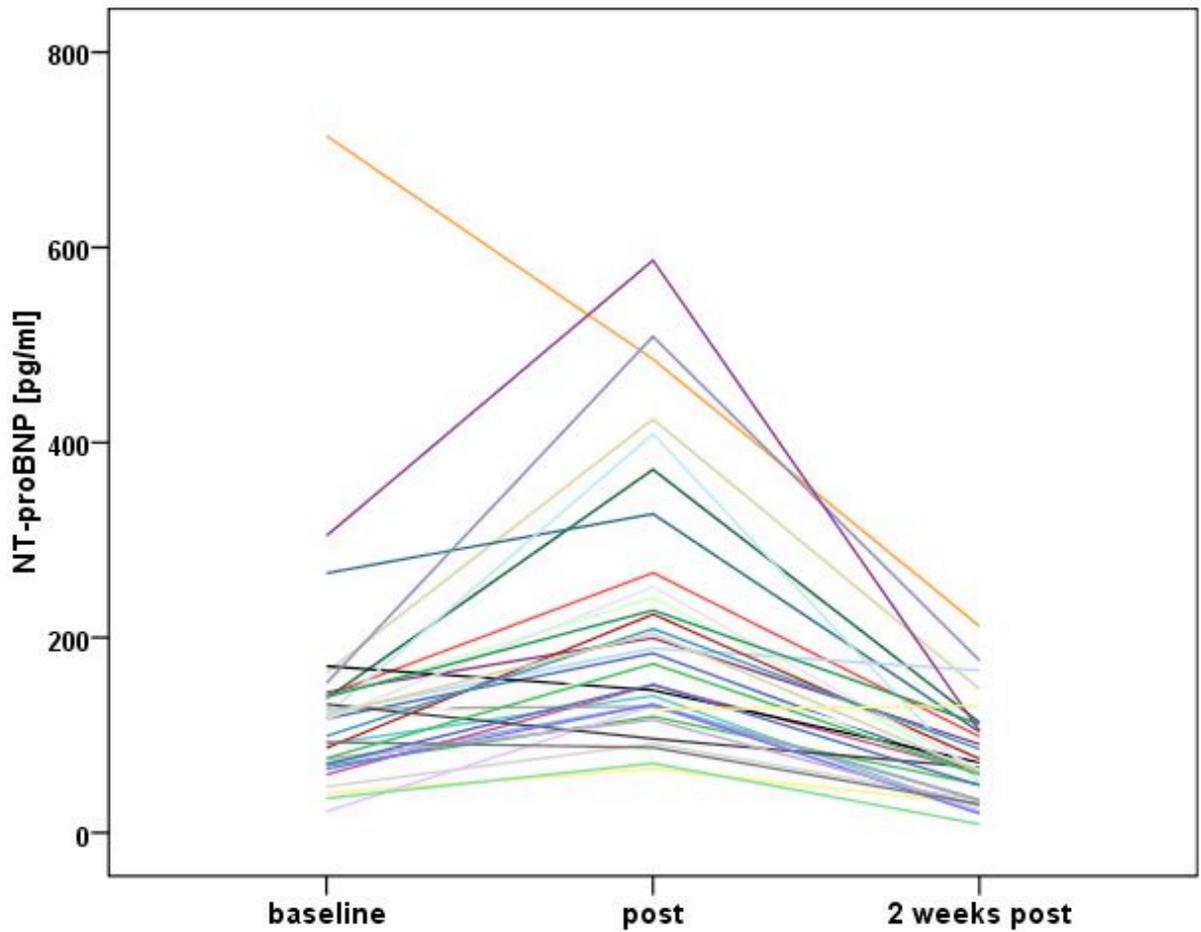
Nach dem Marathon waren die NT-proBNP-Werte bei 32 (36,0 %) Probandinnen erhöht. Bei den prämenopausalen Frauen waren es 24 (44,4 %), bei den postmenopausalen Läuferinnen acht (22,6 %).

Zwei Wochen nach dem Lauf waren die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt.

Der Verlauf der NT-proBNP-Werte während der Studie ist für die prämenopausalen Probandinnen in **Graphik 9** dargestellt, für die postmenopausalen in **Graphik 10**. Zur besseren Lesbarkeit verbinden Linien die Einzelmessungen jeweils einer Probandin. Es handelt sich nicht um die Darstellung des tatsächlichen Verlaufes der gemessenen Konzentrationen.



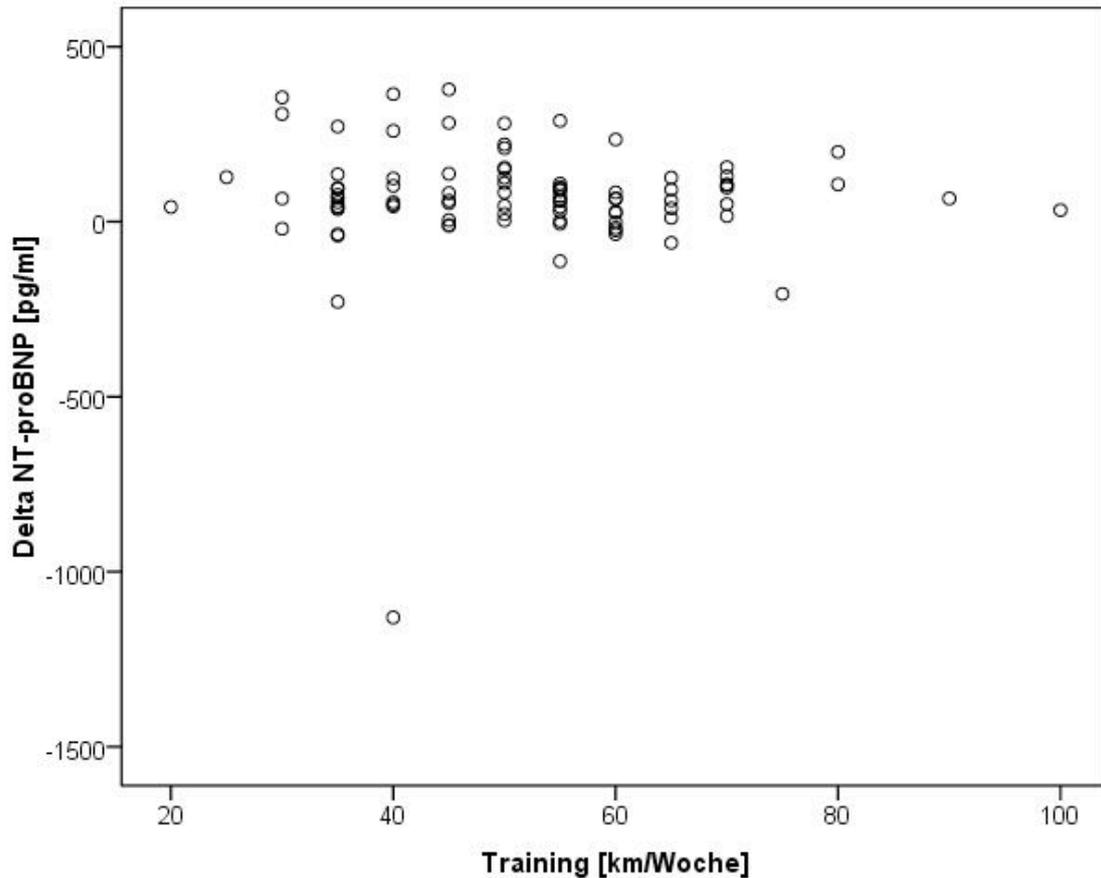
**Graphik 9** Verlauf von NT-proBNP bei den prämenopausalen Läuferinnen (n = 54)



**Graphik 10** Verlauf von NT-proBNP bei den postmenopausalen Probandinnen (n = 35)

Die Läuferinnen mit erhöhten NT-proBNP-Werten unterschieden sich nicht hinsichtlich Trainingsumfang, Laufzeit, oder echokardiographischer Parameter.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen intraindividuellen NT-proBNP-Anstiegen und dem wöchentlichen Training der Probandinnen (**Graphik 11**).



