

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

**Veränderung der myokardialen Funktion bei älteren männlichen
Marathon-Läufern: Echokardiografische Studie**

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

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

**Jana Schmidt
aus Berlin**

Gutachter:

1. Priv-Doz. Dr. A.-C. Borges
2. Priv-Doz. Dr. C. Opitz
3. Prof. Dr. A. Staudt

Datum der Promotion:

03. September 2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Geschichte des Marathons: Mythos und Historisches	8
1.2	Aktuelle Trends der Epidemiologie von Ausdauersport	8
1.3	Echokardiografie und Marathon	9
1.4	Zielsetzung der Studie	11
2	Probanden und Methoden	12
2.1	Studiendesign	12
2.2	Methoden	15
2.2.1	EKG	15
2.2.2	Echokardiografie	15
2.2.2.1	Allgemeines	15
2.2.2.2	Systolische Funktion des linken Ventrikels	17
2.2.2.3	Diastolische Funktion des linken Ventrikels	18
2.2.2.4	Rechtsventrikuläre Funktion	21
2.2.3	Laboruntersuchungen	27
2.2.3.1	Blutbild	27
2.2.3.2	Serum	27
2.2.3.3	Troponin T	29
2.2.3.4	NT-proBNP	29
2.2.3.5	Cystatin C	30
2.2.4	Statistische Analyse	31

3	Ergebnisse	33
3.1	Allgemeine Ergebnisse	33
3.1.1	Basisdaten	34
3.1.2	Ergebnisauswertung des Fragebogens	34
3.1.3	Daten zum 33. <i>real</i> ,-Berlin Marathon	37
3.2	Echokardiografische Parameter	39
3.2.1	Systolische Funktion des linken Ventrikels	39
3.2.2	Diastolische Funktion des linken Ventrikels	40
3.2.3	Rechtsventrikuläre Funktion	42
3.2.4	Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse	42
3.2.5	Ergebnisse der Voruntersuchung im Vergleich zur Nachuntersuchung	43
3.3	Labor	46
3.3.1	Blutbild und Serum	46
3.3.2	Troponin T und NT pro-BNP	47
3.3.3	Renale Funktion	51
4	Diskussion	52
4.1	Diskussion der Methodik	52
4.1.1	Studiendesign	52
4.1.2	Echokardiografie	52
4.1.3	Labor	53
4.2	Diskussion der Ergebnisse	53
4.2.1	Echokardiografische Parameter	53
4.2.1.1	Systolische Funktion des linken Ventrikels	53
4.2.1.2	Diastolische Funktion des linken Ventrikels	54
4.2.1.3	Rechtsventrikuläre Funktion	55
4.2.2	Limitationen	56
4.2.3	Labor	58

5	Zusammenfassung und Ausblick	60
6	Anhang	62
6.1	Tabellenverzeichnis	62
6.2	Abbildungsverzeichnis	63
6.3	Protokolle	65
6.3.1	Ethikantrag Antragsnummer: EA 1/085/06	65
6.3.2	Probandenaufklärung	66
6.3.3	Einverständniserklärung	70
6.3.4	Baseline Fragebogen	72
6.3.5	Auswertungsbogen Echokardiografie	75
6.4	Literaturverzeichnis	77
6.5	Lebenslauf	89
6.6	Publikationsliste	90
6.7	Danksagung	91
6.8	Eidesstattliche Erklärung	92

Abkürzungsverzeichnis

A	„Atrialer“ transmitraler Einstrom
ALAT	Alaninaminotransferase
ASE	American Society of Echocardiography
BMI	Body Mass Index
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-isoformes MB
CrP	C-reaktives Protein
DT	Dezelerationszeit des transmitralen E
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
E	“Early” transmitraler Einstrom
ESC	European Society of Echocardiology
FS	Fractional shortening
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
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	Myocardial Performance Index
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid
RV	Rechter Ventrikel
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
S	systolisches Kontraktionsmaximum (TDI-Messung)
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging
TnT	Troponin T
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Geschichte des Marathons: Mythos und Historisches

Die Ursprünge des heutigen Marathonlaufes liegen weit zurück in der Geschichte des antiken Griechenlands. Überlieferungen zufolge wurde 490 vor Christus Pheidippides, ein Bote, ausgeschiedt, um Verstärkung für Athen im Krieg gegen die Perser zu suchen. Unter Berufung auf Herakleides Pontikus beschrieben Plutarch und Lukian von Samosata 500 Jahre später die Legende, der Läufer sei nach dem Sieg der Athener in der Schlacht um Marathon die etwa knapp 40 km lange Strecke nach Athen gelaufen und dort nach Verkündung des Erfolges tot zusammengebrochen [32, 43].

In Erinnerung kamen diese Ereignisse erstmals wieder bei Ausgrabungen 1890 in dem Ort Marathon. Es formte sich die Idee, einen ähnlichen Lauf bei den Olympischen Spielen 1896 in Athen als Wettkampf zu veranstalten. Somit wurde dieser Lauf im Rahmen der Austragung der Olympischen Spiele 1896 zum ersten offiziell organisierten Marathonlauf mit zunächst einer Distanz von exakt 40 Kilometern. Die auch heute noch offizielle Strecke mit einer Länge von 42,195 km wurde zum ersten Mal bei den Olympischen Sommerspielen 1908 in London absolviert [32]. Die Entwicklung der Laufdistanz unterlag einigen Schwankungen bis die auch heute noch gültige Streckenlänge von 42,195 km 1921 durch die IAAF festgelegt wurde [32].

1.2 Aktuelle Trends der Epidemiologie von Ausdauersport

Schien sich die Marathondistanz zunächst nur unter Spitzensportlern zu etablieren, zeigte sich beginnend um 1970 im Rahmen des allgemeinen Fitnesstrends eine Zunahme des Interesses am Laufsport. Während 1979 in Deutschland zirka 50 Marathonläufe stattfanden und die Zahl der Aktiven auf 10.000 geschätzt wurde, konnte bis 2005 die Anzahl der angebotenen Marathonlaufveranstaltungen auf 153 gesteigert werden. Die Zahl der aktiven Sportler wird mit etwa 100.000 vom Deutschen Leichtathletikverband angegeben [32].

Durch die insgesamt steigenden Zahlen der Marathonläufer nimmt das Feld der älteren Läufer unter den Teilnehmern ebenfalls zu. Dieser Trend wirft grundsätzliche Fragen zu besonderen Risiken bei diesen Läufern auf. Hierzu wurden Theorien wie „Marathonläuferherz“ oder

„kardiales Ermüdungssyndrom“ aufgestellt [19, 29, 40, 58, 66, 68, 78,]. Mit steigendem Alter nimmt das allgemeine Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen zu. Jedoch treten sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Läufern Todesfälle in gleichem Maße auf [14]. Während bei den älteren Läufern ischämische Myokardschäden im Vordergrund zu stehen scheinen, sind bei jüngeren Sportlern eher Kardiomyopathien, Koronaranomalien und Rhythmusstörungen (Kanalopathien) ursächlich [14]. Einige Studien beschrieben eine zumindest vorübergehende myokardiale Dysfunktion nach einer langdauernden Belastung [53, 54]. Auch physiologische altersabhängige echokardiografische Veränderungen der diastolischen und systolischen linksventrikulären Funktion wurden bereits beschrieben [20, 60, 84]. Obwohl das Risiko für einen plötzlichen Herztod zwischen 0,5 [42, 48] und 0,8 auf 100000 Teilnehmer [61] als gering beschrieben wird, ist der Mechanismus für myokardiale Schädigungen bei sowohl älteren als auch jüngeren Läufern ungeklärt. Ein interessantes Phänomen ist das deutlich höhere Todesfallrisiko bei Joggern im Training bei kürzeren Waldläufen: 1:15000-18000 [68]. Eine Unterscheidung zwischen möglicherweise physiologischen gegenüber pathologischen myokardialen Veränderungen ist Ziel einiger echokardiografischer Studien mit bisher verschiedenen widersprüchlichen Ergebnissen.

1.3 Echokardiografie und Marathon

Echokardiografische Studien, die sich mit der Frage nach der myokardialen Veränderung im Rahmen eines Marathonlaufes beschäftigen und eine mögliche Korrelation zu Biomarkern herstellen, sind aufgrund der steigenden Läuferzahlen ein aktuelles Thema. Jedoch gibt es bisher wenige Studien, die sich besonders mit älteren Teilnehmern auseinandersetzen.

Eine der bisher größten zu diesem Thema veröffentlichten Studie wurde während des Boston-Marathons 2004 und 2005 mit männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt [53, 54]. Ähnliche Studien fanden in kleinerem Umfang unter anderem auch in Europa statt [40].

Neilan et al. [53, 54] untersuchten 60 Probanden und Probandinnen mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren. Es handelte sich vorwiegend um Spitzensportler mit entsprechenden Laufzeiten. Zur Beurteilung der myokardialen systolischen und diastolischen Funktion wurden neue echokardiografische Techniken eingesetzt. Hierbei hervorzuheben sind TDI-Messungen [53, 54]. Eine Nachuntersuchung der Probanden fand nicht statt. Bei ihren Untersuchungen kamen Neilan et al. zu dem Schluss, dass kurzfristig eine systolische und

persistierend eine diastolische Dysfunktion des sowohl linken als auch rechten Ventrikels auftreten.

Kean et al. [34] untersuchten 45 Läufer mit einem Altersdurchschnitt von 35 Jahren beim Chicago Marathon 2001. Eine Nachuntersuchung wurde nach einem Monat durchgeführt. Es zeigten sich keine EKG-Veränderungen, und keine anhaltenden myokardialen Schäden, insbesondere keine diastolische Dysfunktion. Biomarker und Gewebedoppler-Untersuchungen wurden jedoch nicht eingeschlossen.

George et al. [19] rekrutierten 29 Läufer im Alter zwischen 18 und 61 Jahren. Der zu absolvierende Marathonlauf wurde nicht benannt. In der Arbeit wurde eine signifikante Reduktion der Verhältnisse E'/A' und E/A bei konstantem E/E' beschrieben. Ein Zusammenhang zum cTnT fand sich nicht.

Eine von Oxborough et al. [57] mit 35 Läufern (18-50 Jahre) publizierte Studie 2006 zeigte keine Änderungen der systolischen rechts- und linksventrikulären Herzfunktion, jedoch eine signifikante Störung der diastolischen Funktion. E/E' hingegen wurde als unverändert beschrieben. Der absolvierte Lauf wurde nicht benannt.

Andere Studien befassten sich ausschließlich mit der Veränderung von Biomarkern nach einem Ausdauerwettkampf [40, 65, 66]. So untersuchten Saenz et al. [66] 35 Läufer mit einem Altersdurchschnitt von 49 Jahren beim Boston Marathon 2005 hinsichtlich der Veränderungen der kardialen Biomarker und der D-Dimere. Es wurde ein Anstieg des cTnT bei unverändertem BNP beobachtet. Eine Nachuntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Eine beim Maastricht-Marathon 2003 durchgeführte Studie mit einer Probandengruppe von 27 Läufern und einer Altersverteilung zwischen 34-64 Jahren [40] beschäftigte sich ausschließlich mit dem Anstieg des NT-proBNPs nach dem Marathonlauf und möglicher Erklärungen zu diesem Phänomen.

Auch Ultramarathonläufe mit einer deutlich längeren Strecke im Vergleich zum Marathonlauf wurden untersucht. So beschrieben Roth et al. [65] bei zehn Teilnehmer zwischen 43-57 Jahren im Rahmen eines 216 km langen Ultramarathons keinen relevanten Anstieg des cTnTs.

Echokardiografische Untersuchungen waren nicht Teil dieser Studie. Der Austragungsort des Rennens war Death Valley in den USA.

Trotz der vielen ähnlich angelegten Studien ist zusammenfassend bisher kein gemeinsamer Konsens in Bezug auf die myokardialen Veränderungen und Auswirkungen nach einem Marathon gefunden worden. Fest steht, dass die echokardiografische Untersuchung mit Hilfe des Gewebedopplers die sensitivste Echomethodik zur Detektion auch geringer myokardialer Veränderungen der systolischen und diastolischen Linksherzfunktion sowie der Rechtsherzfunktion darstellt [50]. Aus diesem Grund wurde die Studie beim 33. *real*,-Berlin Marathon unter Anwendung der Gewebedopplertechnik durchgeführt.

1.4 Zielsetzung der Studie

Da besonders ältere Läufer einem höheren Risiko kardialer Ereignisse während oder nach einer hohen Ausdauerbelastung ausgesetzt sind, wurde ein Studiendesign mit älteren Amateurläufern konzipiert.

Ziel der Studie war eine echokardiografische Analyse möglicher altersrelevanter myokardialer Veränderungen bei älteren Läufern durch, in Anlehnung an die von Neilan et al. [53, 54] beschriebene, echokardiografische 2D- und TDI-Untersuchungen in Korrelation zu speziellen Biomarkern. Es galt herauszufinden, ob sich die myokardiale systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion und rechtsventrikuläre Funktion im Rahmen eines Marathonläufers verändert. Um altersspezifische Veränderung zu detektieren wurden die Ergebnisse mit denen jüngere Läufer einer Kontrollgruppe verglichen.

Folgende Nullhypothesen wurden als Arbeitsgrundlage festgelegt:

1. Es gibt keinen Unterschied zwischen alten und jungen Läufern bezüglich der echokardiografischen Veränderungen nach einem Marathonlauf.
2. Es findet sich keine Korrelation zwischen Veränderung der Biomarker und Änderungen der links- und rechtsventrikulären Funktion.
3. Es zeigen sich akute kurzzeitige Änderungen sowohl der globalen Herzfunktion als auch der biochemischen Analyse, die in der Nachuntersuchung eine vollständige Regredienz aufweisen.

2 Probanden und Methoden

2.1 Studiendesign

Ziel der Studie war die Beschreibung und Veränderungen der myokardialen Funktion bei über 60 Jahre alten Läufern nach einem Marathonlauf durch echokardiografische und laborchemische Untersuchungen. Als Kontrollgruppe wurden Läufer im Alter von unter 60 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Der für die Studie ausgewählte Lauf war der 33. *real*,-Berlin Marathon am 24.9.2006.

Die Strecke gilt als eine der schnellsten über diese Distanz, da der Kurs sehr flach ist.

Einschlusskriterien waren gesunde männliche Marathonläufer (siehe Anamnese im Fragebogen) aus dem Raum Berlin-Brandenburg mit mindestens einem erfolgreich absolvierten Marathonlauf in der Vergangenheit, einer gültigen Anmeldung für den 33. *real*,-Berlin Marathon am 24.9.2006 und einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme.

Es wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt: pathologische Befunde in der Belastungsergometrie, Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Zeichen und Symptome der koronaren Herzerkrankung, Infarktgeschehen in der Anamnese, chronische Herzkreislauferkrankungen (z.B. entgleister arterieller Hypertonus), Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder künstlicher Herzklappen, angeborene Herzfehler und Bypass-Operationen in der Anamnese sowie pathologische Blutparameter (NT-proBNP, TnT) mit Hinweis auf eine myokardiale Ischämie oder Herzinsuffizienz.

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité (Antragsnummer: EA 1/085/06, Anhang 6.3.1) wurde mit der Rekrutierung von Läufern begonnen. Zunächst wurde ein Charité interner Aufruf im Intranet gestartet. Parallel dazu luden die SCC-Organisatoren des Berlin-Marathons per Mail ältere Läufer aus Berlin und Brandenburg ein, an der Studie teilzunehmen.

Aus über 500 Antworten wurden die ersten 88 Amateurläufer zur Basisuntersuchung in die Charité eingeladen. Die Einschlussuntersuchungen fanden im Zeitraum von Juli 2006 bis eine Woche vor dem Lauf im September 2006 statt.

Jeder Sportler wurde über das Procedere aufgeklärt (Anhang 6.3.2) und dokumentierte schriftlich sein Einverständnis (Anhang 6.3.3) zur Teilnahme an der Studie.

Eine finanzielle Aufwandsentschädigung wurde nicht gezahlt.

Aus logistischen und organisatorischen Gründen wurde die Zahl der Probanden auf 80 eingeschränkt. Die geplante Anzahl der >50 Jahre alten Läufer wurde auf 50, die der Kontrollgruppe im Alter von unter 50 Jahren auf 30 festgelegt.