**Graphik 11** Zusammenhang zwischen Anstieg von NT-proBNP und wöchentlichem Training (n = 89)

### 5.3.3 Troponin T und NT-proBNP

Nach dem Marathonlauf hatten 33 der Läuferinnen erhöhte NT-proBNP-Werte, 31 hatten erhöhte cTnT-Werte. Bei zehn Probandinnen waren sowohl NT-proBNP als auch cTnT nach dem Marathon erhöht. 32 (37,21 %) der Probandinnen zeigten keinerlei Anstiege der kardialen Biomarker. Es gab keinen Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Veränderungen und TnT-Veränderungen (Chi-square test,  $p = 0.38$ ), (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4** Post-Marathon TnT-Anstiege und NT-proBNP-Anstiege (n = 86, normales NT-proBNP: < 97.5. Perzentile. Normales TnT: unter der LLD

	Normales TnT	Erhöhtes TnT	Total
Normales NT-proBNP	32	21	53
Erhöhtes NT-proBNP	23	10	33
Total	55	31	86

#### 5.3.4 Nierenfunktions- und Vorlast-Parameter

Um Veränderungen der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Nierenfunktionsparameter bei den Marathonläuferinnen zu beurteilen, wurde Cystatin C im Serum bestimmt und zur Errechnung der GFR genutzt:

$$\text{glomeruläre Filtrationsrate (ml /min.)} = \frac{74.835}{\text{CystatinC (mg /l)}^{1.333}}$$

Direkt nach dem Marathon kam es zu einem Abfall der GFR, sowohl bei den prämenopausalen als auch bei den postmenopausalen Frauen, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Diese Veränderungen standen in keinem Zusammenhang zu den Veränderungen der kardialen Biomarker cTnT und NT-proBNP.

Die Glomerulären Filtrationsraten der jeweiligen Probandin waren in der Baseline- und Follow-Up-Untersuchung identisch.

Die Muskelenzyme CK, CK-MB und Myoglobin zeigten Anstiege nach dem Lauf. Das Verhältnis CK /CK-MB war normal.

#### 5.3.5 Multivariate Regressionsanalyse

Nach Auswertung der Ergebnisse mithilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen demographischen, laborchemischen oder echokardiographischen Variablen und erhöhten NT-proBNP- oder TnT-Werten nach dem Marathonlauf.

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Methodik

#### 6.1.1 Studiendesign

Diese Studie ist die bisher größte echokardiographische Studie, die sich mit weiblichen Amateur-Marathonläuferinnen befasst. Weiterhin ist sie die erste überhaupt, die die myokardiale Funktion postmenopausaler Läuferinnen nach einem Marathonlauf echokardiographisch untersucht.

Um eine möglichst hohe Aussagekraft hinsichtlich der Veränderungen nach einem Marathonlauf bei weiblichen Amateurläuferinnen zu erzielen, haben wir die größtmögliche Anzahl an Probandinnen eingeschlossen. Eine noch größere Zahl wäre aufgrund der logistischen Einschränkungen im Zielbereich des Marathons nicht möglich gewesen.

Außerdem haben wir Daten von nur einem Marathon gesammelt, um die Bedingungen für die Läuferinnen gleich zu halten, insbesondere die klimatischen Bedingungen.

Bei den Biomarkern haben wir alterskorrigierte Veränderungen ausgewertet, die Laborwerte wurden außerdem hinsichtlich der Dehydratation korrigiert.

Um zu überprüfen, ob eventuelle Veränderungen persistierten, haben wir eine Nachuntersuchung angesetzt.

#### 6.1.2 Echokardiographie

Zur Bestimmung der benötigten echokardiographischen Parameter wurden Untersuchungen gemäß den internationalen Richtlinien für Echokardiographie durchgeführt [26]. Um die höchstmögliche Genauigkeit für die evaluierten Parameter zu erzielen haben wir spezielle Verfahren wie den Gewebe-Doppler und die Speckle Tracking Analyse verwendet.

Es wurden ausschließlich Echokardiographiegeräte von einer Firma genutzt, um Ungenauigkeiten in den Messergebnissen durch Verwendung

verschiedener Modelle zu vermeiden. Dafür wurden für die Post-Marathon-Untersuchung tragbare Echokardiographiegeräte im Studienzelt installiert. Eine dreidimensionale Echokardiographie konnte aus logistischen Gründen nicht eingesetzt werden.

### 6.1.3 Labor

Zu allen drei Untersuchungszeitpunkten wurden die gleichen Parameter untersucht. Lediglich die Hormone wurden ausschließlich in der Baseline-Untersuchung bestimmt um die anamnestische Einteilung der Probandinnen nach Prä- und Postmenopause zu validieren.

Die Bestimmungen der untersuchten Laborwerte erfolgten in nur einem Labor um Störfaktoren so gering wie möglich zu halten. Bei der Post-Marathon-Untersuchung konnten die Proben aus logistischen Gründen nicht sofort analysiert werden. Sie wurden gekühlt aufrecht gelagert und schnellstmöglich analysiert. Dies geschah ca. fünf Stunden nach Abnahme der Proben. Dieser Umstand könnte geringfügigen Einfluss auf die Blutuntersuchungen gehabt haben.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

Unsere Nullhypothesen wurden bestätigt:

- Es gibt keine dauerhaften Veränderungen der Herzfunktion nach einem Marathonlauf bei gesunden weiblichen Amateurläuferinnen.
- Nach Überprüfung unserer Ergebnisse mithilfe des Brunnertests sahen wir keine spezifischen Veränderungen der untersuchten echokardiographischen Parameter in der Gruppe der postmenopausalen Amateurläuferinnen. Mithilfe dieses statistischen Tests haben wir die Veränderungen der Post-Marathonwerte zwischen den Gruppen (der prä- und postmenopausalen Probandinnen) unter Einbeziehung der Baseline-Werte als Kovariate untersucht.

### 6.2.1 Herzfrequenz

Wie erwartet war die Herzfrequenz in der Post-Marathon-Untersuchung bei allen Probandinnen signifikant erhöht. Dies entspricht den physiologischen Anpassungsmechanismen des Herzens bei vermehrter Leistung [45].

### 6.2.2 Echokardiographie

#### 6.2.2.1 Globale myokardiale Funktion

Düzenli et al. haben eine negative Auswirkung der Menopause auf die globale myokardiale Funktion beschrieben [19]. Hierfür wurden 71 gesunde prämenopausale und 72 gesunde postmenopausale Frauen mithilfe von Gewebedoppler-Untersuchungen und der Bestimmung des Tei-Index untersucht. Wir fanden keine Unterschiede des Tei-Index in der Gruppe der prämenopausalen Frauen im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen. Weiterhin zeigte der Tei-Index in der Post-Marathon-Untersuchung keine Veränderung. Da unsere Probandinnen seit Jahren Ausdauersport betreiben, gehen wir davon aus, dass sich Ausdauersport positiv auf die globale myokardiale Funktion auswirkt.

#### 6.2.2.2 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Parameter wie die Verkürzungsfraction und die systolische myokardiale Gewebegeschwindigkeit zeigen die systolische Funktion des Linken Ventrikels an. Wir fanden bei diesen Parametern keine signifikanten Veränderungen nach dem Marathonlauf.

Dahingegen hatte die bisher größte echokardiographische Marathonstudie von Knebel et al. beim Berlin-Marathon 2006 einen signifikanten Anstieg von systolischen linksventrikulären Parametern (Verkürzungsfraction, systolische myokardiale Flusgeschwindigkeiten) gefunden. Diese wurden als tachykardiebedingt gewertet [10]. Diese Studie hatte sich jedoch ausschließlich mit männlichen Probanden befasst. Wir nehmen daher an, dass es sich hier um

einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Amateurläuferinnen und –Läufern handelt.

Schillaci et al. untersuchten 76 hypertensive prämenopausale Frauen im Vergleich zu 76 postmenopausalen, sowie 30 normotensive prämenopausale Frauen im Vergleich zu 30 postmenopausalen [46]. Sie fanden Menopause-assoziierte erhöhte linksventrikuläre relative Wanddicken, sowie eine reduzierte septale Verkürzungsfraction sowohl in der Gruppe der hypertensiven als auch bei den normotensiven postmenopausalen Frauen.

Unsere Studie fand hingegen keine Veränderungen der untersuchten echokardiographischen Parameter bei den untersuchten gesunden postmenopausalen Amateurläuferinnen im Vergleich zu den jüngeren prämenopausalen Läuferinnen. Da unsere Probandinnen ein jahrelanges Ausdauertraining aufwiesen, nehmen wir an, dass sich bei postmenopausalen Frauen jahrelanges Ausdauertraining positiv auf die systolische Funktion des Herzens auswirkt.