Zu den Basisuntersuchungen, die in der Charité Campus Mitte stattfanden, gehörten ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und eine Blutdruckmessung im Liegen am linken Arm, eine Blutentnahme (siehe Tabelle 2), eine echokardiografische transthorakale Untersuchung gemäß den Richtlinien der American Society of Echocardiography [39] und zusätzliche Gewebe-Doppler-Echokardiografische Untersuchungen. Die über 50 Jahre alten Läufer wurden zudem aufgefordert, eine Belastungsergometrie durchführen zu lassen. Zulässig waren sowohl Fahrrad- als auch Laufbandergometrie ambulant bei einem Arzt der eigenen Wahl. Ziel der Eingangsuntersuchung war, ausschließlich gesunde Läufer in die Studie einzuschließen.

Jeder Proband beantwortete einen Fragebogen (Anhang 6.4.4), der Aufschluss über persönliche Daten wie Größe und Gewicht erbrachte. Ebenso wurden die Anzahl der Laufjahre, bisher absolvierte Marathonläufe und Trainingseinheiten pro Woche und dabei gelaufene Kilometer abgefragt. Zusätzlich wurden Erkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme und Operationen in der Vorgeschichte erfasst. Ziel des Fragebogens war, spätere Korrelationen zwischen echokardiografischen Parametern, Biomarkern und Probandencharakteristika herzustellen.

Am Marathontag wurde 50 Meter hinter dem Zieleinlaufbereich ein Zelt mit Liegen, tragbaren Echogeräten und Blutabnahmestationen aufgebaut. Die Probanden wurden aufgefordert, sich sofort nach Beendigung ihres Laufes dorthin zu begeben. Im Zelt erfolgten eine unmittelbare echokardiografische Untersuchung (d.h. unter Tachykardie) und sofortige

Blutentnahme. Aus logistischen Gründen wurde auf eine Blutdruckmessung und Gewichtskontrolle verzichtet.

Während und nach dem Marathonlauf gab es keine Flüssigkeitsrestriktion.

Um zu untersuchen, ob die möglichen myokardialen Veränderungen in der Echokardiografie und laborchemischen Analyse anhaltend sind, wurde nach zwei Wochen eine Kontrolluntersuchung (transthorakale Echokardiografie, Blutentnahme) unter Ruhebedingungen in der Charité Campus Mitte durchgeführt. Eine Gesamtübersicht über die durchgeführten Untersuchungen vor, direkt nach und zwei Wochen nach dem Marathonlauf zeigt unten stehende Tabelle.

Tabelle 1: Übersicht der Untersuchungen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten vor, direkt nach und zwei Wochen nach dem Marathonlauf

	vor dem Lauf	direkt nach dem Lauf	zwei Wochen danach
Fragebogen	X		
EKG	X		
Blutentnahme	X	X	X
Echokardiografie	X	X	X

2.2 Methoden

2.2.1 EKG

Im Rahmen der Basisuntersuchung wurde bei allen Probanden ein 12-Kanal-Ruhe-EKG unter standardisierten Bedingungen geschrieben.

2.2.2 Echokardiografie

2.2.2.1 Allgemeines

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

Die echokardiographischen Daten wurden digital gespeichert (DICOM-Format) und offline an einem externen PC mittels EchoPac PC, GE Vingmed, Horton Norway ausgewertet. Für alle Gewebedoppler-Echo-Bilder betrug die Bildrate über 100 pro Sekunde, für die 2D Schleifen für die 2D Strain Analyse betrug die Bildrate ca. 70/min.

Grundlage der transthorakalen Echokardiographie bildeten die Richtlinien der American Society of Echocardiography [39]. Die Probanden 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 intrakardiale Diameter, Dicke und Kontraktilität der Herzwände.

Zur Darstellung der Gewebegeschwindigkeit wurde der Gewebedoppler (TDI) verwendet. Dieser basiert auf der Dopplertechnik und verwendet die Unterschiede zwischen Blut und Gewebesignal: Blut hat niedrigere Signalpegel (m/s), Gewebe hingegen zeigt hohe

Signalpegel (cm/s). Unter Ausnutzung dieser Differenz ist eine exakte Bestimmung des Blutflusses möglich, aber auch bei geeigneten Filtern des Gewebes.

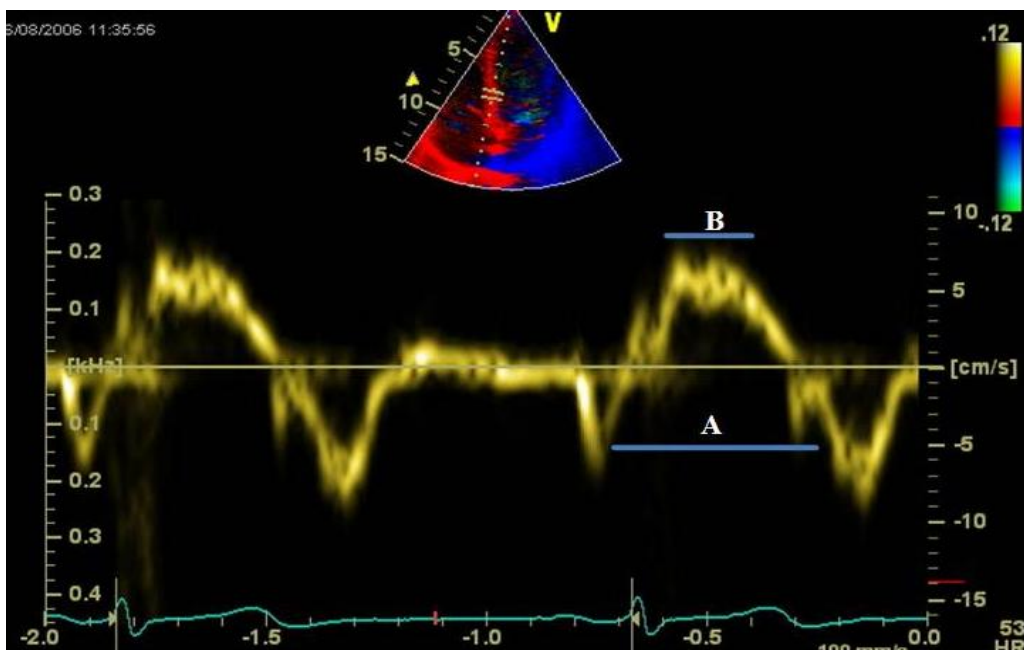
Als weiteres Verfahren wurde die 2D-Strain-Analyse verwendet. Durch die Analyse der Grauwert 2D-Echobilder über den Verlauf eines Herzzyklus ist die Bestimmung eines regionalen Strain möglich. Dies wird als Speckle Tracking bezeichnet [41].

Darüber hinaus können winkelunabhängige Analysen, im Gegensatz zum gewebedopplerbasierten Strain, durchgeführt werden [3, 24]. Diese Methode gewährleistet zudem die Analyse der longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen systolischen Kontraktion. Zwischen 2D-Strain und Sonomikrometrie besteht eine gute Korrelation [80].

Zur Darstellung der globalen myokardialen Funktion diente die Messung des Tei-Index für den rechten und linken Ventrikel. Der Tei-Index, der auch als Myocardial Performance Index (MPI) bezeichnet wird, setzt sich zusammen aus folgender Formel:

$(A-B)/B$, was $(IVCT+IVRT)/ET$ entspricht. IVCT beschreibt die isovolumetrische Kontraktionszeit; IVRT die isovolumetrische Relaxationszeit und ET die rechtsventrikuläre Ejektionszeit [4]. Die Messung kann sowohl mittels pw-Doppler als auch durch TDI bestimmt werden. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 1.

Abbildung 1: Tei-Index Darstellung mittels TDI



2.2.2.2 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Der M-Mode, eine Aneinanderreihung eindimensionaler Strahlen durch das Herz im zeitlichen Verlauf, brachte zudem Aufschluss über Ejektionsfraktion (nach Teichholz und planimetrisch nach Simpson), Fractional Shortening (Verkürzungsfraktion) und Morphologie der Klappen.

Im 2-D Bild und M-Mode wurden Fractional Shortening in Prozent und die linksventrikuläre Masse in Gramm nach der ASE cube Methode [39] gemessen. Linker sowie rechter Ventrikel wurden in der parasternal kurzen Achse sowie im apikalen Vierkammerblick dargestellt.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde basierend auf der Methode nach Simpson [39] ermittelt. Per Definition galten eine normale LVEF bei $\geq 55\%$, mittelgradig eingeschränkt bei 30-55% und pathologisch bei $< 30\%$.

Die besten Parameter zur Bestimmung der regionalen Myokardfunktion sind Strain und Strain rate. Strain bezeichnet die Deformation des Myokards, welches mittels TDI durch die hohe zeitliche Auflösung der benutzten Echokardiografiegeräte wahrgenommen werden kann.

Als Richtwert wurde die longitudinale systolische linksventrikuläre Deformation (longitudinaler 2D Strain) untersucht. Die Normwerte liegen zwischen 20 und 25%. Ein entsprechendes Beispiel zeigt Abbildung 2.

Abbildung 2: 2D Strain longitudinal



2.2.2.3 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

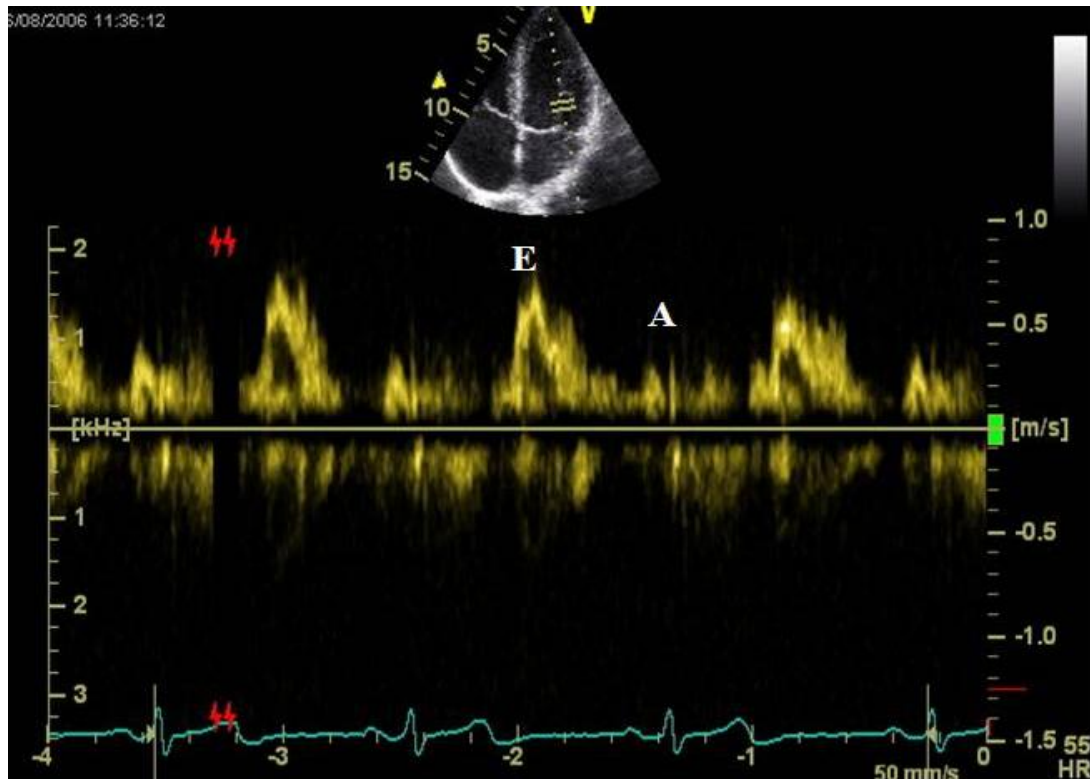
Die echokardiografischen Untersuchungen beinhalteten die Bestimmung des transmitralen Einstromprofils (E/A). Die Füllung des linken Ventrikels erfolgt während der Diastole und besteht aus mehreren Phasen. Das Blut strömt in der Frühdiastole transmitral entlang dem Druckgradienten in den linken Ventrikel. 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 die Bedeutung "atrial" hat. 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 Mitralklappensegeln bestimmt. Dieser erlaubt die Darstellung der Blutstromgeschwindigkeit mit einer hohen örtlichen Auflösung, ist aber abhängig von der Eindringtiefe begrenzt auf etwa 2 Meter pro Sekunde.

Die myokardiale Bewegung während der Diastole ist dem Blutfluss entgegengesetzt. Dies kann mit der TDI-Technik gemessen werden. Es werden die frühe (E') von der spätdiastolischen Bewegung (A') abgegrenzt [23]. 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, d. h. die sogenannte "Steifigkeit" steigt), 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.

Neben den genannten Parametern beschreiben auch die isovolumetrische Relaxation (IVRT) und die Dezelerationszeit des E (DT) die diastolische Funktion des Herzens.

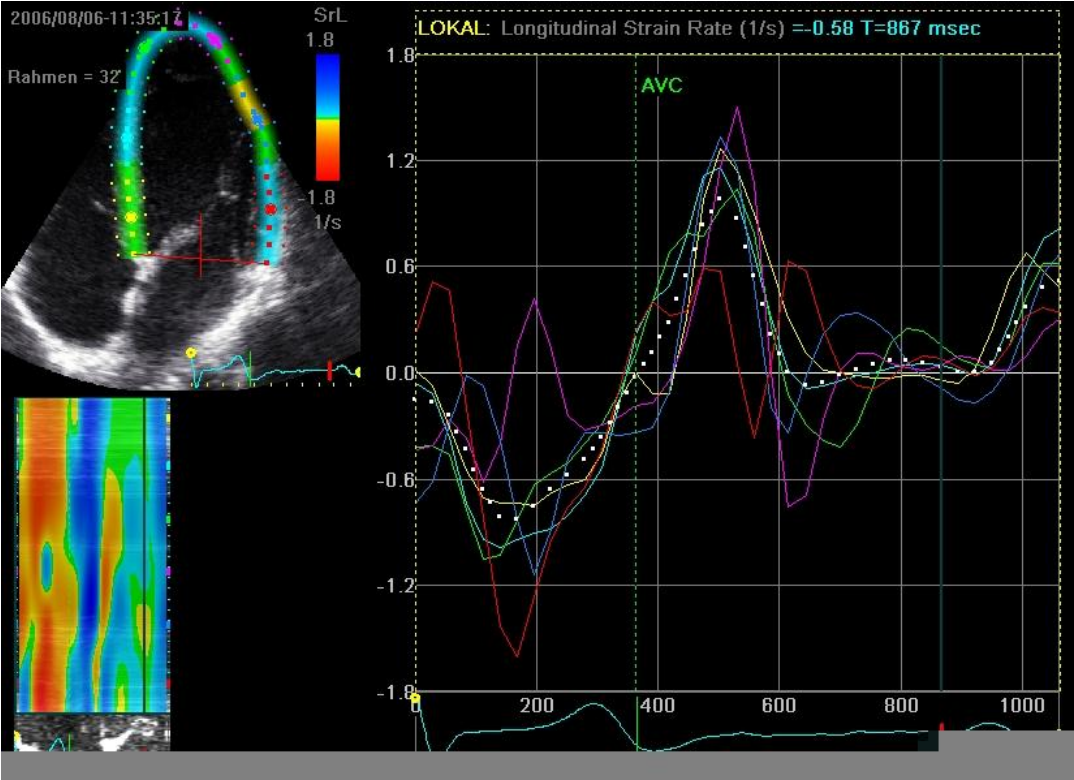
Ebenso wie E und A wurde die Dezelerationszeit der E-Welle mit Hilfe des pw-Dopplers gemessen (siehe Bild 3).

Abbildung 3: Darstellung von E und A



Als Ausdruck für die Myokarddeformation in der einer bestimmten Zeit dient die Strain rate, welche entweder in 1/s oder %/s angegeben wird. So lässt sich die diastolische Myokarddeformation darstellen, wobei für die longitudinal diastolische linksventrikuläre Deformation Richtwerte von 1-1,5/s gelten. Die nachfolgende Abbildung zeigt ein Beispiel.