#### 6.2.2.3 Diastolische Funktion des Linken Ventrikels

Wir fanden bei einigen Parametern der diastolischen Funktion signifikante Veränderungen sowohl in der Gruppe der prä- als auch in der Gruppe der postmenopausalen Probandinnen. So gab es eine signifikante Erhöhung des Verhältnisses des frühen transmitralen Einstroms zur Geschwindigkeit des frühen transmitralen Einstroms  $E/E'$ , sowohl bei den prämenopausalen, als auch den postmenopausalen Probandinnen. Allerdings waren diese Parameter nicht über den pathologischen Grenzwert angestiegen. Somit ist nicht von klinischer Relevanz auszugehen.

Weiterhin war die Reduktion des Verhältnisses des frühen transmitralen Einstroms zum späten transmitralen Einstrom  $E/A$  nach dem Lauf in beiden Gruppen signifikant. Dies könnte auf die Dehydratation direkt nach dem Marathon zurückzuführen sein [47]. Außerdem könnte diese Veränderung des  $E/A$  auf die physiologische Tachykardie zurückzuführen sein. Ob es sich

tatsächlich nicht um eine diastolische Dysfunktion handelt, können wir nicht mit Sicherheit sagen. Allerdings war das Verhältnis E/A bei der Nachuntersuchung zwei Wochen nach dem Marathon wieder auf Normalwert gestiegen. Dies spricht eher für eine Anpassungsleistung des Herzens während eines Marathonlaufes.

Ein von Alter und Herzfrequenz wenig beeinflusster Faktor ist die Dezelerationszeit DT [48]. Hier fanden wir in beiden Gruppen signifikante Reduktionen der DT im Vergleich der Zeitpunkte 1 und 2. Dieses Ergebnis interpretieren wir als vorübergehende diastolische Dysfunktion [36], da sich DT und E' bei der Nachuntersuchung wieder auf Ausgangsniveau befanden.

Neilan et al. haben eine Reduktion des Verhältnisses E/A gefunden und diese als primär diastolische Dysfunktion gewertet [7,8,9,]. Da Neilan et al. keine Nachuntersuchung durchführten, ist unklar, ob die beschriebenen Resultate zu einem späteren Zeitpunkt noch nachgewiesen worden wären.

Hart et al. haben eine weibliche trainierte Probandin und 13 männliche trainierte Probanden untersucht [49]. Um die Abhängigkeit der Reduktion des Verhältnisses E/A von der Vorlast zu untersuchen, wurden direkt nach dem Lauf die Beine der Probanden angehoben. Dies führte zu einem Anstieg von E und von E/A. Da A weiterhin erhöht war, normalisierte sich das Verhältnis E/A nicht. Ein Grund für ein erhöhtes A kann die physiologische Tachykardie nach dem Marathon sein. Die Autoren jedoch gehen davon aus, dass es sich hierbei um eine geringe intrinsische diastolische Dysfunktion handele.

Kangro et al. fanden eine reduzierte diastolische Funktion mittels reduziertem E/A in einer Gruppe postmenopausaler Frauen [21]. In der Studie waren prä- und postmenopausale Frauen des gleichen Alters eingeschlossen worden. Es wurden 43 prämenopausale und 78 postmenopausale Frauen echokardiographisch untersucht. Allerdings enthielten beide Gruppen Probandinnen mit Angina-Pectoris-Symptomatik. Somit ist die Aussagefähigkeit der Studie für gesunde postmenopausale Frauen eingeschränkt.

Bei der echokardiographischen Untersuchung analysierten wir die bestbeurteilten Gewebe-Doppler-Parameter für die Diastolische Funktion. Dennoch ist die Differenzierung der vorübergehenden diastolischen Funktionseinschränkung als Folge von Relaxationsstörung oder fehlender Compliance schwierig. Die Reduktion von E und E' ist Ausdruck einer eingeschränkten Relaxation. Der Abfall der Dezelerationszeit hingegen weist auf eine eingeschränkte Compliance hin. Alle Parameter sind nicht optimal zur Aufdeckung einer diastolischen Dysfunktion, da sie alle wenigstens teilweise abhängig von Vorlast und Herzfrequenz sind.

E/E' als bisheriger Standard-Parameter zur Beurteilung der diastolischen Dysfunktion muss ebenfalls kritisch hinterfragt werden. Ein normales Verhältnis E/E' schließt einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) nicht aus, sondern zeigt möglicherweise nur eine frühe Diastole an [36,50]. Als zuverlässigerer Wert zur Beurteilung der diastolischen Funktion hat sich - nach aktuellen Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (2009) - der altersabhängige Absolutwert E' im Gewebedoppler erwiesen.

Die von uns gefundenen Veränderungen betrafen beide Probandinnengruppen gleichermaßen. Alle Veränderungen waren bei der Nachuntersuchung wieder auf Normalwerte zurückgekehrt. Somit gehen wir von keiner dauerhaften Änderung der diastolischen Funktion aus.

#### 6.2.2.4 Rechtsherzfunktion

Als Standardmessungen haben wir TAPSE (tricuspidal annular plane systolic excursion parameter) sowie den rechtsventrikulären enddiastolischen Druck (RVEDD) und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) herangezogen. TAPSE als zuverlässigster Parameter zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion, sowie RVEDD zeigten keine signifikanten Änderungen. Der Wilcoxon-Test hatte signifikante Anstiege der RVEF in der Gruppe der postmenopausalen Probandinnen gezeigt. Diese Ergebnisse weisen auf eine erhöhte Kontraktilität

des rechten Ventrikels als Anpassungsreaktion auf die erhöhte Arbeit während eines Marathonlaufes hin.

Um eine erhöhte Aussagefähigkeit zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion zu erzielen haben wir speziellere echokardiographische Methoden angewandt. Die rechtsventrikuläre Gewebe-Deformation pro Zeit (RV Strain Rate) zeigte in beiden Gruppen sehr geringe Veränderungen nach dem Marathonlauf (**Tabelle 3**). So weisen die medialen und apikalen Segmente bei der Messung der Strain Rate des rechten Ventrikels in der Gruppe der prämenopausalen Probandinnen leichte Erschlaffungszeichen auf. Diese waren in der Gruppe der postmenopausalen Läuferinnen sogar nur im apikalen Segment zu sehen. Daraus schließen wir, dass Ausdauertraining und Marathonlaufen sich besonders bei postmenopausalen Frauen positiv auf die kardiale Fitness auswirkt.

Wir haben keine echokardiographisch nachweisbaren Hinweise auf eine Dysfunktion des Rechten Herzens nach dem Marathonlauf gefunden.

### 6.2.3 Labor

#### 6.2.3.1 Kardiale Biomarker

Vorherige Studien haben Anstiege der Kardialen Biomarker NT-proBNP und cTnT im Blut nach Ausdauerleistungen gefunden. Der Anstieg von cTnT variiert von 0 bis 78 % der Athleten [51,52].

Unsere Studie bestätigt diese Ergebnisse. Die Referenzwerte von NT-proBNP-Normalwerten sind bei älteren Menschen physiologisch erhöht [42]. Dies berücksichtigten wir, indem wir altersangepasste Referenzwerte verwendeten. Die Anstiege der kardialen Biomarker korrelierten nicht signifikant mit Alter, Laufzeit, Nierenfunktion oder echokardiographischen Parametern.

Unsere Ergebnisse widersprechen der Annahme von Neilan et al., die Anstiege der Biomarker korrelierten mit der Trainingsintensität [7,8,9]. Dies könnte an den unterschiedlichen Referenzwerten der Studien liegen.

Wir konnten zeigen, dass die kardialen Biomarker NT-proBNP und cTnT bei der Nachuntersuchung zwei Wochen nach dem Marathon wieder auf

Ausgangsniveau gesunken waren. Andere Wissenschaftler beschrieben sogar eine komplette Regeneration bereits 24 bis 48 Stunden nach einer Ausdauerbelastung [16]. Die relativ schnelle Normalisierung der Biomarker scheint eher für eine starke kardiale Arbeitsleistung während der Belastung als für eine myokardiale Schädigung zu sprechen.

Der Mechanismus der TnT-Ausschüttung nach einem Marathonlauf ist bisher nicht geklärt. Die Erhöhung des cTnTs könnte durch ein Leck im Cytosol hervorgerufen werden, welches durch erhöhte Membranpermeabilität oder durch Zerstörung des kontraktiven Apparates mit vermehrter cTnT-Ausschüttung oder -Produktion verursacht werden könnte. Es gibt Hinweise auf eine gesteigerte Permeabilität der Membran eines Kardiomyozyten mit Austritt von Troponin T bei körperlicher Belastung [52,53].

#### 6.2.3.2 Renale Funktion

Da die alleinige Kreatinin-Messung nach einem Marathonlauf für die Bestimmung der Nierenfunktion ungeeignet ist, weil Kreatinin abhängig von der Muskelaktivität freigesetzt wird, haben wir stattdessen Cystatin C bestimmt, um die Veränderungen der Renalen Funktion einschätzen zu können.

Cystatin C wird von den meisten menschlichen kernhaltigen Zellen konstant produziert, unabhängig von Größe, Geschlecht, Alter und Muskelmasse.

Außerdem soll Cystatin C ab einer GFR größer als 60 ml /min sensitiver und genauer zur Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate sein als Kreatinin [54].

Wir fanden einen deutlichen, aber vollständig reversiblen Abfall der ermittelten GFR direkt nach dem Lauf. Gleichzeitig stiegen Natrium, Kalium, Hämoglobin und Hämatokrit als Indikatorwerte für Dehydratation. Die Veränderungen der Nierenfunktion standen nicht in Zusammenhang mit Alter, Trainingsumfang, Laufzeit der Probandinnen, oder Anstiegen der kardialen Biomarker.

## 7 Schlussfolgerungen

Diese Studie ist die bisher größte Studie mit weiblichen Marathonläuferinnen. Außerdem ist sie die erste Studie, die speziell postmenopausale Frauen echokardiographisch nach einem Marathon untersucht.

Hinsichtlich der kardialen Biomarker zeigten sich vorübergehende Anstiege von NT-proBNP und cTnT ohne Zusammenhang zu hormonellem Status, Trainingsintensität oder Laufzeit. Die Anstiege waren nach zwei Wochen vollständig zu den Ausgangswerten der Baseline-Untersuchung zurückgekehrt. Deshalb gehen wir derzeit von einer passageren aktiven oder passiven Freisetzung dieser Proteine aus den Myokardzellen aus und nicht von einer irreversiblen myokardialen Schädigung durch den Marathonlauf. Weitere Studien zur Klärung dieser noch nicht endgültig zu beantwortenden Frage sind derzeit noch in Arbeit.

Wir fanden keine spezifischen Veränderungen der kardialen Biomarker bei den postmenopausalen Probandinnen.

In beiden Probandinnen-Gruppen fanden wir echokardiographisch diastolische Veränderungen, die wir als Adaptation der diastolischen Funktion des Myokards werten.

Wir fanden leichte Veränderungen in Richtung einer Verbesserung der rechtsventrikulären Kontraktilität des Myokards bei weiblichen Amateurläuferinnen nach einem Marathonlauf. Diese sind nicht speziell bei postmenopausalen Läuferinnen zu finden. Wir nehmen eine erhöhte myokardiale Kontraktilität während eines Marathons bei weiblichen Amateurläuferinnen an. Dies zeigt, dass sich jahrelanger Ausdauersport bei weiblichen prä- und postmenopausalen Amateurläuferinnen positiv auf die myokardiale Funktion auswirkt, insbesondere bei postmenopausalen Frauen. Wir gehen nicht von einem erhöhten kardialen Risiko für postmenopausale Amateurläuferinnen durch einen Marathonlauf aus. Andere Studien haben jedoch eine negative Auswirkung des fehlenden Östrogens nach der Menopause auf die myokardiale Funktion diskutiert. Es wäre wichtig zu untersuchen, ob der Ausdauersport tatsächlich positiv auf die myokardiale

Funktion von postmenopausalen Frauen wirkt. Weitere Studien sollten postmenopausale Amateurläuferinnen im Vergleich zu einer Gruppe postmenopausaler untrainierter Frauen untersuchen.

## 8 Einschränkungen

Diese Studie ist die bisher größte echokardiographische Studie, die sich mit weiblichen Amateurläuferinnen befasst. Weiterhin ist sie die erste, die den Fokus auf postmenopausale Frauen lenkt. Es wurden keine spezifischen hormonbedingten Veränderungen nach einem Marathonlauf gefunden. Einschränkungen der Ergebnisse dieser Studie bestehen aufgrund von unterschiedlichen Zielzeiten der Probandinnen. Dadurch waren die Untersuchungszeitpunkte der Post-Marathon-Untersuchung vom Start des Laufes an gerechnet verschieden. So konnte die echokardiographische wie auch die Blut-Untersuchung nicht zu exakt gleichen Zeitpunkten gewährleistet werden. Dies war jedoch nicht anders möglich aufgrund der unterschiedlichen Fähigkeiten der Probandinnen. Die Zieleinlaufzeiten lagen zwischen 3:22:47 und 5:59:12 Stunden.

Inter- /Intra-Observer Variabilität: aus logistischen Gründen hatten wir fünf verschiedene Kardiologen für die echokardiographischen Untersuchungen, die bei allen drei Untersuchungszeitpunkten beteiligt waren. Die gleiche Arbeitsgruppe mit den selben Untersuchern hatte 2006 gezeigt, dass die Inter- und Intra-Observer Variabilität bei  $< 5\%$  liegt [55]: Die Interobserver-Variabilität lag für die Strain-Werte bei  $r = 0,94$  und die Intraobserver-Variabilität bei  $r = 0,96$ . Für die Strain Rate Untersuchungen war die Interobserver-Variabilität  $r = 0,93$  und die Intraobserver-Variabilität  $r = 0,89$ . In der Bland-Altman-Analyse waren die Unterschiede  $0,2 \pm 0,5\%$  für Strain und  $0,2 \pm 0,36 \text{ m/s}^2$  für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion. Die mittleren  $\pm$  SD Intraobserver Unterschiede waren  $0,3 \pm 0,4\%$  für den zweidimensionalen Strain und  $0,1 \pm 0,16 \text{ m/s}^2$  für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion. In der Bland-Altman-Analyse waren die Unterschiede  $0,84 \pm 0,51\%$  für Strain und  $0,09 \pm 0,058 \text{ Sekunden}^{-1}$  für die Strain Rate. Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten waren  $0,79$  für Strain und  $0,58$  für Strain Rate. Diese Korrelationskoeffizienten waren  $0,72$  für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen

Kontraktion versus Strain und 0,68 für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion versus Strain Rate.

In der Post-Marathon-Untersuchung sind Anstiege von kardialen Biomarkern gefunden worden. Da sich diese zwei Wochen nach dem Studienlauf vollständig regeneriert hatten, gehen wir von keiner myokardialen Schädigung aus. Dennoch können wir nicht eindeutig sagen, ob es sich bei den Anstiegen der kardialen Biomarker um die Folge erhöhter Membranpermeabilität oder myokardialer Ischämie handelt.

Wir haben nicht den pulmonalarteriellen Druck messen können, da zu wenige unserer Probandinnen messbare Trikuspidale Insuffizienzen aufwiesen. Eine Möglichkeit zur indirekten Erfassung des pulmonalarteriellen Druckes wäre die Messung des Kollapsindex der Vena Cava gewesen. Dies war in unserem Studiendesign jedoch nicht vorgesehen.

Kritisch anzumerken ist außerdem, dass wir keine Messungen von Blutdruck und Gewicht nach dem Marathon durchgeführt haben. Dies hätte noch mehr Aufschluss über die Herzleistung und den Dehydratationszustand der Probandinnen geben können.

Um eine Aussage über geschlechtsspezifische Veränderungen treffen zu können, ist eine männliche Vergleichsgruppe nötig. Eine entsprechende Studie wird noch von unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht werden.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Steffny, H. Marathon 2006 – Bilanz und Statistik.  
[www.herbertsteffny.de/artikel/marathonfrauen.htm](http://www.herbertsteffny.de/artikel/marathonfrauen.htm), Spiridon 2006 (Abruf 31. Mai 2010)
2. Boberski H. Mythos Marathon. Schicksale – Legenden – Höhepunkte. 2500 Jahre Langstreckenlauf. NP-Buchverlag, St. Pölten 2004
3. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1993;**25**:237–244.
4. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986;**314**(10):605-613.
5. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;**107**(24): 3109-3116.
6. Bux R, Parzeller M, Raschka C, Bratzke H. Early symptoms and causes of sports-related death. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;**129**:997-1001.

7. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 2006;**114**(22):2325-2333.
8. Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K. The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2006;**23**(8):635-641.
9. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J* 2006;**27**(9):1079-1084.
10. Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G, Borges AC. Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;**22**(7):803-809.
11. Wilkenshoff UM, Hatle L, Sovany A, Wranne B, Sutherland GR. Age-dependent changes in regional diastolic function evaluated by color Doppler myocardial imaging: a comparison with pulsed Doppler indexes of global function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;**14**(10):959-969.
12. Grüner Sveälv B, Fritzon G, Andersson B. Gender and age related differences in left ventricular function and geometry with focus on the long axis. *Eur J Echocardiogr* 2006;**7**(4):298-307.

13. Perez-David E, Garcia-Fernandez MA, Ledesma MJ, Malpica N, Lopez Fernandez T, Santos A, Moreno M, Antoranz JC, Bermejo J, Desco M. Age-related intramyocardial patterns in healthy subjects evaluated with Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2005;**6**(3):175-185.
14. Saenz AJ, Lee-Lewandrowski E, Wood MJ, Neilan TG, Siegel AJ, Januzzi JL, Lewandrowski KB. Measurement of a plasma stroke biomarker panel and cardiac troponin T in marathon runners before and after the 2005 Boston marathon. *Am J Clin Pathol* 2006;**126**(2):185-189.
15. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* 2005;**150**(6):1128-1134.
16. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Herrmann W, Kindermann W. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;**13**(3):388-397.
17. George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Dugdill L, Edwards B, Gaze D. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol* 2005;**569**(Pt 1):305-313.
18. Borges AC, Knebel F, Baumann G. 1.XV-3 Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie im Einsatz in der Intensivmedizin. Eckart J, Forst H, Burchardi H. *Intensivmedizin*;15. Erg.-Lfg.10/05

19. Düzenli MA, Ozdemir K, Sokmen A, Soylu A, Aygul N, Gezgine K, Kokac M. Effects of Menopause on the Myocardial Velocities and Myocardial Performance Index. *Circ J* 2007;**71**:1728-1733.
20. Hagmar M, Hirschberg AL, Lindholm C, Schenck-Gustafsson K, Eriksson MJ. Athlete's heart in postmenopausal former endurance female athletes. *Clinical J of sports medicine* 2005;**15**(4):257-262
21. Kangro T, Henriksen E, Jonason T, Leppert J, Nilsson H, Sörensen S, Ringqvist I. Effect of Menopause on Left Ventricular Filling in 50-Year-Old Women. *Am J Cardiol* 1995;**76**:1093-1096.
22. Kroll MH, Twomey PJ, Srisawasdi P. Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example. *Clin Chim Acta* 2007;**380**(1-2):197-202.
23. Low AK, Russell LD, Holman HE, Shepherd JM, Hicks GS, Brown CA. Hormone replacement therapy and coronary heart disease in women: a review of the evidence. *Am J Med Sci* 2002;**324**(4):180-184.
24. Contreras I, Parra D. Estrogen replacement therapy and the prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Health Syst Pharm* 2000 1;**57**(21):1963-8;quiz 1969-1971.
25. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;**19**(7):791-804.
26. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantification in M mode echocardiography:

results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;**58**: 1072-1083.

27. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain - a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;**10**:1021-1029.
28. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosba J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA, Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**(4):789-793.
29. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005;**112**(20): 3149-3156.
30. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmavan R, Koyama Y, Watanabe N, Tamano S, Shinomura R, Komuro I, Yoshida K. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;**17**(12):1234-1238.
31. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. Corrigendum to ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 *Eur Heart J* 2008;**29**:2388-2442.

32. Hessel E, Haberland A, Müller M, Lerche D, Schimke I. Oxygen radical generation of neutrophils: a reason for oxidative stress during marathon running? *Clin Chim Acta* 2000;**298**(1-2):145-156.
33. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, Meyer TE, Tighe DA. Direct Ultrasound Measurement of Longitudinal, Circumferential and Radial Strain Using 2-Dimensional Strain Imaging in Normal Adults. *Echocardiography. A J CV Ultrasound & Allied Tech.* 2007;**24**(7):723-731.
34. Maron BJ, Hass TS, Doerer JJ, Thompson PD, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian exercises with sudden cardiac death in young competitive athletes and implications for preparticipation screening methods. *AM J Cardiol* 2009:276-280.
35. Marwick T H, Leano R L, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas J D. Myocardial Strain Measurement with 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2009;**2**(1):80-84
36. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure - a consensus statement. *Eur Heart J* 2007;**28**(20):2421-2423.
37. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539-50.

38. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;**107**(3):526-531.
39. Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;**13**(3):194-204.
40. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974;**37**:247-248
41. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;**49**(8):1331-1336.
42. Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler WE. Reference interval determination for N-terminal-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a study in blood donors. *Clin Chim Acta* 2005;**360**(1-2):187-193.
43. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR- serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem*. 2007;**40**(3-4):153-161.
44. Landgren B M, Collins A, Csemiczky G, Burger H G, Baksheev L, Robertson D M. Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause. *J of Clin Endocrin & Metabolism* 2004;**89**(6):2763-2769

45. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. Thieme 2001;**5**:202-203
46. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. Hypertension 1998;**32**(4):764-769.
47. Abali G, Tokgozoglu L, Ozcebe OI, Aytemir K, Nazli N. Which Doppler parameters are load independent? A study in normal volunteers after blood donation. J Am Soc Echocardiogr 2005;**12**:1260-1265.
48. Mantero A, Gentile F, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Faletra F, Giagnoni E, Gualtierotti C, Lippolis A, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Ornaghi M, Pepi M, Pierini S, Todd S. Effect of sample volume location on Doppler-derived transmitral inflow velocity values in 288 normal subjects 20 to 80 years old: an echocardiographic, two-dimensional color Doppler cooperative study. J Am Soc Echocardiogr 1998;**11**(3):280-288.
49. Hart E, Shave R, Middleton N, George K, Whyte G, Oxborough D. Effect of preload augmentation on pulsed wave and tissue Doppler echocardiographic indices of diastolic function after a marathon. J Am Soc Echocardiogr 2007;**20**(12):1393-1399.
50. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;**102**(15):1788-1794.
51. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Forster J, Oxborough D, Gaze D, Collinson P. Novel application of flow propagation velocity and ischaemia-modified albumin in analysis of postexercise cardiac function in man. Exp Physiol 2006;**91**(3):511-519.

52. Shave RE, Whyte GP, George K, Gaze DC, Collinson PO. Prolonged exercise should be considered alongside typical symptoms of acute myocardial infarction when evaluating increases in cardiac troponin T. *Heart*. 2005;**91**(9):1219-1220.
53. Shave R, George K, Gaze D. The influence of exercise upon cardiac biomarkers: a practical guide for clinicians and scientists. *Curr Med Chem* 2007;**14**(13):1427-1436.
54. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;**38**(1):1-8.
55. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt Ch, Baumann G. Right Ventricular Function Assessed by Two-Dimensional Strain and Tissue Doppler Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Effect of Vasodilator Therapy. *Am J Cardiol* 2006;**98**:530-534.

## 10 Abkürzungsverzeichnis

A	„Atrialer“ transmitraler Einstrom
A'	Geschwindigkeit der linksventrikulären Bewegung während der späten Diastole
ALAT	Alaninaminotransferase
ASE	American Society of Echocardiography
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Type-natriuretic peptide
°C	Grad Celsius
CK	Kreatin-Kinase
CK-MB	Kreatin-Kinase-isoformes MB (Myokardtyp)
CRP	C-reaktives Protein
cTnT	kardiales Troponin Tropomyosin
DT	Dezelerationszeit des transmitralen E
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
E	früher transmitraler Einstrom
E'	Geschwindigkeit der linksventrikulären Bewegung während der frühen Einstroms in der Diastole
ESC	European Society of Echocardiology
ET	Rechtsventrikuläre Ejektionszeit
FS	Fractional Shortening = Verkürzungsfraction
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
IAAF	Internationaler Verband für Leichtathletik
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
km	Kilometer
LLD	Lower Limit of Detection
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MPI	Myokardialer Performance Index
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminal pro-B-Type-natriuretic peptide
pw-Doppler	pulsed waved Doppler
RV	Rechter Ventrikel
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
S	systolisches Kontraktionsmaximum (TDI-Messung)
Strain	Gewebe-Deformation
Strain Rate	Gewebe-Deformation pro Zeit
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging = Gewebe-Doppler
Tei-Index	Myokardialer Performance Index nach Tei
TnT	Troponin Tropomyosin
WHO	World Health Organisation