Abbildung 4: diastolische linksventrikuläre Strain rate longitudinal



2.2.2.4 Rechtsventrikuläre Funktion

Als Marker für die Rechtsherzfunktion wurde TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) in Millimetern gemessen. Diese Messung erfolgte im M-Mode auf Ebene der Trikuspidalklappe im apikalen Vierkammerblick zur Abschätzung der Klappenbewegungen in Richtung Herzspitze [33,37]. Die Bestimmung von Volumen und Fractional Shortening wurden 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 2D Strain und Strain rate dargestellt.

Zur Veranschaulichung der vorab beschriebenen Ausführungen folgen entsprechende Abbildungen als Beispiel echokardiografischer Bilder, die zu jedem Untersuchungszeitpunkt von jedem Probanden gespeichert wurden.

Abbildung 5: parasternal lange Achse

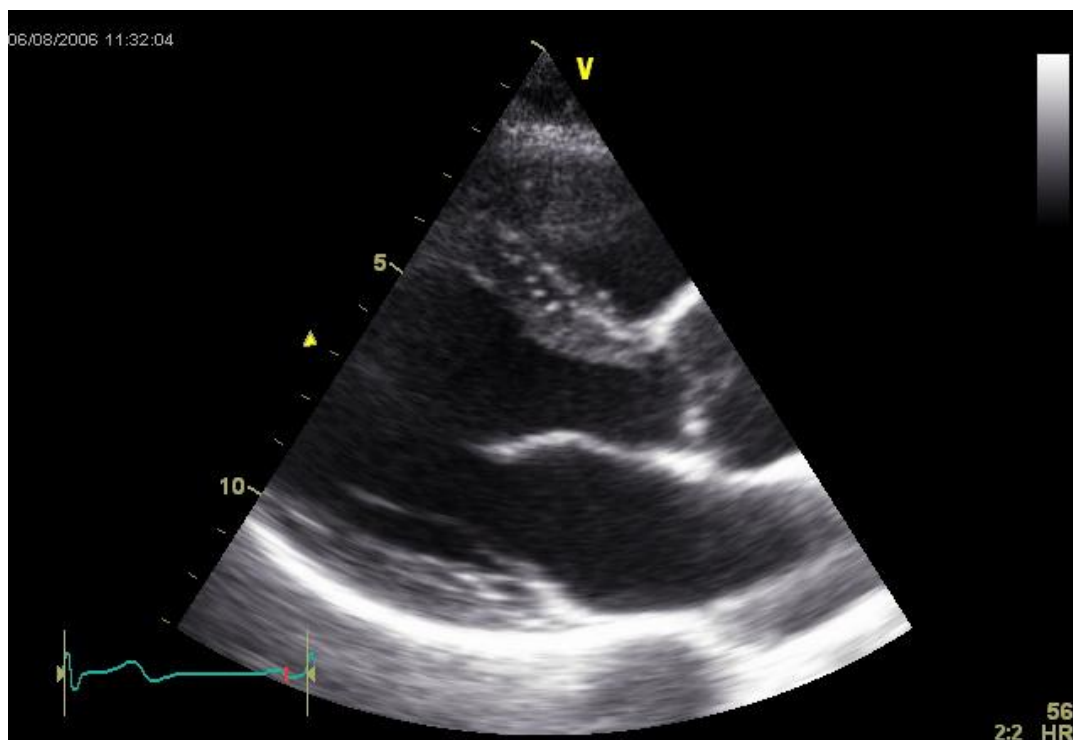


Abbildung 6: parasternal lange Achse mit TDI

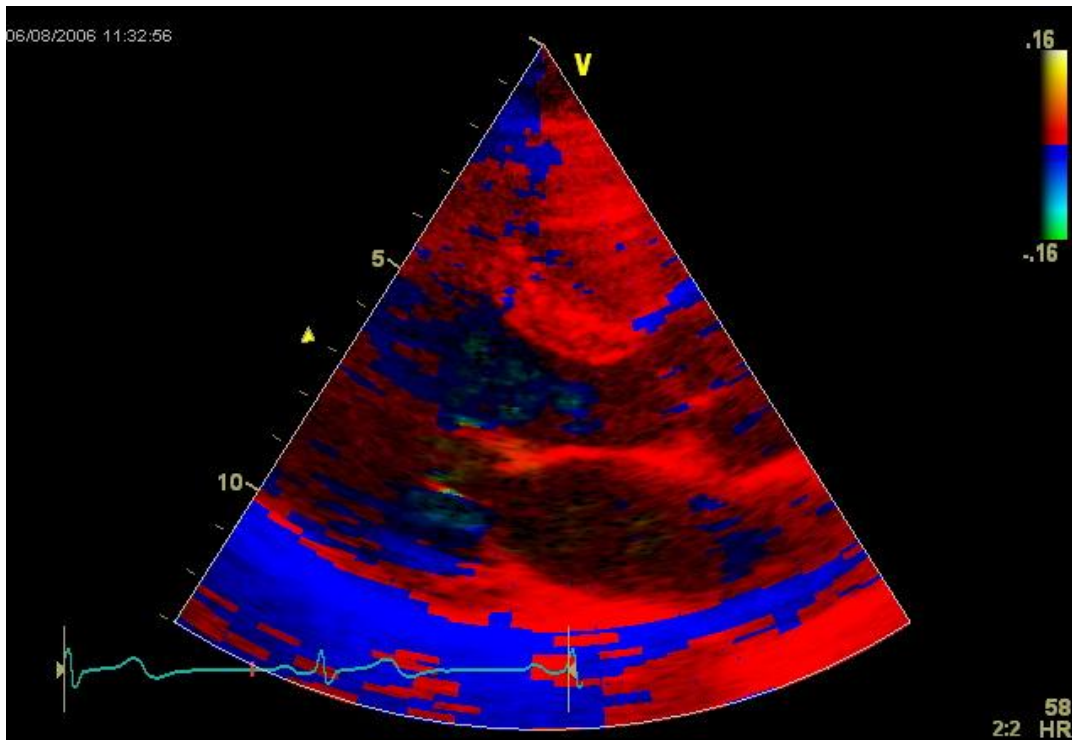


Abbildung 7: parasternal lange Achse M-Mode

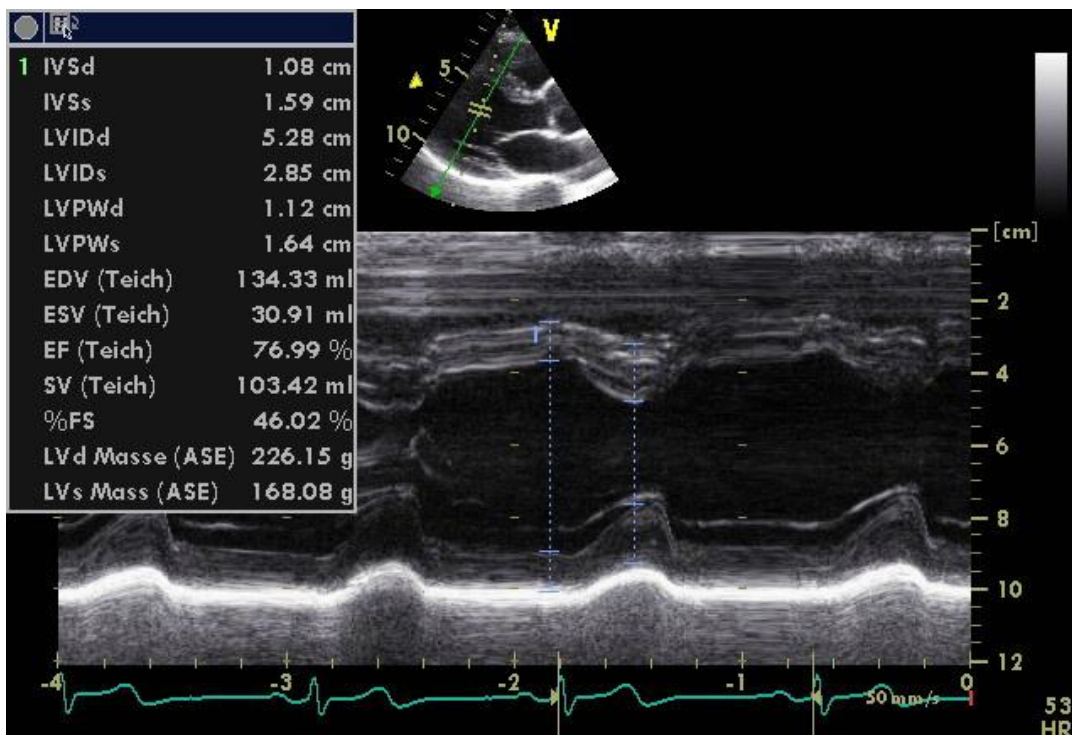


Abbildung 8: parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln

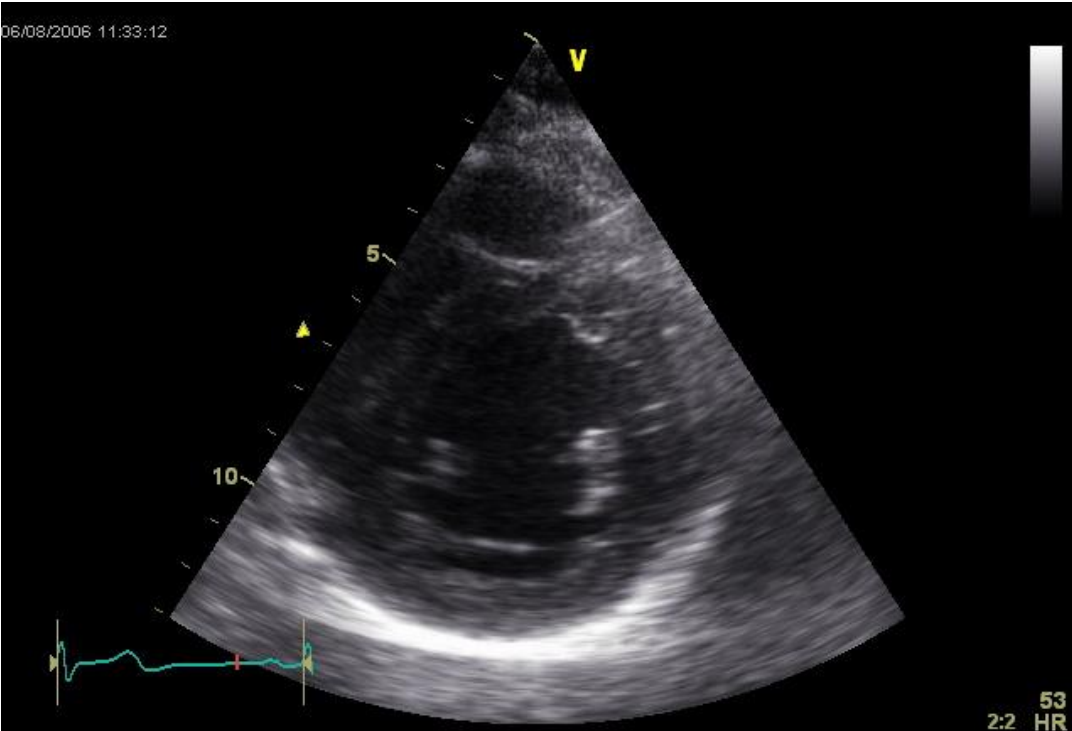


Abbildung 9: parasternal kurze Achse mit TDI

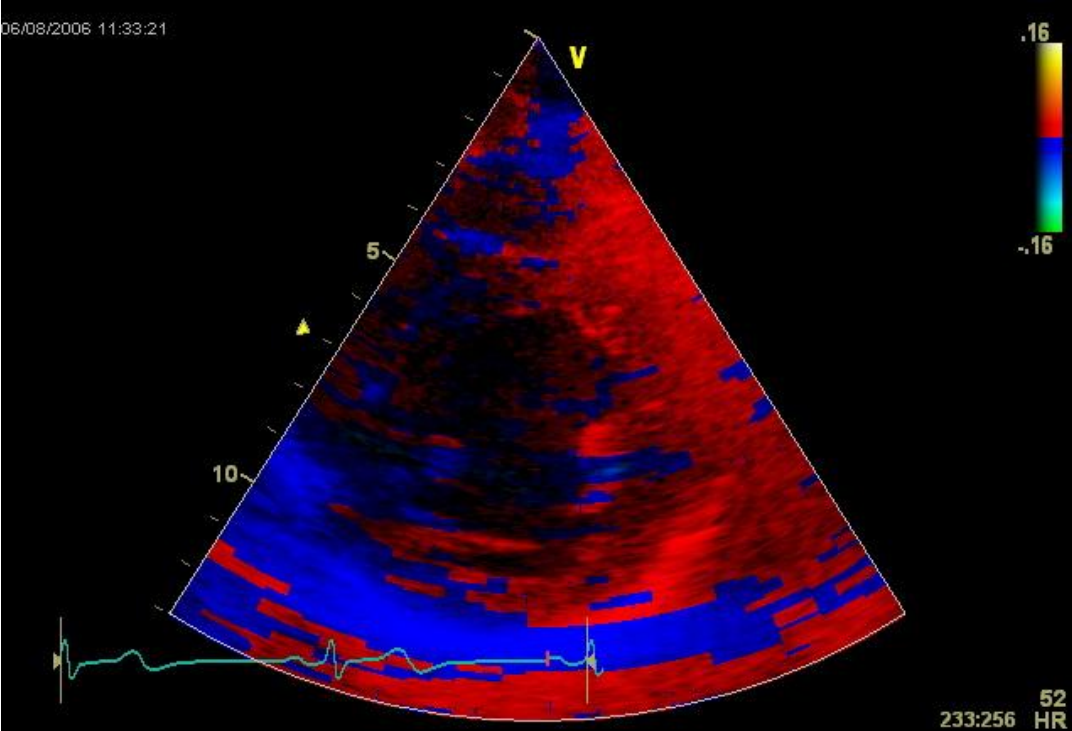


Abbildung 10: apikaler Vierkammerblick

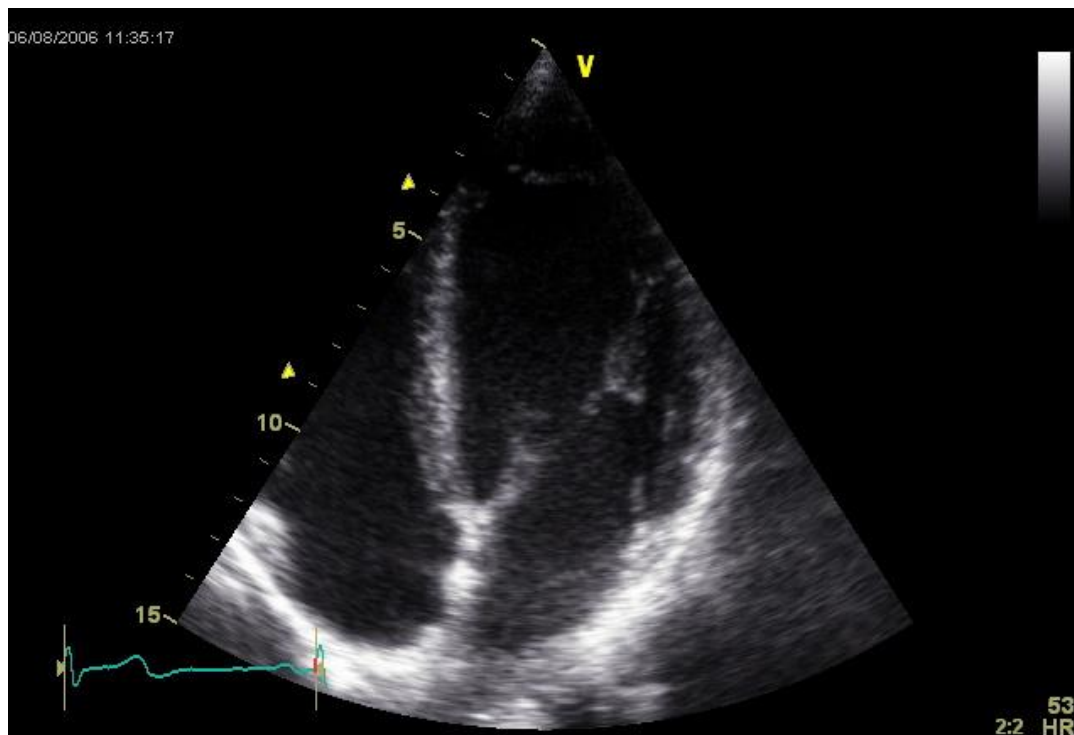


Abbildung 11: apikaler Vierkammerblick mit TDI

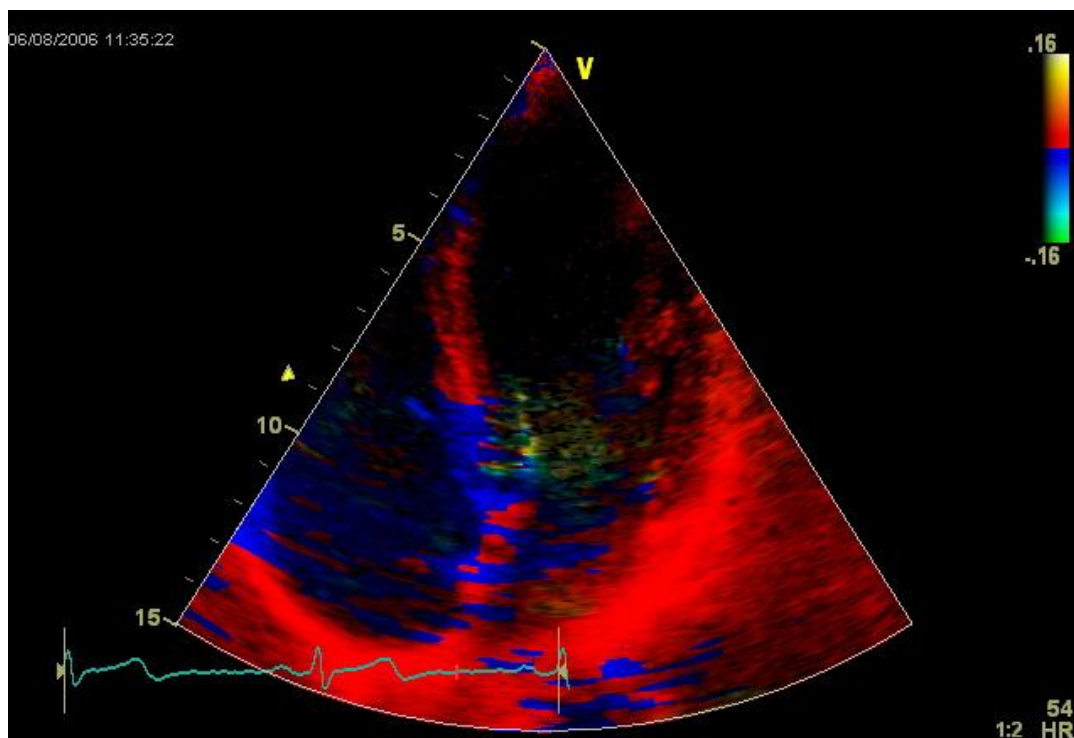


Abbildung 12: TDI-Darstellung des rechten Herzens im apikalen Vierkammerblick, Q-Analyse basal RV

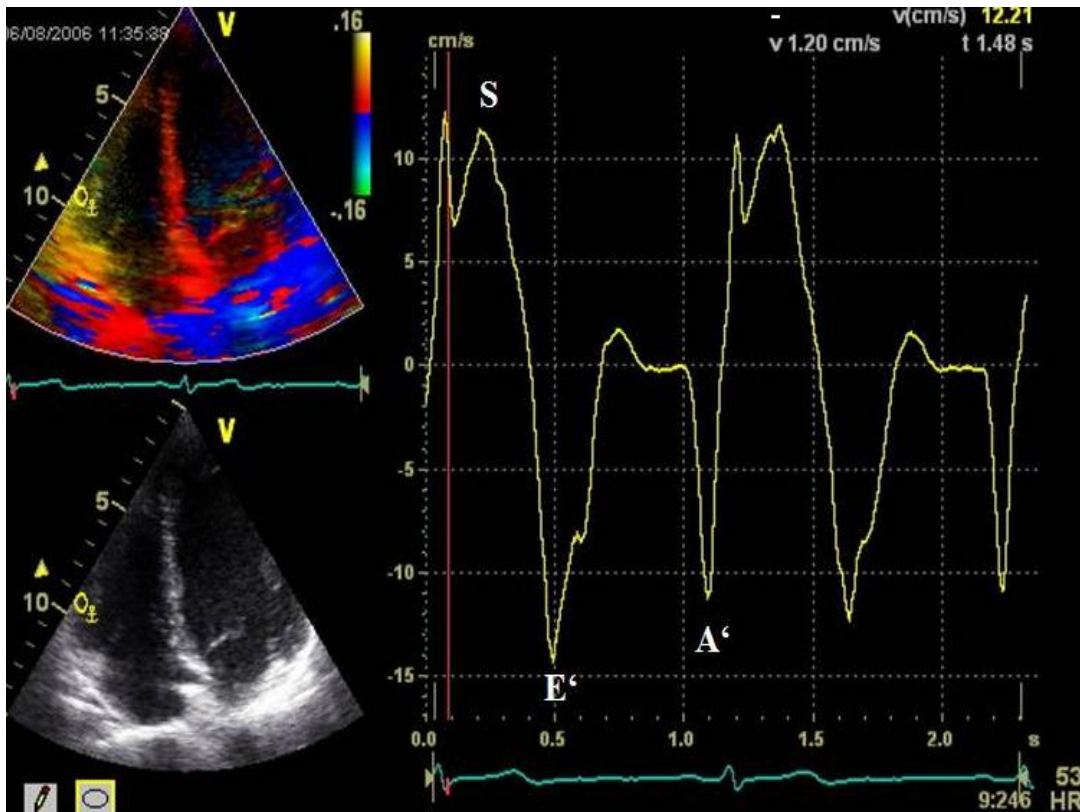


Abbildung 13: Quantitative-Analyse Farb-TDI septal basal

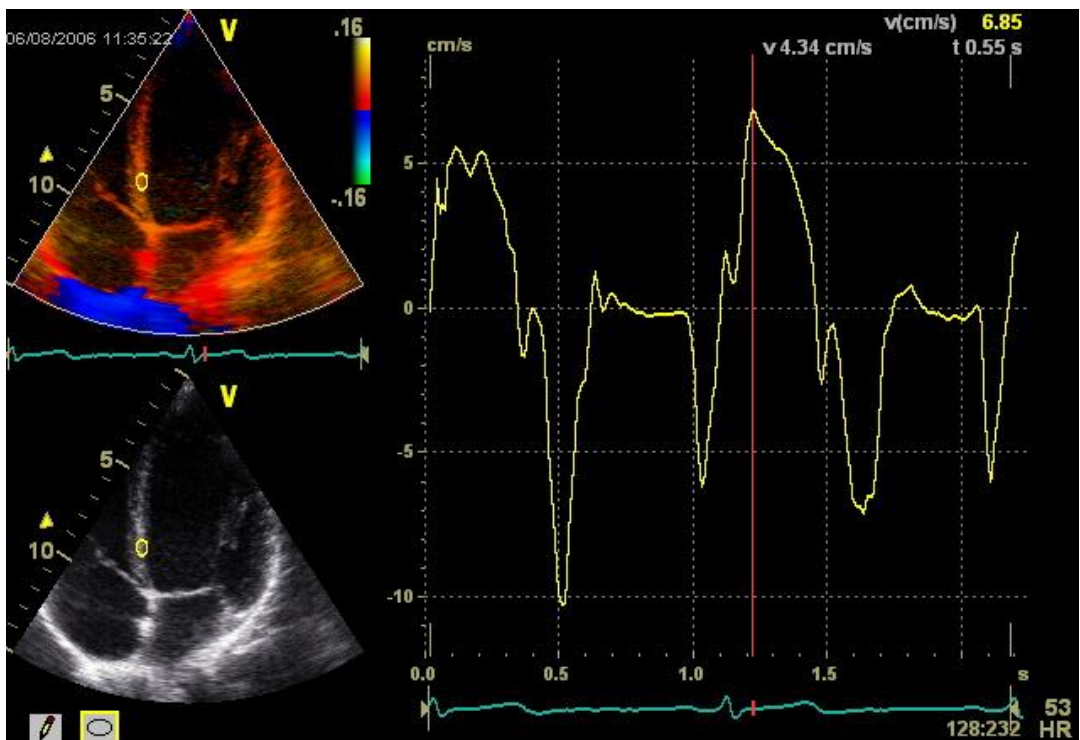


Abbildung 14: TDI basal

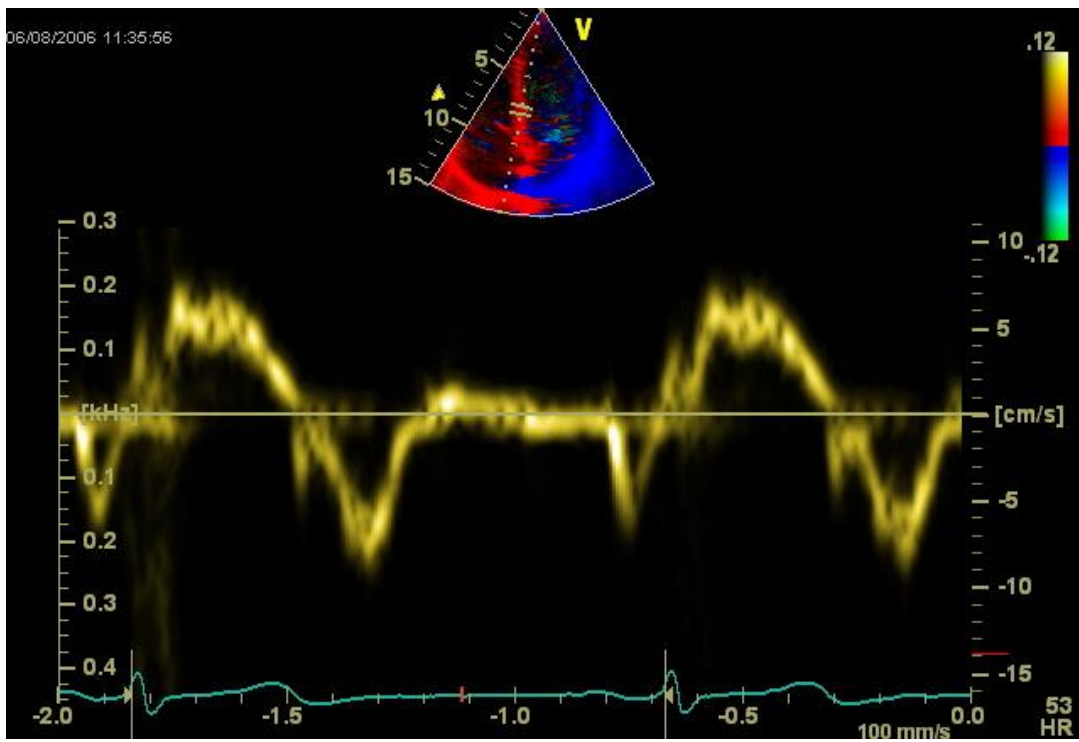
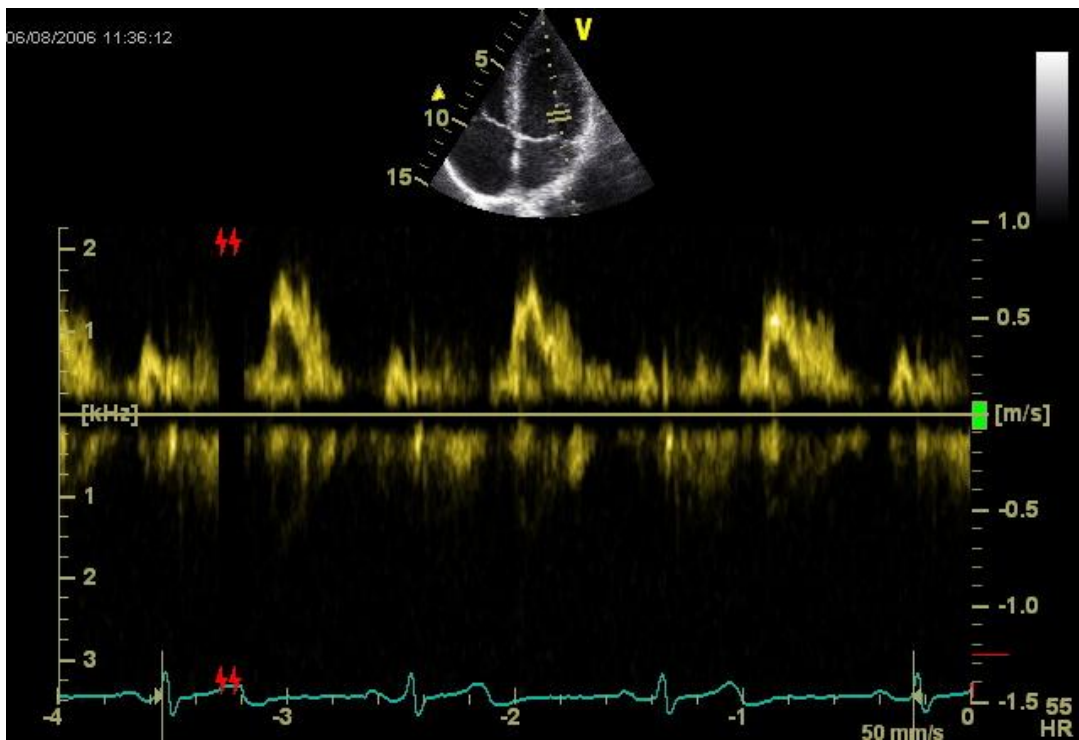


Abbildung 15: Darstellung von E/A transmitral



2.2.3 Laboruntersuchungen

Bei jedem Probanden wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten folgende Blutproben aus einer Kubitalevene abgenommen: ein Röhrchen für das Blutbild, zwei für klinische Chemie und weitere Tests (siehe Tabelle 2). Die Proben für die klinische Chemie standen zunächst 20 Minuten gekühlt und wurden danach 15 Minuten bei 3500 Umdrehungen zentrifugiert und in 5 Eppendorfgefäße pipetiert. Anschließend erfolgte das Einfrieren der Proben bei -80°C .

Keine der Proben zeigte Zeichen der Hämolyse.

Die Laborergebnisse der Messungen direkt nach dem Marathon und der Folgeuntersuchung wurden wegen Dehydratation zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Daten intra-individuell korrigiert [28].

2.2.3.1 Blutbild

Für die hämatologischen Parameter wurde ein EDTA-Röhrchen mit Blut gefüllt. Das Blutbild wurde im Labor der Charité Berlin Mitte standardisiert ausgewertet. Eine Übersicht der untersuchten Parameter zeigt Tabelle zwei.

2.2.3.2 Serum

Alle Parameter wurden bei der Screening-Untersuchung, direkt nach dem Marathon und zur Nachuntersuchung bestimmt.

Im Einzelnen wurden folgende Werte untersucht: zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte die Messung von Kreatinin, Gesamtprotein, Cystatin C und daraus abgeleitet die glomeruläre Filtrationsrate; die Elektrolyte Natrium und Kalium; als Parameter zur Bewertung der Leberfunktion dienten ALAT und Bilirubin.

Zusätzlich wurden die Blutglucosekonzentration, CrP, CK, sowie CK-MB, Haptoglobin und freies Hämoglobin ermittelt. Eine Übersicht wird in Tabelle zwei gezeigt.