## 11 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Erläuterung der Funktion des Troponin Tropomyosin-Komplexes .....	<b>15</b>
<b>Abbildung 2</b>	Spaltung des kardialen Biomarkers NT-proBNP.....	<b>16</b>
<b>Abbildung 3</b>	Messung der longitudinalen systolischen linksventrikulären Deformation .....	<b>26</b>
<b>Abbildung 4</b>	Linker Ventrikel: gemessen wird der frühe transmitrale Einstrom (E), der atriale transmitrale Einstrom (A) sowie die Dezelerationszeit (DT) des transmitralen E im apikalen Vierkammerblick über der geöffneten Mitralklappe.....	<b>28</b>
<b>Abbildung 5</b>	Messung der longitudinalen diastolischen linksventrikulären Deformation.....	<b>29</b>
<b>Abbildung 6</b>	Rechter Ventrikel: parasternal lange Achse (2D) .....	<b>30</b>
<b>Abbildung 7</b>	Parasternal lange Achse im Gewebe-Doppler .....	<b>31</b>
<b>Abbildung 8</b>	Parasternal lange Achse M-Mode.....	<b>31</b>
<b>Abbildung 9</b>	Parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln.....	<b>32</b>
<b>Abbildung 10</b>	Parasternal kurze Achse im Gewebedoppler.....	<b>32</b>
<b>Abbildung 11</b>	Apikaler Vierkammerblick.....	<b>33</b>
<b>Abbildung 12</b>	Apikaler Vierkammerblick im Gewebe-Doppler .....	<b>33</b>
<b>Abbildung 13</b>	Gewebe-Doppler-Darstellung des rechten Herzens im apikalen Vierkammerblick (S', A', E').....	<b>34</b>
<b>Abbildung 14</b>	Quantitative Analyse Farb-Gewebedoppler septal basal .....	<b>34</b>
<b>Abbildung 15</b>	Pw-Gewebe-Doppler Bildgebung des basales Septum .....	<b>35</b>

## 12 Graphikenverzeichnis

<b>Graphik 1</b>	Darstellung des Hormons FSH in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen .....	<b>41</b>
<b>Graphik 2</b>	Darstellung des Hormons Estradiol in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen .....	<b>42</b>
<b>Graphik 3</b>	Vergleich der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen hinsichtlich der Laufzeiten .....	<b>43</b>
<b>Graphik 4</b>	Vergleich der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen hinsichtlich der Lauferfahrung .....	<b>44</b>
<b>Graphik 5</b>	Darstellung von S' septal gemessen im Gewebe-Doppler in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen .....	<b>48</b>
<b>Graphik 6</b>	Darstellung von E/E' in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen .....	<b>49</b>
<b>Graphik 7</b>	Darstellung der Dezelerationszeit des transmitralen E in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen .....	<b>50</b>
<b>Graphik 8</b>	Darstellung des TAPSE in den beiden Gruppen der prämenopausalen und postmenopausalen Probandinnen .....	<b>51</b>
<b>Graphik 9</b>	Verlauf von NT-proBNP bei den prämenopausalen Läuferinnen (n = 54) .....	<b>53</b>
<b>Graphik 10</b>	Verlauf von NT-proBNP bei den postmenopausalen Probandinnen (n = 35) .....	<b>54</b>
<b>Graphik 11</b>	Zusammenhang zwischen Anstieg von NT-proBNP und wöchentlichem Training (n = 89) .....	<b>55</b>

### 13 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Studienablauf .....	<b>21</b>
<b>Tabelle 2</b>	Baseline-Daten der Studienläuferinnen (n = 89, Mittel ± SD) ....	<b>44</b>
<b>Tabelle 3</b>	Veränderungen ausgewählter laborchemischer und echokardiographischer Parameter, Mittel ± SD .....	<b>46</b>
<b>Tabelle 4</b>	Post-Marathon TnT-Anstiege und NT-proBNP-Anstiege (n = 86, normales NT-proBNP: < 97.5. Perzentile. Normales TnT: unter der LLD .....	<b>56</b>

## 14 Publikationen

Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Schattke S, Makauskiene R, Kleczka J, Lock J, Brechtel L, Baumann G, Borges AC. P4700: Exercise-induced diastolic dysfunction and impairment of left and right ventricular contractile reserve in post-menopausal amateur marathon runners. Eur Heart J 2009;**30**:783

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ich danke allen Studienteilnehmerinnen für ihre Bereitschaft an dieser wissenschaftlichen Arbeit teilzunehmen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Gert Baumann, Herrn Privatdozent Dr. med. Adrian C. Borges für die Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung, Herrn Privatdozent Dr. med. Fabian Knebel für die jederzeit große Unterstützung, Frau Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh und Frau Dr. Claudia Kuhn für die moralische und logistische Unterstützung, Frau Dipl. Math. Gerda Siebert für die Unterstützung bei den statistischen Analysen, Herrn Christoph Berten für die große Hilfe, Solveig Grubitz, Jana Schmidt und Rita Makauskiene für den lebendigen Austausch. Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, sowie meinem Verlobten Philipp Mähl für so vieles und die liebevolle Betreuung unserer Tochter.

## **Erklärung**

„Ich, Josephine Anna Maria Kleczka, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Echokardiographische Veränderungen der myokardialen Funktion bei postmenopausalen Amateurläuferinnen im Vergleich zu prämenopausalen Amateurläuferinnen nach einem Marathonlauf“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 08.06. 2010

# Anhang

PD. Dr. med. A.C. Borges, Med. Klinik, Schumannstr. 20-21, 10117 Berlin

**Medizinische Klinik und Poliklinik**  
Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann

**Kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik und  
Echokardiographie**  
Oberarzt: Priv. Doz. Dr. med. A. C. Borges

## **Probandeninformation und –aufklärung**

Sehr geehrte Studienteilnehmerin

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, an der folgenden Studie teilzunehmen.

### **Titel der Studie:**

Veränderung der Herzfunktion während des Marathonlaufs bei älteren Läuferinnen:  
Echokardiografische Studie beim 34. *real*, -Berlin-Marathon 2007 am 30. September 2007

### **Studienleitung:**

Die Studie wird durchgeführt von der Medizinischen Klinik und Poliklinik Charité Campus Mitte (10098 Berlin, Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann) und dem SCC Running Events GmbH (Glockenturmstr. 23, 14055 Berlin, Dr. med. Lars Brechtel und Sportwissenschaftler Jürgen Lock). Folgende Wissenschaftler der Charité Campus Mitte sind beteiligt: Der wissenschaftliche Studienleiter ist Oberarzt: PD Dr. med. A.C. Borges, die Studienkoordinatoren sind Dr. Fabian Knebel und Dr. Sabrina Schroeckh. Das wissenschaftliche Team umfasst Prof. Dr. Ingolf Schimke und Dr. Stephan Eddicks. Die Studie ist eine Initiative der o.g. Wissenschaftler.

### **Zweck der Studie:**

Im letzten Jahrzehnt hat sich der Marathonlauf zu einem Massenphänomen entwickelt. Immer mehr Menschen erkennen die gesundheitsfördernde Wirkung von Jogging und wollen ihren Trainingsfleiß mit einem Marathonlauf krönen. Hierbei gibt es eine zunehmende Zahl älterer Läuferinnen, die an einem Marathonlauf teilnehmen. Bisher konzentrierten sich die publizierten wissenschaftlichen Untersuchungen zur Herzfunktion vor und nach einem Marathonlauf auf die jüngeren Läuferinnen. Diese Studie soll die älteren Läuferinnen (über 50 Jahre) in den Focus setzen.

Die vorangegangenen Studien haben dokumentiert, dass nach einem Marathonlauf ein zumindest temporärer Anstieg von herzspezifischen Blutmesswerten zu beobachten ist und dass es bei einigen Sportlern zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzfunktion kommt. Diese Veränderungen normalisierten sich nach einigen Stunden/ Tagen wieder. Die Studien wurden jedoch bislang nur an Profi/Spitzenläuferinnen und jungen Amateurläuferinnen durchgeführt, nicht jedoch an älteren Läuferinnen, bei denen möglicherweise länger anhaltende oder stärker ausgeprägte Veränderungen am Herzen zu beobachten sind. Diese Fragestellung ist auch unter Sicherheitsaspekten für ältere Läuferinnen relevant.

### **Gegenstand der Studie und ihre Ziele:**

Können durch Herzultraschall (inklusive neuere Methoden) vor einem Marathon-Lauf Veränderungen am Herzen bei älteren Läuferinnen entdeckt werden?

Inwiefern sind bei älteren Läuferinnen (ab 50 Jahre) im Vergleich zu einem jungen Kontrollkollektiv Veränderungen nach einem Marathonlauf nachzuweisen?