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

Tabelle 2: Darstellung der untersuchten Blutwerte mit Angabe der Einheiten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

	Vor dem Lauf	direkt nach dem Lauf	eine Woche danach
Leukozyten [μl]	X	X	X
Erythrozyten [Mill./ μl]	X	X	X
Hämoglobin [g/dl]	X	X	X
Hämatokrit [%]	X	X	X
MCH [pg]	X	X	X
MCHC [g/dl]	X	X	X
MCV [fl]	X	X	X
RDW [%]	X	X	X
Thrombozyten [1000/ μl]	X	X	X
MPV [fl]	X	X	X
Natrium [mmol/l]	X	X	X
Kalium [mmol/l]	X	X	X
Creatinin [mg/dl]	X	X	X
Protein [g/l]	X	X	X
Bilirubin [mg/dl]	X	X	X
Glukose [mg/dl]	X	X	X
ALAT [U/l]	X	X	X
CK [U/l]	X	X	X
CK-MB [U/l]	X	X	X
Myoglobin [$\mu\text{g/l}$]	X	X	X
CrP [mg/l]	X	X	X
freies Hb [mg/dl]	X	X	X
Haptoglobin [mg/dl]	X	X	X
cTnT [pg/ml]	X	X	X
NT-proBNP [pg/ml]	X	X	X
Cystatin C [mg/l]	X	X	X
GFR [ml/min]	X	X	X

2.2.3.3 Troponin T

Als herzmuskelspezifischer Nachweis von Schädigungen des Myokards werden insbesondere in der Infarkt Diagnostik die kardialen Troponine I und T nachgewiesen.

Kardiales Troponin T wurde mittels Roche Elecsys 2010 bestimmt aus dem Serum. Dabei wurde ein Test vierter Generation angewendet (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Die niedrigste Bestimmungsgrenze (Lower Limit of Detection; LLD) liegt für diesen Test bei 10 pg/ml. Alle Werte unter der LLD wurden auf 5 pg/ml gesetzt.

2.2.3.4 NT-proBNP

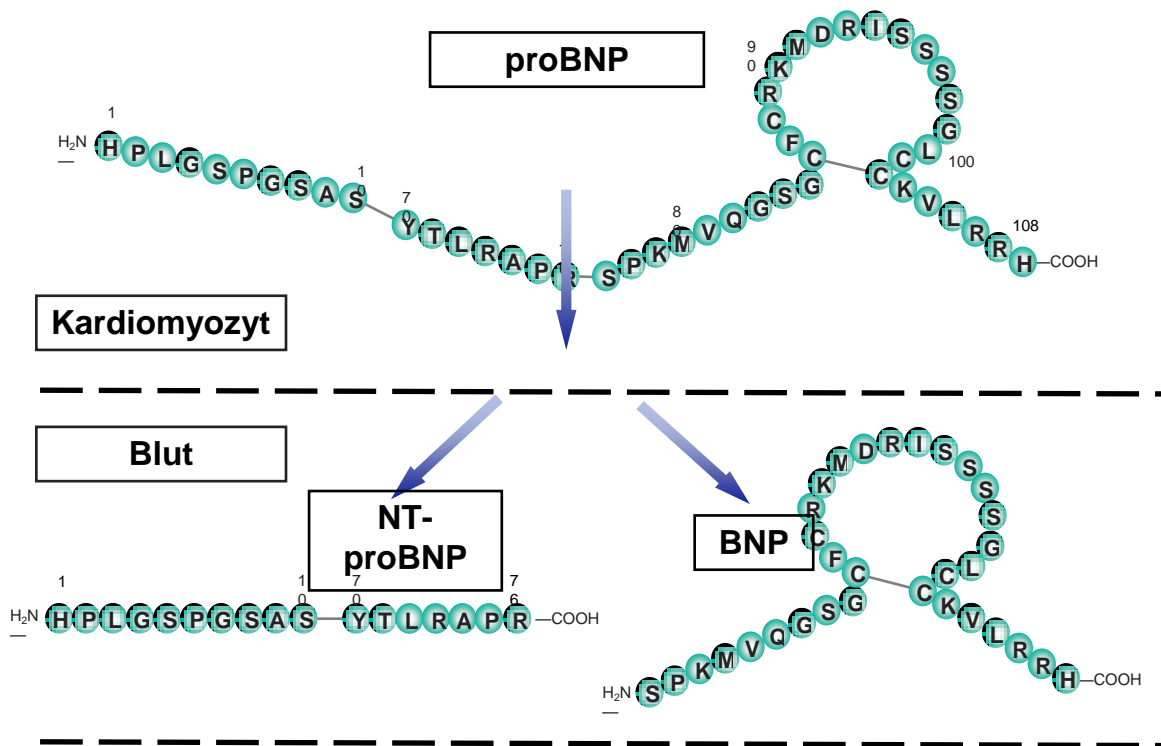
NT-proBNP, ein Peptid, ist vor allem aus der Diagnostik der Herzinsuffizienz bekannt.

Es wirkt peripher vasodilatatorisch und diuretisch durch Inhibierung der Reninfreisetzung und Reduktion der Aldosteronproduktion. Aus dem im Kardiomyozyten gebildeten Prohormon proBNP entstehen durch enzymatische Spaltung das aktive BNP und das inaktive N-terminale Fragment (NT-proBNP).

Eine schematische Darstellung der NT-proBNP Bildung und Freisetzung zeigt Abbildung 16.

NT-proBNP Messungen erfolgten mit Elecsys-2010 (Elycsys proBNP, Roche Diagnostics, Deutschland) aus dem Serum [28]. Es wurden altersentsprechende Grenzwerte nach Hess et al. festgelegt [28].

Abbildung 16: Enzymatische Spaltung des proBNPs



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

2.2.3.5 Cystatin C

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.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die Cystatin C Konzentration aus dem Serum bestimmt. Die Messung erfolgte durch einen Partikel beschleunigten nephelometric Immunassay (Dade Behring, Marburg, Deutschland). Die glomeruläre Filtration wurde durch Verwendung folgender Formel geschätzt: geschätzte GFR (ml/min) = $74,835 / \text{Cystatin C (mg/l)}^{1,333}$.

2.2.4 Statistische Analyse

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS für Windows (Version 13.0, Copyright © SPSS Inc. 1998-2001 und Equiv Test 2.0 (Copyright © Statistical Solutions Ltd.) durchgeführt.

Die Daten werden dargestellt als Durchschnittswert \pm Standardabweichung. Eine statistische Signifikanz liegt vor bei $p < 0.05$.

Zur Analyse der Messergebnisse wurden nicht parametrische statistische Tests verwendet. Dabei kam für zwei unabhängige Gruppen 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 wurden der Zusammenhang der Merkmale durch den χ^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).

Zur Überprüfung der Äquivalenz wichtiger klinischer Parameter wurden Untersuchungen entsprechend Wellek [83] angewendet, um folgende Hypothese zu testen: H_0 (nicht äquivalent): $\mu_T - \mu_R \leq -\varepsilon$ oder $\mu_T - \mu_R \geq \varepsilon$ gegen H_A (äquivalent): $-\varepsilon < \mu_T - \mu_R < \varepsilon$ (μ_T : Testgruppe, μ_R : Referenzgruppe, $\varepsilon > 0$). Bezüglich der medizinischen Betrachtungsweise, d. h. unter Berücksichtigung der Normwerte, wurde $\varepsilon = 20\% \mu_R$ als akzeptables Äquivalenzmaß festgelegt.

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 abhängige Variablen und den demographischen, den Blut- und Echokardiographischen Variablen als unabhängige Faktoren ausgeführt.

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

Der Body-Mass-Index wurde mit folgender Standardformel berechnet: Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Zentimetern zum Quadrat.

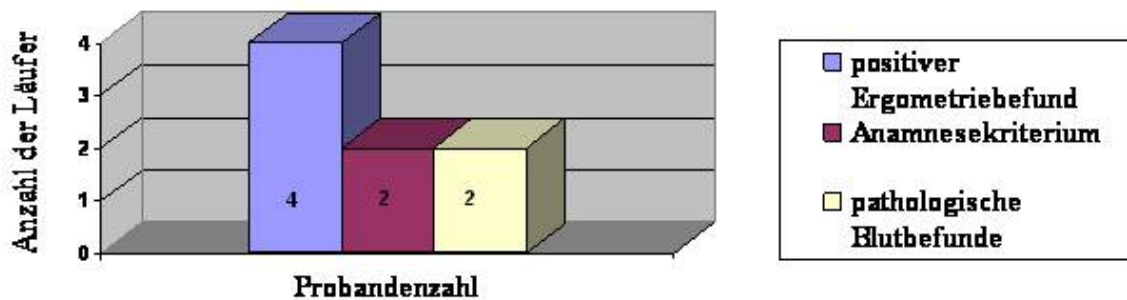
3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Zur Voruntersuchung wurden 86 Läufer eingeladen.

Nach den ersten Untersuchungen schieden vier Läufer wegen eines positiven Ergometriebefundes, zwei aus persönlichen Gründen, ein Proband wegen eines Hirninfarkts in der Anamnese, zwei Probanden mit einem TnT-Wert über der Normgrenze (LLD) und ein Teilnehmer wegen einer bisher nicht bekannten kontrollierbaren Hypertonie aus. Eine Übersicht zeigt Abbildung 17.

Abbildung 17: Ausschlussgründe nach der ersten Untersuchung



Die verbliebenen 78 Probanden konnten in die Studie eingeschlossen werden.

3.1.1 Basisdaten

Die Einschlussuntersuchung beinhaltete neben der Echokardiografie und Blutentnahme, das Messen des Blutdruckes und der Herzfrequenz, das Schreiben eines 12-Kanal EKGs und die Beantwortung eines Fragebogens. Tabelle drei zeigt die Ergebnisse der Voruntersuchungen. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt gesondert.

Tabelle 3: Untersuchungsergebnisse der Voruntersuchung

	Alle Läufer	Läufer im Alter von ≤ 59 Jahren (n=50)	Läufer im Alter von ≥ 60 Jahren (n=28)	P
Herzfrequenz [1/Minute]	61 \pm 9	61 \pm 9	61 \pm 8	0,658
Blutdruck in mmHg systolisch	127 \pm 13	125 \pm 10	132 \pm 81	0,024
diastolisch	81 \pm 13	81 \pm 7	81 \pm 10	0,812

Bei allen Probanden zeigte sich ein Sinusrhythmus mit einer niedrignormalen Frequenz. Es zeigten sich keine Herzrhythmusstörungen, keine Erregungsrückbildungsstörungen oder Zeichen der Links-bzw. Rechtsherzhypertrophie.

3.1.2 Ergebnisauswertung des Fragebogens

Alle Studienteilnehmer erhielten bei der ersten Untersuchung einen zweiseitigen Fragebogen, der im Anhang (6.3.4) zu finden ist. Daraus hervor gingen persönliche Angaben zu Geburtstag, Körpergröße und Gewicht, Aussage zu Vorerkrankungen, Operationen und Raucheranamnese. Des Weiteren wurden die Fragen nach wöchentlichem Training, Lauferfahrung und absolvierten Marathonläufen beantwortet.

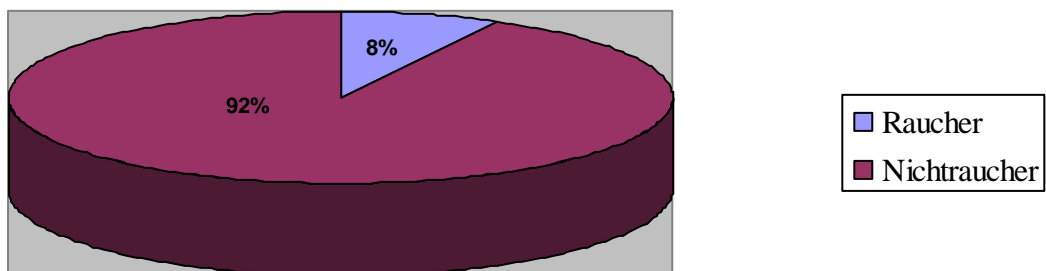
Die Ergebnisse der ausgewerteten Fragebögen sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 4: Ergebnisse des Fragebogens

	Alle Läufer	Läufer im Alter von ≤ 59 Jahren (n=50)	Läufer im Alter von ≥ 60 Jahren (n=28)	p
Alter in Jahren	53 \pm 14	46 \pm 12	63 \pm 3	< 0,001
BMI in kg/m ²	23 \pm 2	23 \pm 2	23 \pm 2	0,328
Wöchentliches Durchschnittstraining in Kilometern	56 \pm 22	53 \pm 22	62 \pm 20	0,116
Langdistanzläuferfahrung in Jahren	19 \pm 13	15 \pm 12	25 \pm 12	0,001
Absolvierte Marathonläufe	23 \pm 49	15 \pm 22	38 \pm 75	0,014

Insgesamt gaben sechs Läufer an, Zigaretten zu rauchen. Keiner dieser sechs Probanden gab eine Herz- oder Lungenerkrankungen in der Anamnese an. Somit waren die Einschlusskriterien erfüllt. Die prozentuale Verteilung der Raucher zeigt die Abbildung unten.

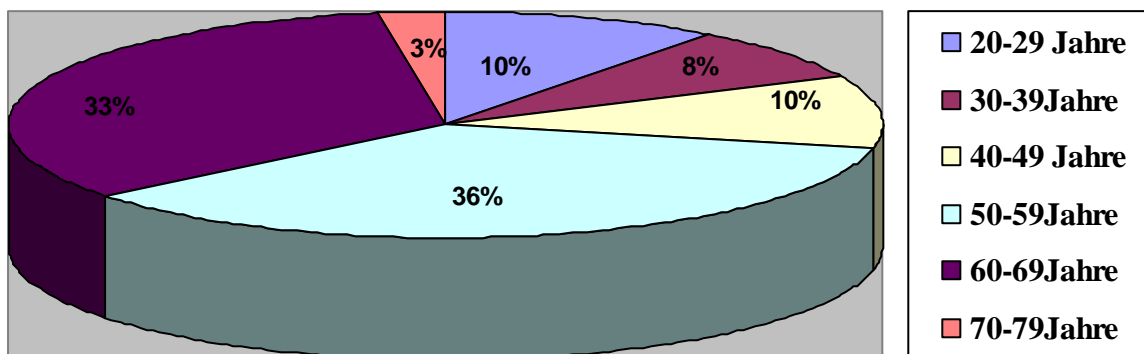
Abbildung 18: Verteilung der Nichtraucher/Raucher



Die an der Studie teilnehmenden Läufer waren im Alter von 22-72 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 53 ± 14 Jahren. 28 Probanden waren 60 oder älter als 60 Jahre, 50 Teilnehmer jünger als 60 Jahre.

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gemäß den Richtlinien der WHO erfolgte die Teilung der Probanden in ältere Läufer über 60 Jahre und in eine Kontrollgruppe von jüngeren Läufern im Alter unter 60 Jahren. Insgesamt nahmen 28 ältere Marathonläufer an der Studie teil: Durchschnittsalter in Jahren 63 ± 3 Jahre, wobei Probanden im Alter von 60-72 Jahren eingeschlossen waren. Die Kontrollgruppe der 50 jungen Läufer setzte sich folgendermaßen zusammen: Durchschnittsalter 46 ± 12 Jahre; der jüngste Teilnehmer war 22, der älteste 59 Jahre alt. In der folgenden Abbildung wird oben genannte Zusammensetzung grafisch verdeutlicht.

Abbildung 19: Darstellung der Alterszusammensetzung der Studienteilnehmer



3.1.3 Daten zum 33. *real*,-Berlin Marathon

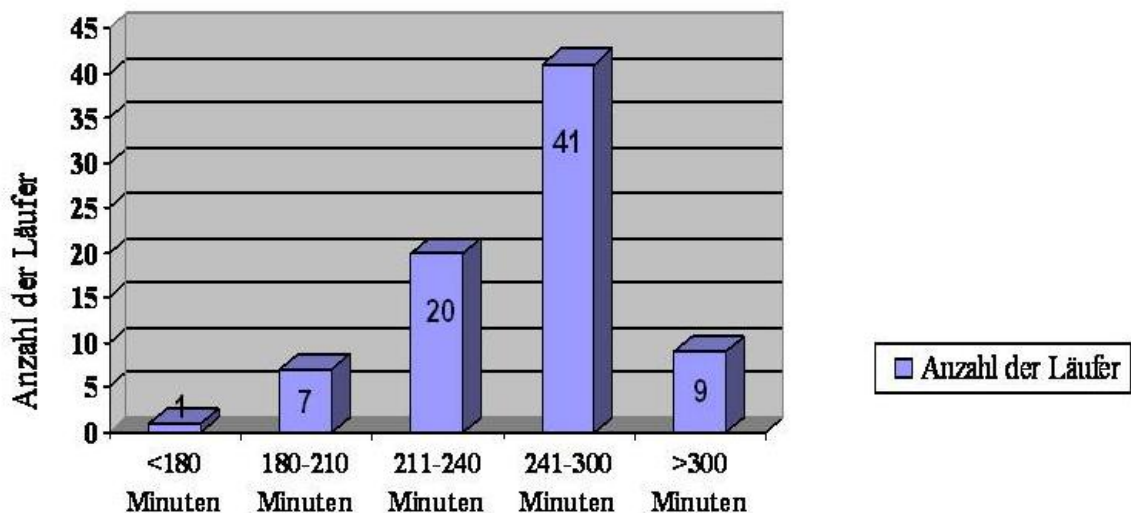
Alle Probanden erreichten das Zielzelt nach erfolgreicher Teilnahme am Marathon. Auch zur Nachuntersuchung erschienen alle Studienteilnehmer, so dass niemand im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen werden musste.

Der 33. *real*,-Berlin Marathon fand am 24.09.2006 im Zentrum Berlins statt. Startschuss war 9:00 Uhr morgens. Um 12 Uhr betrug die Temperatur 23,5 °C und die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 46 %.

Alle 78 Teilnehmer absolvierten erfolgreich ohne medizinisch relevante Probleme den Marathon am 24.9.2006 und erreichten im Zielbereich das Studienzelt.

Die Teilnehmer bestritten den Marathon mit einer Durchschnittszeit von $255,5 \pm 36,7$ Minuten. Die Untersuchungen direkt nach dem Lauf begannen innerhalb von 20 Minuten nach Zieleinlauf. Es traten keine kardiovaskulären und andere Erkrankungen während oder nach dem Lauf auf. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der gelaufenen Zeiten.

Abbildung 20: Verteilung der Marathonlaufzeit



Der schnellste Läufer erreichte das Ziel nach 179 Minuten. Die meisten Probanden (n=41) benötigten vier bis fünf Stunden zur Bewältigung der 41,195 Kilometer. Nur neun Studienteilnehmer waren länger als fünf Stunden unterwegs. Mit einer Zeit von 356 Minuten erreichte der letzte Proband das Zielzelt.

Nachfolgende Tabelle zeigt die statistische Auswertung der erzielten Laufergebnisse entsprechend der Altersgruppen.

Tabelle 5: statistische Auswertung der erzielten Laufzeiten 2006

	Alle Läufer	Läufer im Alter von ≤ 59 Jahren (n=50)	Läufer im Alter von ≥ 60 Jahren (n=28)	P
Marathonlaufzeiten 2006 in Minuten	256 \pm 37	247 \pm 34	270 \pm 37	0,038

3.2 Echokardiografische Parameter

Zu Beginn der Studie zeigten sich sowohl bei den älteren als auch jüngeren Probanden Normbefunde bei der echokardiografischen Untersuchung. Alle Läufer hatten eine niedrignormale Herzfrequenz (Tabelle vier) und eine regelrechte Herzaktion ohne morphologische Störungen. Die Größe der Herzkammern, die Pumpfunktion und die Klappenfunktion konnten in den drei aufgezeichneten Herzzyklen regelrecht dargestellt werden. Die Masse des linken Ventrikels war bei allen Studienteilnehmern normal wie tabellarisch unten dargestellt.

Tabelle 6: Masse des linken Ventrikels unterteilt in die spezifischen Gruppen

	Alle Läufer	Läufer im Alter von ≤ 59 Jahren (n=50)	Läufer im Alter von ≥ 60 Jahren (n=28)	p
Masse des linken Ventrikels [g/m ²]	112 \pm 21	109 \pm 22	117 \pm 17	0.103

3.2.1 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Alle Teilnehmer wiesen bei Ankunft im Studienzelt eine tachykarde Herzfrequenz auf:

Basisherzfrequenz: 61 \pm 9/min; direkt nach dem Lauf: 88 \pm 15/min, p < 0,001.

Unter diesen Bedingungen wurde die echokardiografische Untersuchung direkt nach dem Marathonlauf durchgeführt.

Sofort nach dem Lauf konnte ein signifikanter Anstieg der Verkürzungsfraction FS (fractional shortening) bei beiden Gruppen festgestellt werden: 39,9% \pm 7,6% im Vergleich zu 46,8% \pm 9,2%, p < 0,001. Ein altersabhängiger Unterschied des FS-Anstieges war nicht nachweisbar: p = 0,21.

Die mittels Gewebedoppler (TDI) ermittelten Parameter zeigten verschiedene Veränderungen der systolischen Herzfunktion. Während die maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten (velocities) anstiegen, kam es zu keiner Änderung des Strains im septal basalen Bereich und

nur einer milden Reduktion des Tissue Tracking, wobei diese Werte sich weiterhin im Normbereich bewegten. Die longitudinal gemessene 2D Strain ergab keine Signifikanz zur Basisuntersuchung.

3.2.2 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

Das Verhältnis E/A war zur Erstuntersuchung bei den älteren Probanden signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe: $1,5 \pm 0,6$ bei der Kontrollgruppe, $1,0 \pm 0,5$ bei den älteren Teilnehmern, $p=0,69$.

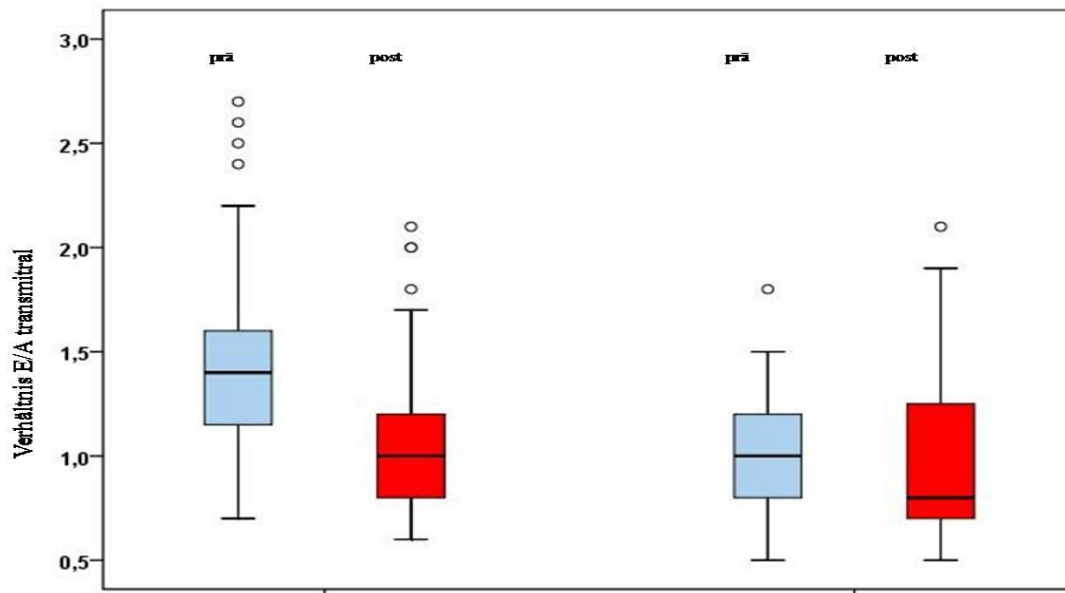
Während die systolische myokardiale Funktion kein Zeichen einer Funktionsstörung zeigte, veränderten sich die Parameter der diastolischen Funktion geringfügig. Der Marker für den enddiastolischen Druckanstieg des linken Vorhofes, das Verhältnis E/E', veränderte sich nicht im Vergleich zur Voruntersuchung: $p=0,16$. Die relativen Veränderungen von E/E' zeigten keine Altersabhängigkeit: Spearman's Korrelationskoeffizient $0,056$, $p=0,69$.

Es stellte sich eine signifikante Reduktion des transmitral gemessenen Verhältnisses E/A nach dem Rennen dar: $p=0,003$. Trotz der Abnahme bewegten sich die Werte in einem Bereich von $> 1,0$ bei beiden Gruppen, was Normalbefunden entspricht. Die beschriebenen Änderungen waren in beiden Gruppen gleich ($p=0,069$). Im Vergleich dazu bestand bei der Voruntersuchung ein signifikanter Unterschied von E/A zwischen den beiden Gruppen (vergleiche Tabelle 7).

Ein signifikanter Abfall wurde bei der Dezelerationszeit des transmitral gemessenen E und E' bei beiden Gruppen nach Absolvieren der Strecke gefunden. Für E galt: Baseline: 155 ± 33 ms, direkte Messung im Anschluss an den Lauf: 118 ± 43 ms, $p < 0,001$. Für E' wurden folgende Werte gemessen: Baseline: 10 ± 3 cm/s, nach dem Rennen: 8 ± 3 cm/s, $p < 0,001$.

Dieser Zusammenhang wird in nachfolgenden Boxplot Analysen gezeigt. Die blau markierten Zeichnungen stehen für die Basisbestimmungen; rot werden die Ergebnisse direkt nach dem Marathon dargestellt.

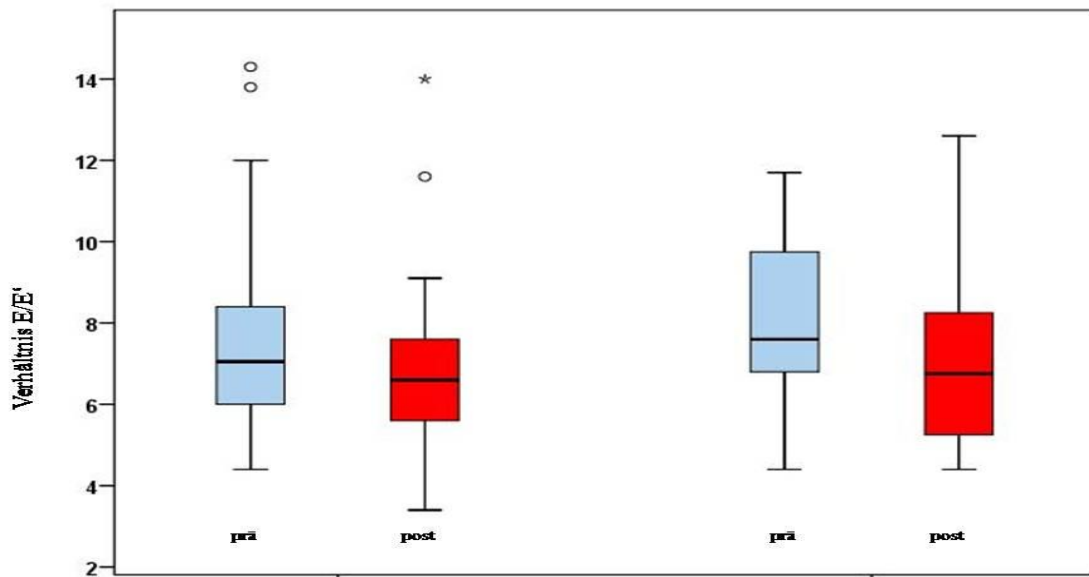
Abbildung 21: Verhältnis von E/A transmitral gemessen



Kontrollgruppe
p= 0,02

≥ 60 Jahre
keine Signifikanz

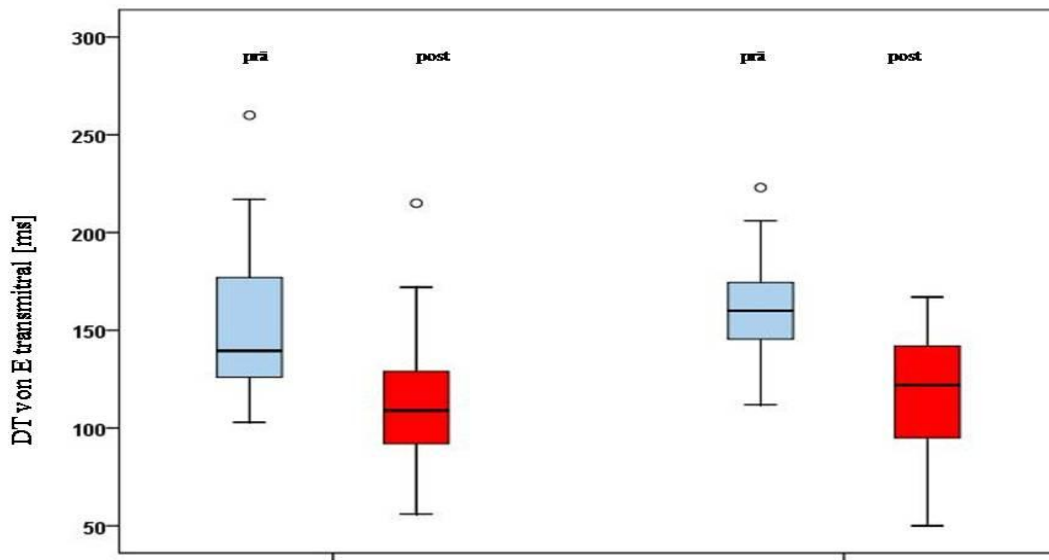
Abbildung 22: Verhältnis E/E'



Kontrollgruppe
p= keine Signifikanz

≥ 60 Jahre
keine Signifikanz

Abbildung 23: Dezelerationszeit des transmitral bestimmten E [ms]



Kontrollgruppe

$p < 0,001$

≥ 60 Jahre

$p < 0,001$

3.2.3 Rechtsventrikuläre Funktion

Die Funktion des rechten Herzens, die durch die Bestimmung von TAPSE ($p=0,27$) und die basal gemessenen Strain des rechten Ventrikels mittels Tissue Doppler ($p=0,60$) verdeutlicht wurden, wiesen ebenfalls keine Veränderung in der Untersuchung direkt nach dem Lauf auf.

Sofort nach dem Lauf zeigte sich eine Reduktion der RVEDD, gemessen in Millimetern: Baseline Parameter: $37,6 \pm 5,9$ mm, Messung nach dem Lauf: $35,9 \pm 4,6$ mm, $p=0,04$).

3.2.4 Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

Nach Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ließ sich kein signifikanter Einfluss zwischen demografischen, laborspezifischen oder echokardiografischen Parametern in Bezug auf die Erhöhung von NT-proBNP und TnT direkt nach dem Marathonlauf herstellen.

3.2.5 Ergebnisse der Voruntersuchungen im Vergleich zur Nachuntersuchung

Die globale Herzfunktion, die durch den Tei Index ($p=0,83$) ermittelt wurde, blieb nach dem Marathon unverändert.

Eine Gesamtübersicht über die Veränderungen der echokardiografischen Parameter mit Bezug auf die zwei Gruppen liefert Tabelle 7.

Tabelle 7: Veränderung der echokardiografischen Charakteristika vor und direkt nach dem Lauf aufgeschlüsselt in die zwei Gruppen

	Kontrollgruppe			≥ 60 Jahre			Ältere Läufer im Vergleich zur Kontrollgruppe	
	Baseline	nach dem Lauf	p	Baseline	nach dem Lauf	p		
FS [%]	39.2 ± 6.4	46.0 ± 8.8	<0.00 1	41.0 ± 9.5	48.4 ± 9.9	0.01	0.29	0.21
Tissue Tracking septal basal [mm]	13.7 ± 2.4	11.6 ± 3.1	<0.00 1	12.7 ± 2.5	11.6 ± 2.9	0.07	0.08	0.57
Longitud. 2D strain septal basal [%]	17.2±2.7	18.0 ± 3.1	0.14	17.1 ± 3.5	17.3 ± 3.2	0.51	0.61	0.22
Longitud. 2D strain lateral basal [%]	17.5±5.0	17.4 ± 4.7	0.86	18.4 ± 5.0	17.5 ± 5.66	0.41	0.26	0.70
Tei-index	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.93	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.85	0.94	0.90

E/A	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.5	0.02	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.5	0.38	<0.001	0.70
E/E'	7.4 ± 2.3	7.9 ± 1.9	0.15	7.1 ± 4.0	8.7 ± 3.1	0.09	0.14	0.11
E'[m/s]	0.11±0.0 3	0.09±0.03	0.02	0.08±0.02	0.07±0.0 2	0.78	0.004	0.004
A'[m/s]	0.07±0.0 2	0.08±0.02	0.50	0.09±0.01	0.10±0.0 2	0.03	0.002	0.009
Maximum systol. velocity septal basal S'[m/s]	0.06±0.0 1	0.07±0.02	0.51	0.07±0.02	0.07±0.0 1	0.62	0.25	0.38
DT [ms]	150 ± 36	114 ± 33	<0.00 1	162 ± 26	125 ± 57	<0.00 1	0.07	0.42
TAPSE [mm]	27.9 ± 4.1	27.2 ± 3.5	0.57	27.8 ± 4.5	27.0 ± 3.9	0.24	0.90	0.74
RVEDD [mm]	36.8± 4.8	35.8 ± 4.8	0.30	39.1 ± 5.9	36.2 ± 4.3	0.03	0.11	0.72
RV Strain basal [%]	28.0 ±8.9	23.1 ± 7.1	0.03	22.9 ± 5.9	22.0 ± 7.8	0.63	0.02	0.61
RV Strain mid [%]	33.4 ± 9.1	27.1 ± 9.9	0.004	29.4 ± 6.1	25.1. ± 8.3	0.06	0.08	0.42
RV Strain apical [%]	30.0 ± 9.6	22.8 ± 9.5	<0.00 1	29.8. ± 9.9	22.5 ± 7.6	0.006	0.98	0.86
Strain Rate RV basal [%]	2.0 ±1.1	2.0 ± 1.1	0.91	2.0 ± 0.9	2.0 ± 1.0	0.25	0.80	0.70

Die vorab beschriebenen subklinisch pathologischen Veränderungen direkt im Anschluss an den Marathonlauf wiesen ein hohes Maß an Regeneration in der Kontrolle zwei Wochen später auf. Die initial veränderten Parameter direkt nach dem Lauf zeigten eine komplette Regredienz.