Wie verändert sich die Funktion des rechten und des linken Herzens durch einen Marathonlauf?

### **Probandenauswahl:**

An der Studie sollen Läuferinnen im Alter von über 50 Jahren weiblichen Geschlechts teilnehmen, die sich für den 34. *real*, -Berlin - Marathon 2007 der SCC- Running Events GmbH angemeldet haben und diesen erfolgreich absolvieren. Die Läuferinnen sollten möglichst im Raum Berlin-Brandenburg wohnen, da sie ca. zwei Wochen nach dem Marathon zur Nachuntersuchung in die Charité bestellt werden. Sollten Probandinnen der Studie im Verlauf des Marathons ihre Einwilligung zurückziehen, können sie nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Weitere Ausschlusskriterien sind schwere kardiale Erkrankungen in der Vorgeschichte sowie der Nachweis hochgradiger Veränderungen, die

bei der Einschlussuntersuchung festgestellt werden. Als Kontrollgruppe dienen ca. 20 junge weibliche Läuferinnen.

### **Studiendesign:**

Beim 34. *real*, -Berlin-Marathon 2007 sollen mindestens 50 Läuferinnen im Alter von über 50 Jahren mittels Herzultraschall untersucht werden. Es werden insgesamt drei Untersuchungen pro Läuferin vorgenommen (siehe Tabelle 1). Eine 1-2 Monate vor dem Lauf in der Charité Campus Mitte oder auf der Marathonmesse (Berlin Vital vom 27.-29. September 2007), eine direkt nach dem Marathonlauf im Zielbereich und zwei Wochen darauf in der Charité Campus Mitte. Die Termine dafür werden im Vorfeld mit den Probandinnen vereinbart, so dass keine weiteren Wartezeiten und Unannehmlichkeiten für die Läuferinnen entstehen. Des Weiteren erfolgen insgesamt drei Blutentnahmen, bei denen Marker der Herzschädigung gemessen werden. Nach Möglichkeit sollte im Vorfeld des Marathonlaufs bei den Läuferinnen ein Belastungs-EKG (Ergometrie) durchgeführt werden.

Tabelle 1:

	Vor dem Lauf	Direkt nach dem Lauf	Ca. 2 Woche danach
Fragebogen	•		
EKG	•		
Blutentnahme	•	•	•
Echokardiografie	•	•	•
Studienaufklärung	•		

Der Gesundheitszustand vor dem Marathonlauf wird mittels eines Fragebogens dokumentiert. Die Messdaten der echokardiografischen Untersuchungen werden elektronisch gespeichert und später ausgewertet.

Die Teilnehmerin erhält einen kostenlosen Gesundheits-Check-up des Herz- Kreislauf Systems, einschließlich einer echokardiografischen Untersuchung. Wir sehen keine Risiken für die Studienteilnehmer. Selten können sich nach einer einer Blutentnahme Hämatome (Bluterguß) bilden, welche sich nach wenigen Tagen aber spontan zurückbilden. Die Blutentnahmen erfolgen durch ausgebildetes Personal.

**Datenschutz:**

Durch Ihre Unterschrift auf der Probanden-Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten (z.B. Geburtsdatum, Geschlecht usw.) zum Zweck der o.g. Studie erheben und für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie zur statistischen Auswertung der Forschungsergebnisse verwenden darf. Ihre Blutproben werden verschlüsselt an das kardiologische Labor der Charité Campus Mitte (Prof. Dr. Schimke) weitergegeben, welches weitere Untersuchungen durchführt. Die an den vorgenannten Empfänger weitergegebenen studienbezogenen Daten enthalten nicht Ihren Namen oder Ihre Adresse. Statt dessen versieht der Studienarzt die Studiendaten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten).

Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Studienarzt und seine Mitarbeiter Zugriff. Die bei den genannten Stellen vorhandenen Daten werden für die Zeit von 5 Jahren gespeichert.

Die Ergebnisse der Studie werden voraussichtlich in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt. Ihre Blutproben werden über einen Zeitraum von 5 Jahren in dem Labor gelagert und danach vernichtet. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten und/oder weiteren Untersuchung der Ihnen entnommenen Proben widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.“

**Versicherungsschutz:**

Es wurde keine Versicherung für den Studienteilnehmer abgeschlossen. Lediglich der Studienarzt ist durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, welche aus seinem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

**Fragerecht / Mitteilungspflicht:**

Bei Auftreten von Fragen können Sie jederzeit gerne die Studienärzte PD Dr. med. A.C. Borges und Dr. med. Fabian Knebel (e-mail: [echo.studie@charite.de](mailto:echo.studie@charite.de)) oder die wissenschaftliche Mitarbeiterin Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh (Telefon: 450-513039 oder e-mail: [echo.studie@charite.de](mailto:echo.studie@charite.de)) kontaktieren.

**Freiwilligkeit der Teilnahme:**

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch irgendein Nachteil entsteht. Andererseits hat die Studienleitung das Recht, Sie jederzeit aus medizinischen Gründen aus der Studie herauszunehmen.

Als Studienteilnehmerin haben Sie die Pflicht, während der Dauer der Studienteilnahme die Anweisungen der Studienärzte zu befolgen und diese über eine Veränderung Ihres gesundheitlichen Wohlbefindens unverzüglich zu unterrichten.

**Honorar und Kosten**

Es werden keine Honorare oder Aufwandsentschädigungen an die Studienteilnehmer bezahlt.

**Ansprechpartner**

Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh und Claudia Kuhn  
(Tel: 030-450-513039 oder e-mail: [echo.studie@charite.de](mailto:echo.studie@charite.de)).

PD. Dr. med. A.C. Borges, Med. Klinik, Schumannstr. 20-21, 10117 Berlin

**Medizinische Klinik und Poliklinik**  
Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann

**Kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik und  
Echokardiographie**  
Oberarzt: Priv. Doz. Dr .med. A. C. Borges

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR STUDIE:

„Veränderung der myokardialen Funktion während eines Marathonlaufs bei älteren Läufern/Läuferinnen: Echokardiografische Studie beim 34.*real.*- Berlin Marathon 2007“

Hiermit erkläre ich,

Name: ..... Vorname:.....  
Geburtsdatum: .....  
Telefonnummer: ..... Straße: .....  
E- Mail: ..... Wohnort, PLZ: .....

dass ich über die Art, die Bedeutung, das Vorgehen und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der echokardiografischen Studie „ Veränderung der myokardialen Funktion während eines Marathonlaufs bei älteren Läuferinnen“, die von der Abteilung für Kardiologie der Charité Campus Mitte durchgeführt wird, informiert wurde.

Ich habe eine Probandeninformation erhalten und diese verstanden.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen. Ich bin damit einverstanden, dass die Abteilung für Kardiologie der Charité Campus Mitte personenbezogene Daten und Daten der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen und zum Zweck des o.g. Studienvorhabens verarbeitet. Ich willige ein, dass die

erhobenen Daten elektronisch gespeichert und die später ausgewerteten Daten anonymisiert veröffentlicht werden.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne das Vorlegen von Gründen zurückziehen kann und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann.

Berlin, den.....

.....

Unterschrift des Studienteilnehmers

Hiermit erkläre ich, die/den o. g. Versuchsteilnehmer/in über Art, Bedeutung, Vorgehen und Risiken der o. g. Studie aufgeklärt und ihr/ihm eine Ausfertigung der Information übergeben zu haben.

Berlin, den.....

.....

Unterschrift des aufklärenden Arztes

## Medizinische Klinik und Poliklinik

Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann

### Frage - und Anamnesebogen

Berlin, den.....

Name:.....	Vorname:.....
Geburtsdatum:.....	Straße:.....
Startnummer:.....	Wohnort, PLZ:.....
Körpergewicht: .....	Telefonnummer:.....
Körpergröße: .....	Email:.....
	RR:.....

#### Laufen

- a) Seit wievielen Jahren laufen Sie?.....
- b) Wieviele Marathonläufe sind Sie insgesamt gelaufen? .....
- c) Sind Sie in diesem Jahr schon einen Marathon gelaufen? **Ja** \_\_\_ **Nein** \_\_\_  
wenn ja, wieviele?.....
- d) Wie oft laufen Sie in der Woche?.....
- e) Wieviele Kilometer laufen Sie in der Woche?.....
- f) Welche Laufzeit streben Sie für den *34.real.-Berlin Marathon 2007 an?*.....

a) aktuell: Betreiben Sie noch **weitere Sportarten** regelmäßig? **Ja** \_\_\_ **Nein** \_\_\_  
wenn ja, Art und Zeitraum?.....

b) früher: Haben Sie früher regelmäßig weitere Sportarten betrieben? **Ja** \_\_\_ **Nein** \_\_\_  
wenn ja, Art und Zeitraum?.....