Die Verkürzungszeit (FS) war komplett normalisiert, ebenso wie die systolische Flussgeschwindigkeit und der enddiastolische Druck im linken Vorhof.

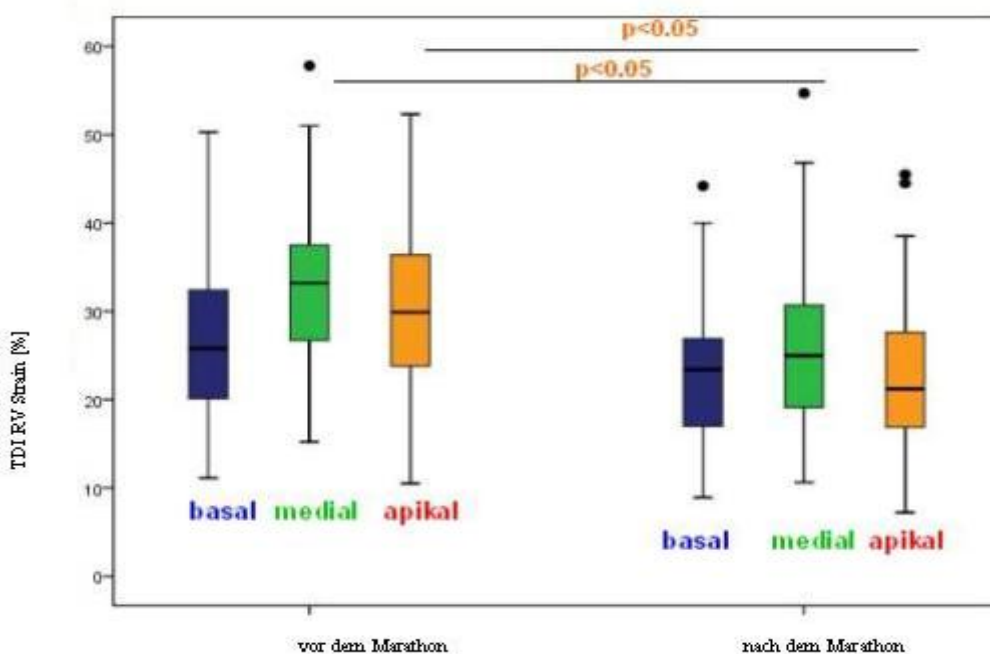
Das Verhältnis von E/A stieg wieder auf das Niveau der Einschlussuntersuchung an.

Die Dezelerationszeit lag bei der Nachuntersuchung ebenfalls wieder im Bereich der Ausgangswerte.

Die kurzzeitige diastolische Dysfunktion war vollständig rückläufig. Ein Unterschied zwischen den älteren Läufern und der Kontrollgruppe konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Veränderung des rechtsventrikulären Strain im Vergleich zur Voruntersuchung wird in folgender Boxplot-Darstellung verdeutlicht.

Abbildung 24: TDI-RV Strain [%] basal (blau), medial (grün), apikal (orange) vor und nach dem Marathonlauf, $p < 0,05$



3.3 Labor

3.3.1 Blutbild und Serum

Das Blutbild zeigte in der Einschlussuntersuchung bei allen Läufern Normalbefunde.

Die sofort nach dem Marathon entnommenen Blutproben zeigten bei allen Probanden als Zeichen der Dehydratation bedingt durch den langen Lauf einen signifikanten Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit.

Ebenso war ein Anstieg der Leukozyten und des CrPs auffällig bei allen Teilnehmern.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung stellten sich komplett regredient, d. h. im Bereich der Normalparameter, dar.

Es bestand kein Unterschied zwischen älteren Studienteilnehmern und Läufern der Kontrollgruppe.

Die untersuchten Parameter im Serum erbrachten zum ersten Untersuchungszeitpunkt Normbefunde.

Direkt nach dem Marathon stiegen insbesondere Natrium und Kalium als Zeichen der Dehydratation an.

Eine vollständige Normalisierung zeigte sich bereits im Rahmen der Untersuchung zwei Wochen nach dem Marathonlauf.

Auch bei den Blutwerten aus dem Serum gab es keine Differenzen zwischen älteren und jüngeren Probanden.

3.3.2 Troponin T und NT-proBNP

Troponin T war bei allen 78 Läufern zu Studienbeginn unter der Nachweisgrenze (LLD).

Nach dem erfolgreich absolvierten Lauf konnte bei 30 Probanden (entsprechend 38,5%) ein Anstieg des TnTs über die Nachweisgrenze verzeichnet werden. Bei fünf Teilnehmern stieg das TnT über 30 pg/ml. Eine Übersicht zeigt Tabelle acht.

Tabelle 8: Darstellung des TnT Anstieges nach dem Marathonlauf bezogen auf die Altersverteilung

	Kontrollgruppe			≥ 60 Jahre			Ältere Läufer im Vergleich zur Kontrollgruppe	
	Baseline	nach dem Lauf	p	Baseline	nach dem Lauf	p		
quantitativ cTnT [mg/l]	< LLD	0.005 ± 0.03	<0.001	< LLD	0.002± 0.01	<0.001	n.a.	0.17
qualitativ Anstieg cTnT [n]	0	22 (44%)	<0.001	0 (0%)	8 (28.6%)	<0.001	1.0	0.18

Zwischen den Läufern mit erhöhten TnT Werten nach Bewältigung der 42,195 km gab es keine Unterschiede bezüglich des wöchentlichen Trainings: keine Erhöhung: 55 ± 22 km; erhöhte Werte: 57 ± 23 km, p= 0,603). Auch bei den erzielten Zeiten gab es keine signifikante Differenz: keine Erhöhung 258 ± 39 Minuten; erhöhte Werte 252 ± 33 Minuten, p= 0,408.

Die TnT-Wert Steigerung zeigte sich eher bei den jüngeren Läufern: kein Anstieg: 56 ± 12 Jahre; TnT Anstieg: 48 ± 15 Jahre.

Es konnte kein Zusammenhang des Troponin T-Anstieges mit echokardiografischen Parameter zu den drei Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen werden.

In den Blutuntersuchungen der Voruntersuchung zeigte sich eine erhöhte NT-proBNP Konzentration bezogen auf die festgelegten Grenzwerte (cut-off point) nach Hess et al. [28] bei zwei Läufern (2,6%). Beide Probanden gehörten zu der Kontrollgruppe.

Direkt nach dem Lauf konnte in beiden Gruppen einen signifikanter Anstieg des NT-proBNP Wertes im Blut nachgewiesen werden. Eine Übersicht gibt nachfolgende Tabelle.

Tabelle 9: Darstellung des NT-proBNP Anstieges nach dem Marathonlauf bezogen auf die Altersverteilung

	Kontrollgruppe			≥ 60 Jahre			Ältere Läufer im Vergleich zur Kontrollgruppe	
	Baseline	nach dem Lauf	p	Baseline	nach dem Lauf	p		
quantitativ	38.3 ±	80.9 ±	< 0.001	84.3 ±	212.3±38	< 0.001	< 0.001	< 0.001
NT pro- BNP [pg/ml]	39.5	80.4		57.0	8.2	I		I
qualitativ	2 (4%)	16 (32%)	< 0.001	0 (0%)	8 (28.6%)	< 0.001	< 0.001	0.75
Anstieg NT pro- BNP [n]						I		

Direkt nach dem Marathonlauf zeigte sich bei 24 Teilnehmern eine NT-proBNP Erhöhung oberhalb des cut-off points. Es konnte keine Differenz zwischen wöchentlichem Training (NT-proBNP normal: 55 ± 21 km, erhöhter Wert: 57 ± 24 km, $p = 0,922$), gelaufene Zeit (normaler Wert: 255 ± 38 min, erhöhter Wert: 257 ± 34 min, $p= 0,787$) oder Alter (normales NT-proBNP: 53 ± 13 Jahre, erhöhtes NT-proBNP: 52 ± 15 Jahre, $p= 0,871$) eruiert werden. Auch eine Korrelation zu echokardiografischen Parametern zu den drei Untersuchungszeitpunkten konnte nicht nachgewiesen werden.

Beide Läufer mit zu Beginn bereits erhöhten NT-proBNP-Werten hatten einen Anstieg nach dem Marathonrennen.

Zum Zeitpunkt der Kontrolle zwei Wochen nach dem Lauf hatten sich die Werte bei 76 Studienteilnehmern (97,4%) normalisiert.

Eine Erhöhung sowohl des NT-proBNPs als auch des TnTs fand sich bei 42 Läufern (45,8%) nach Abschluss des Marathons. Eine Korrelation zwischen Anstieg des NT-proBNPs und des Troponin Ts fand sich nicht. Als Test wurde der Chi-Quadrat-Test gewählt: $p= 0,272$.

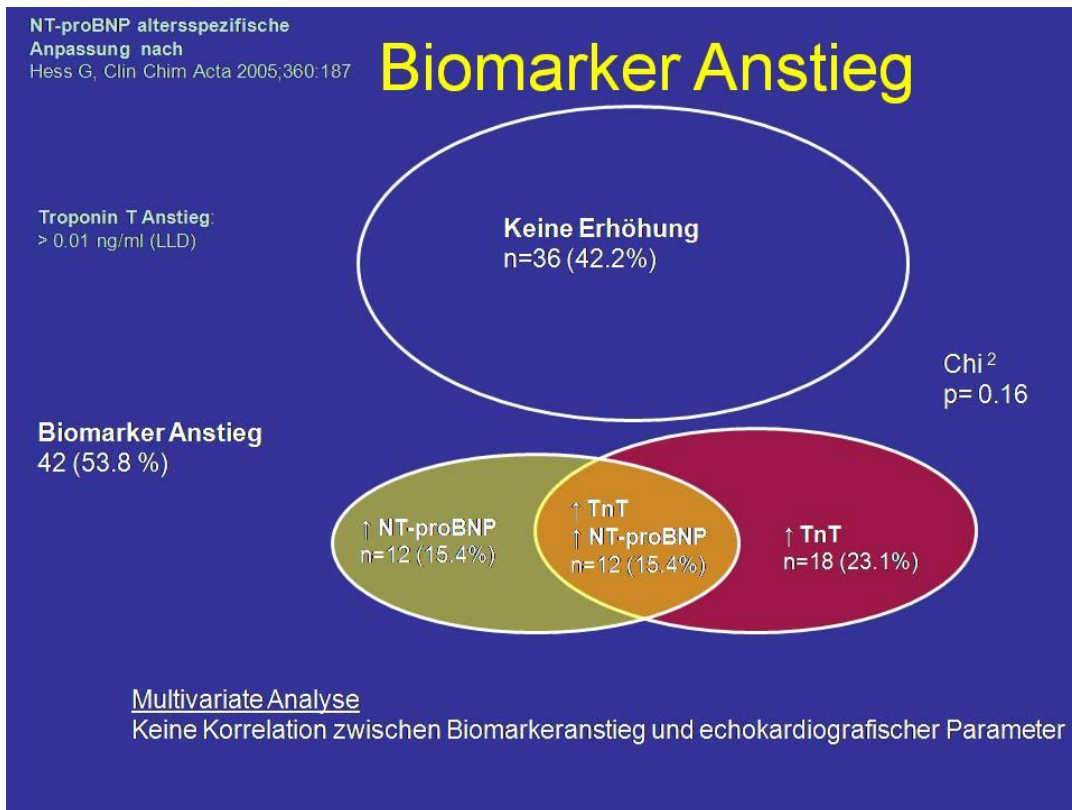
Es bestand ebenfalls keine altersabhängige Korrelation. Auch für diesen Zusammenhang wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt: ältere Probanden: $p= 0,112$, Kontrollgruppe: $p= 0,058$). Zur Verdeutlichung dient Tabelle zehn.

Tabelle 10: Erhöhung von TnT und NT-proBNP bezogen auf 78 Läufer

(Normal-NT-proBNP: < 97,5. Perzentile, Normal-TnT: <LLD Pearson χ^2
=0.163)

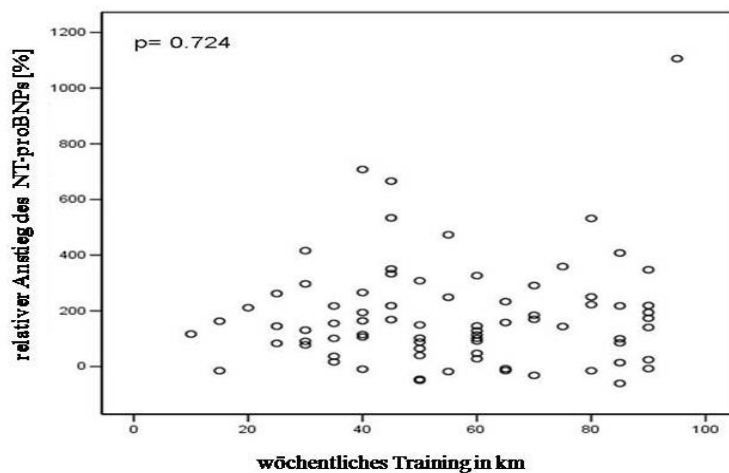
	Normal-TnT	erhöhtes TnT	gesamt
Normal-NT-proBNP	36 (46.2%)	18 (23.1%)	54 (69.2%)
erhöhtes NT-proBNP	12 (15.4%)	12 (15.4%)	24 (30.8%)
gesamt	48 (61.5%)	30 (38.5%)	78 (100%)

Abbildung 25: Darstellung Anstieg des TnT und BNP als Kreisdiagramm mit Schnittmenge



Nachfolgende Abbildung (24) beschreibt den Anstieg des NT-proBNPs in Bezug auf die wöchentliche gelaufenen Trainingskilometer. Eine Abhängigkeit des Biomarkers von den Trainingskilometern konnte nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 26: Darstellung der Veränderung des NT pro-BNPs bezogen auf die wöchentlichen Trainingskilometer



3.3.3 Renale Funktion

Zur Abschätzung der renalen Funktion wurde Cystatin C gemessen. Dabei sollte insbesondere eine Änderung der GFR untersucht werden.

Ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate konnte sowohl bei den älteren als auch der Kontrollgruppe bei den Messungen direkt nach dem Marathonlauf nachgewiesen werden. Hierbei gab es keinen Unterschied zwischen Läufern mit erhöhten Biomarkern und denen mit normwertigen TnT und NT-proBNP Werten.

Zur Nachuntersuchung war die geschätzte Filtrationsrate annähernd dem Ausgangswert zur Erstuntersuchung.

Die Verteilung des Abfalls der GFR wird in nachfolgender Übersicht dargestellt.