Besteht bei Ihnen eine **Grunderkrankung / chronische Erkrankung**?  
wenn ja, welche, seit wann, bisherige Behandlung? **Ja** \_\_\_ **Nein** \_\_\_

.....  
 Liegen irgendwelche **Vorerkrankungen** vor (Verletzungen, Operationen, Krankenhausaufenth., z.B. Erkrankungen der Schilddrüse, Atemwege, Herz-Kreislaufsystem, Niere etc.) ?

wenn ja, Art und Jahresangabe der Erkrankung Ja \_\_\_ Nein \_\_\_

Verletzungen	Operationen	Krankenhaus aufenthalte	Schilddrüse	Atemwege	Herz	Niere

Nehmen Sie regelmäßig **Medikamente** ein? Ja \_\_\_ Nein \_\_\_  
 wenn ja, welche?.....

.....

.....  
 8. Bestehen bei Ihnen **Allergien bzw. Unverträglichkeiten**? Ja \_\_\_ Nein \_\_\_  
 wenn ja, welche?.....

.....  
 9. Bestehen zur Zeit **aktuelle Beschwerden**? Ja \_\_\_ Nein \_\_\_  
 wenn ja, welche, seit wann und bisherige Behandlung?.....

.....  
 10. Wie **häufig** sind bei Ihnen **Infekte der oberen Luftwege** (Husten, Schnupfen, Halsschmerzen)?  
 \_\_\_\_\_ mal pro Jahr

11. Wurden Sie schon einmal **kardiologisch untersucht**? Ja \_\_\_ Nein \_\_\_

a) wenn ja, wurde damals ein **EKG unter Belastung** durchgeführt? Ja \_\_\_ Nein \_\_\_  
 Wurden Auffälligkeiten bzw. Veränderungen am Herzen festgestellt (z.B. Rhythmusstörungen)  
 wenn ja, welche und Zeitangabe

..... Ja \_\_\_ Nein \_\_\_  
 .....  
 .....

b) wenn ja, wurde damals ein **Ultraschall des Herzens (Echo)** durchgeführt?  
 Wurden Auffälligkeiten bzw. Veränderungen am Herzen festgestellt (z.B. Herzvergrößerung, eingeschränkte Klappenfunktionen?)  
 wenn ja, welche und Zeitangabe Ja       Nein

.....  
 .....  
 .....

12. Warum waren Sie zuletzt beim Arzt?.....

.....  
 .....  
 .....

**13. Familie**

Sind bei Ihren Eltern, Großeltern, Geschwistern oder Kindern irgendwelche Grunderkrankungen bekannt?  
 wenn ja, Art der Erkrankung, Lebensalter und bei wem?.....

Bluthochdruck	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Fettstoffwechselstörung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Schlaganfall	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Krebserkrankungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Rheuma/Gicht	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Sonstige.....

.....  
 .....

**Ernährung:**

Fisch: \_\_\_ x/Woche

Fleisch: \_\_\_ x/Woche

Obst: \_\_\_ x/Woche

Tee: \_\_\_ Tassen/Tag

Wurst: \_\_\_ x/Woche

Gemüse/Salat: \_\_\_ x/Woche

Welcher Tee:  grüner Tee  schwarzer Tee  Kräuter-/Früchtetee

Kaffee: \_\_\_ Tassen/Tag

Sonstige Getränke: \_\_\_\_\_

**Alkohol:** Ja  Nein

Bier: \_\_\_ Flaschen Bier/Woche

Wein: \_\_\_ Glas Wein/Woche

Vitaminpräparate: \_\_\_\_\_

Pflanzliche Mittel: \_\_\_\_\_

**Nikotin/Rauchen:** Ja  Nein  Ex-Raucher

Beginn (Alter): \_\_\_\_\_ Jahre \_\_\_\_\_ Zigaretten/Tag

Marke: \_\_\_\_\_

mit Filter

ohne Filter

# real- 34. BERLIN MARATHON



## Gewicht:

konstant       zugenommen       abgenommen

häufige Gewichtsschwankungen: \_\_\_\_\_

## Gynäkologische Anamnese:

Wann trat die erste Regel auf (Alter) \_\_\_\_\_

Menstruationszyklus/Länge: \_\_\_\_\_ (Dauer zwischen 28-34 Tage)

Menses Länge: \_\_\_\_\_ (zwischen 3-5 Tage; keine Blutungsanomalien)

Datum des 1. Tages der letzten Menstruation:      /      /

Anzahl Schwangerschaften: \_\_\_\_\_

Anzahl Geburten: \_\_\_\_\_ wenn ja, wann: \_\_\_\_\_

Anzahl Fehlgeburten: \_\_\_\_\_ wenn ja, wann: \_\_\_\_\_

Anzahl Abtreibungen: \_\_\_\_\_ wenn ja, wann: \_\_\_\_\_

Aktuelle Verhütung: \_\_\_\_\_

Nehmen Sie die Pille ein?

Pillen-Zeitraum: von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Jahre

Regelbeschwerden:      gering       mittel       stark

Blutungsstärke:      gering       mittel       stark

# real- 34. BERLIN MARATHON



Menopause : seit wann? .....

Erhalten Sie eine Hormonersatztherapie ?: ja .... nein....

Wenn ja, welche Medikamente nehmen Sie als Ersatz ein ?

.....  
.....

## Psychosoziale Anamnese:

Beruf: \_\_\_\_\_ Familienstand: \_\_\_\_\_

Arbeitslos seit: \_\_\_\_\_ Anzahl Kinder: \_\_\_\_\_

Streß:

Beruflich: kein  gering  mittel  stark

Privat: kein  gering  mittel  stark

Bekannte Depression/depressive Verstimmung? Ja  Nein

Wenn ja, Behandlung? \_\_\_\_\_

## Medizinische Klinik und Poliklinik

Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Pneumologie

Direktor: Prof Dr. med. Gert Baumann

### Fragebogen nach dem Marathon

Name: .....

Vorname: .....

Geburtsdatum: .....

Laufzeit: .....

#### Strecke:

Hatten Sie Laufprobleme auf der Strecke? **Ja** **Nein.**

wenn ja, welche? .....

wenn ja, ab welchem Kilometer? .....

Hatten Sie andere körperliche Beschwerden **auf der Strecke?** **Ja** **Nein**

wenn ja, welche? .....

.....

.....

#### Ziel:

Haben Sie unser Studienzelt schnell gefunden? **Ja** **Nein**

Hat sich das Personal schnell um Sie gekümmert? **Ja** **Nein**

Haben Sie schnell ein Getränk bekommen? **Ja** **Nein**

Haben Sie längere Wartezeiten gehabt? **Ja** **Nein**

Waren Sie mit Ihrer sportlichen Leistung zufrieden? **Ja** **Nein**

Sind die Untersuchungen nach dem Lauf anstrengend gewesen? **Ja** **Nein**

#### **Gesundheitszustand nach dem Lauf im Zelt:**

Waren Sie körperlich sehr erschöpft? **Ja** **Nein**

Hatten Sie Muskelschmerzen? **Ja** **Nein**

Hatten Sie Wadenkrämpfe?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Hatten Sie andere Schmerzen	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
wenn ja, welche? .....		
Trat Übelkeit und Erbrechen auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Trat Schwindel auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Trat Luftnot auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>

**1.-14. Tag nach dem Lauf:**

Waren Sie körperlich müde?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Hatten Sie Muskelschmerzen?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Hatten Sie Wadenkrämpfe?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Hatten Sie andere Schmerzen?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
wenn ja, welche? .....		
Trat Übelkeit auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Trat Schwindel auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Trat Luftnot auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Wann hatten Sie Ihre letzte Menses? .....		
Traten andere Ereignisse auf?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Wenn ja, welche? .....		
Waren Sie nach dem Lauf beim Arzt?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Waren Sie nach dem Lauf im Krankenhaus?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
wenn ja, mit welchen Beschwerden? .....		
Planen Sie im Jahr 2008 wieder am Marathon teilzunehmen?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Würden Sie sich nochmal nach dem Lauf einer Studie unterziehen?	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>

**Persönliche Anmerkungen**

.....

.....

.....

.....

.....