Tabelle 11: Veränderung der GFR bezogen auf die beiden Läufergruppen

	Kontrollgruppe			≥ 60 Jahre			Ältere Läufer im Vergleich zur Kontrollgruppe	
	Baseline	nach dem Lauf	p	Baseline	nach dem Lauf	p		
geschätzte GFR mittels Cystatin C [ml/min]	104.5 ± 17.2	81.7 ± 20.8	<0.00 <i>I</i>	104.0 ± 15.6	76.8 ± 16.0	<0.00 <i>I</i>	0.97	0.09

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Studiendesign

Soweit zum jetzigen Zeitpunkt bekannt, handelt es sich um eine der größten prospektiven Studie zur Untersuchung und Veränderung der myokardialen Funktion bei älteren Amateurläufern und einer Kontrollgruppe anhand von echokardiografischen und laborspezifischen Parametern. Im Gegensatz zu anderen Studien [15, 19, 22, 27, 29, 34, 36, 40, 53, 54, 85] war die Gesamtzahl der untersuchten Probanden mit 78 deutlich höher. Es gab nur einen zu absolvierenden festgelegten Marathonlauf, so dass gleiche klimatische Laufbedingungen herrschten. Dies hat den Vorteil der besseren Vergleichbarkeit im Gegensatz zur Untersuchung von Neilan et al. [53, 54], bei dem die Probanden unterschiedliche Marathonläufe bestritten und die Daten gepoolt wurden. Außerdem wurden im Gegensatz zu anderen Studien [34, 40, 53, 54] nur männliche Probanden zum Ausschluss der normalen geschlechtsspezifischen Unterschiede eingeschlossen. Damit ist es jedoch keine repräsentative Studie für alle Marathonläufe.

Bei einem ähnlich angelegten Forschungsprojekt beim Maastricht-Marathon [40] wurde auf echokardiografische Untersuchungen verzichtet, so dass eine Korrelation zum Biomarkeranstieg nicht hergestellt werden konnte.

4.1.2 Echokardiografie

Zur Identifikation möglicher pathologischer echokardiografischer Befunde wurden Untersuchungen gemäß der aktuellen Richtlinie für Echokardiografie durchgeführt[39]. Zudem kamen die sehr gut evaluierten Messungen mit Hilfe des Gewebedopplers und Speckle Tracking Analyse zum Einsatz. Es wurden ausschließlich Ultraschallgeräte einer Firma genutzt, um Fehler durch Verwendung mehrerer Modelle zu vermeiden. Um diese Voraussetzung zu erfüllen, wurden tragbare Echokardiografiegeräte im Studienzelt installiert.

Weitere Methoden wie die dreidimensionale Echokardiografie, magnetresonanztomografische Untersuchungen des Herzens oder invasive Volumendruckmessungen [6, 51] konnten aus logistischen Gründen nicht eingesetzt werden.

4.1.3 Labor

Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurden die gleichen Parameter untersucht. Die Bestimmungen erfolgten standardisiert in nur einem Labor, um Störfaktoren zu verringern.

Aus logistischen Gründen konnten die abgenommenen Blutproben direkt nach dem Marathon nicht sofort analysiert werden. Die Proben wurden gekühlt und schnellstmöglich analysiert. Dies könnte geringfügigen Einfluss auf die Blutuntersuchung gehabt haben.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Echokardiografische Parameter

Die myokardiale Funktion zeigt mit zunehmendem Alter eine physiologische Abnahme. Hierbei stehen die Parameter, die mit Hilfe des Gewebedopplers eruiert werden können und das transmitral gemessene Verhältnis E/A im Vordergrund. Dies wurde in früheren Studien bereits beschrieben [5, 25, 84].

Ziel der Studie war, mit Hilfe der Echokardiografie und Blutuntersuchungen herauszufinden, ob sich Marathonlaufen negativ auf die Herzfunktion bei älteren männlichen Läufern auswirkt. Andere Studien legten die Vermutung nahe, dass Rennen über 42,195 km subklinisch pathologische Änderungen der Herzfunktion verursachen [51, 53, 54]. Möhlenkamp et al. [51] führten jedoch lediglich computertomografische Untersuchungen zur Detektion von Koronarkalk, jedoch keine funktionellen und echokardiografischen Prüfungen durch. Neilan et al. untersuchten die Probanden nach unterschiedlichen Wettkämpfen, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

4.2.1.1 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Direkt nach dem Marathon fand sich ein Anstieg der systolischen linksventrikulären Parameter (Fractional Shortening, myokardiale Flussgeschwindigkeit) bedingt durch die physiologische Tachykardie. Unter diesen Bedingungen ist die Erhöhung der Kontraktilität des Herzens ein bekanntes Phänomen. Dies steht im Gegensatz zu der unveränderte systolischen Funktion nach dem Boston Marathon [53, 54]: Weder Parameter der systolischen Linksherzfunktion wie Fractional Shortening, systolische Flussgeschwindigkeiten,

longitudinal gemessener 2D Strain noch der Tei-Index als Marker der globalen myokardialen Funktion zeigten keine klinisch relevante Veränderungen. Weiterhin ist zu erwähnen, dass bei dieser Studie keine Nachuntersuchungen stattfanden.

Es fand sich keine altersspezifische Abnahme der myokardialen systolischen Funktion bei älteren Marathonläufern. Die Veränderung der Leistungsfähigkeit in höherem Alter scheint vielmehr vom muskuloskeletalen System sowie von der pulmonalen Funktion abzuhängen als primär ein Phänomen myokardialer Dysfunktion zu sein. Dieses Resultat basierend auf den Studiendaten des Berlin-Marathons 2006 stellt vorausgegangene Ergebnisse in Frage. Mögliche Erklärungen dafür wurden bereits beschrieben [50].

4.2.1.2 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

Nach dem *real*,-Berlin Marathon 2006 fanden sich vor allen Dingen signifikante Änderungen einiger Parameter der diastolischen Funktion. Es kam zu einem Abfall des Verhältnisses E/A. Auch die Dezelerationszeit, E', A' und A fielen direkt nach dem Wettkampf ab. Dennoch blieb das Verhältnis E/A im Normbereich sowohl bei den älteren Probanden als auch der jüngeren Kontrollgruppe. Wie bereits beschrieben ist dies als Folge der Dehydratation wahrscheinlich. Außerdem darf die Tachykardie nicht außer Acht gelassen werden, die ebenfalls entscheidenden Einfluss auf die diastolische Funktion hat. Auch Neilan et al. [53, 54] beschrieben dieses Ergebnis bei ihrer Marathonstudie. Allerdings wurde die Reduktion als primär diastolische Dysfunktion gewertet. Da Neilan et al. [53, 54] keine Nachuntersuchung durchführten, ist unklar, ob die beschriebenen Resultate zu einem späteren Zeitpunkt noch nachgewiesen worden wären.

Eine beim London-Marathon durchgeführte Studie [22] beschäftigte sich ebenfalls mit Veränderungen der diastolischen Funktion. Um die Abhängigkeit des Abfalls E/A von der Vorlast zu überprüfen, wurden direkt nach dem Lauf die Beine der Probanden angehoben. Es zeigte sich ein Anstieg von E und E/A. Jedoch kam es zu keiner Normalisierung des Verhältnisses E/A aufgrund des persistent erhöhten A. Die direkt nach dem Marathon konstante Erhöhung von A und A' lässt sich auf die Tachykardie zurückführen. Die Autoren der Studie schlussfolgerten außerdem, dass ein geringer Grad einer intrinsischen diastolischen Funktionsstörung eine Rolle spielen könnte.

Ein von dem Alter und der Herzfrequenz relativ unabhängiger Faktor ist die Dezelerationszeit. Diese zeigte bei den Messungen direkt nach dem Marathon bei beiden Probandengruppen einen signifikanten Abfall. Da sich die Werte bei der Nachuntersuchung komplett regeneriert hatten, ist von einer kurzzeitigen Veränderung der myokardialen diastolischen Funktion nach einem Marathonlauf auszugehen.

Da das Verhältnis E/E' relativ unabhängig von der Vorlast ist, ist es bei der Untersuchung direkt nach einem Marathonlauf zur Bestimmung der diastolischen Funktion dem Verhältnis E/A überlegen. Es konnten nach dem Berlin-Marathon 2006 keine Abweichungen von E/E' im Vergleich zur Einschlussuntersuchung beobachtet werden. Da es sich bei diesen Parametern wie beschrieben um stabilere Werte als E/A handelt und es zu keiner Änderung selbiger kam, unterstreicht, dass nach einem Marathonlauf keine relevante diastolische Dysfunktion auftritt.

Die Differenzierung der diastolischen Funktionsänderungen als Folge von Relaxation oder Compliance ist schwierig. Die Reduktion von E und E' ist Ausdruck einer eingeschränkten Relaxation. Der Abfall der Dezelerationszeit wiederum spiegelt die eingeschränkte Compliance wider. All diese Parameter sind nicht optimal geeignet zur Erkennung einer diastolischen Dysfunktion, da sie zumindest teilweise von der Herzfrequenz und der Vorlast abhängen. Auch das Verhältnis E/E' ist kritisch zu betrachten. Ein normales Verhältnis E/E' schließt einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) nicht aus, sondern zeigt möglicherweise nur eine frühe Diastole an.

4.2.1.3 Rechtsventrikuläre Funktion

Neilan et al. beschrieben Änderungen der Rechtsherzfunktion mit Anstieg des RVEDD und des pulmonalen arteriellen Druckes, sowie Reduktion der rechtsventrikulären Fläche. Diese Änderungen konnten nicht nachvollzogen werden. Es fanden sich keine Hinweise für eine myokardiale Dysfunktion des rechten Herzens.

Die signifikante Reduktion von RVEDD bei unverändertem TAPSE und rechtsventrikulärem Strain sofort nach dem Marathon beim *real*,-Berlin Marathon 2006 ist hauptsächlich mit der Reduktion der Vorlast zu erklären. Das unterschiedliche Verhalten des RVEDD direkt nach

den Marathonläufen unterscheidet sich durch gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme und entsprechend stärkerer Dehydratation beim Studienlauf 2006.

Auch die von Neilan et al. [53, 54] beschriebenen Veränderungen der pulmonalen arteriellen Druckverhältnisse konnten nicht festgestellt werden. Nur 20% der Läufer hatten überhaupt eine messbare trikuspidale Insuffizienz.

4.2.2 Limitationen

Einschränkungen bezüglich der Ergebnisse bestehen aufgrund der unterschiedlich gelaufenen Zeiten der einzelnen Probanden. So konnte die echokardiografische Untersuchung nicht zu gleichen Zeitpunkten gewährleistet werden. Dies ist allerdings durch unterschiedliches Leistungsvermögen der Probanden nicht anders durchführbar. Gleiches gilt für die Blutentnahme direkt nach dem Marathon.

Nach Auswertung aller Studiendaten und Prüfung möglicher Korrelationen zwischen echokardiografischen, blutspezifischen und trainingsbedingten Parametern konnte keine Schädigung des Herzens und seiner Funktion festgestellt werden.

Marathonlaufen bei gut trainierten Sportlern jeder Altersklasse wirkt sich nicht negativ auf die Links- beziehungsweise Rechtsherzfunktion aus. Veränderungen direkt nach dem Marathonlauf traten sowohl bei den älteren Probanden als auch bei der Kontrollgruppe der jüngeren Läufer auf und zeigten eine komplette Regeneration bei der Folgeuntersuchung nach zwei Wochen. Daher ist eine myokardialen Schädigung sehr unwahrscheinlich.

Wie in großen Studien gezeigt [9, 58, 68] wirkt das jahrelange Ausdauertraining vielmehr protektiv auf die Herzfunktion. Es ist erwiesen, dass Ausdauersportler im Vergleich zu Nichtsportlern im Durchschnitt länger leben und der Sport als Prävention für Herz-Kreislaufkrankungen wirkt [9, 44, 58, 59, 68, 78]. Zum einen ist das Risiko für das Auftreten potentieller herzscheidender Erkrankungen, wie z. B. Arteriosklerose, geringer, auf der anderen Seite mildert körperliche Fitness die Symptome und Verläufe von chronischen Erkrankungen. Gegensätzliche Studienergebnisse wie die von Möhlenkamp [51] stellten Theorien auf, dass Marathonläufer häufiger Koronarkalk aufwiesen und somit vermehrt an der koronaren Herzkrankheit zu erkranken scheinen. Die Probanden waren

jedoch zu 50% ehemalige Raucher, so dass ein kausaler Zusammenhang nicht sicher festzustellen ist.

Da jedoch frühe Stadien chronischer Erkrankungen (z.B. der koronaren Herzkrankheit) häufig asymptomatisch verlaufen, sollte vor Beginn einer großen körperlichen Belastung, wie es das Marathonlaufen und entsprechender Trainingsaufwand ist, ein medizinischer Check-up durchgeführt werden [51]. Das frühzeitige Erkennen und die entsprechende Behandlung kardialer, aber auch anderer Risikofaktoren (z.B. erhöhter Glukosespiegel im Blut) kann den plötzlichen Herztod während einer körperlichen Anstrengung verhindern. Bei potentiell gefährdeten Läufern muss dementsprechend die körperliche Belastung angepasst werden.

Es ist also davon auszugehen, dass Marathonlaufen keine relevante systolische Links- oder Rechtsherzdysfunktion bei gesunden Läufern hervorruft. Altersunabhängige Änderungen der diastolischen Funktion traten auf, standen jedoch in keinem Zusammenhang mit dem Anstieg der kardialen Biomarker. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich auf die Tachykardie und die Dehydratation direkt nach Absolvieren der 42,195 km zurückzuführen.

Kritisch zu erwähnen bleibt noch, dass ausschließlich Männer in die Studie eingeschlossen wurden, so dass unklar ist, ob die Ergebnisse generell auch auf Läuferinnen zutreffen.

Da sich nur gesunde Probanden meldeten und erfolgreich an der Studie teilnahmen, fehlt der Vergleich zu Sportlern mit Vorerkrankungen.

Auch Messungen des Körpergewichtes und des Blutdruckes nach dem Lauf hätten weiteren Aufschluss über die Herzleistung und Dehydratationzustand der Läufer geben können. Diese Untersuchungen waren jedoch aus logistischen Gründen nicht durchführbar. Ebenso musste auf computertomografische Bildgebung und Koronarangiografie verzichtet werden.

Die Intra- und Interobservervariabilität bei allen Messungen lag bei unter 10%. Die ermittelten Daten sind somit verwertbar.

4.2.3 Labor

Veränderungen von Blutwerten nach einer großen Belastung wie einem Marathonlauf sind bereits in einigen Studien beschrieben [28, 49, 73, 74].

Auffällig im Blutbild sind insbesondere der Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CrP. Auch Natrium und Kalium aus dem Serum steigen nach der Belastung an. Die renale Funktion, d. h. die glomeruläre Filtrationsrate, sinkt. Als Ursache für diese Phänomene ist die Dehydratation nach der großen körperlichen Anstrengung zu sehen. Von einer Dauerschädigung ist nicht auszugehen, da sich alle Werte innerhalb kürzester Zeit vollständig regenerierten.

Besondere Beachtung findet der Anstieg der Biomarker Troponin T und NT-proBNP in der Literatur [19, 51, 53, 54, 66, 69-71]. Der Anstieg von TnT bewegt sich bei einem Level von 0-78% der Athleten nach einer großen Belastung. Diese Ergebnisse konnten bestätigt werden. Bei den älteren Läufern hatten 28,6 % einen Anstieg des Troponin Ts, bei der Kontrollgruppe waren es 44%. Hess et al. führten Untersuchungen an Blutspendern durch und stellten fest, dass NT-proBNP bei älteren Probanden physiologisch höher ist im Vergleich zu jüngeren Blutspendern [28]. Dieser Faktor wurde, im Gegensatz zur Boston Studie [53, 54], bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt unter Verwendung altersentsprechender Cut-off Punkte. Unter Einbeziehung dieses Aspektes zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter, gelaufener Marathonzeit, renaler Funktion, den beschriebenen echokardiografischen Parametern und dem Anstieg des NT-proBNPs. Damit konnte vorbeschriebene Korrelationen zwischen Trainingslevel und Biomarkerveränderungen nicht nachvollzogen werden [53, 54]. Eine mögliche Erklärung dafür könnten die oben beschriebenen unterschiedlichen Referenzwerte sein. Die Erhöhung der Biomarker zeigte sich zeitlich begrenzt. Bei der Kontrolluntersuchung zwei Wochen nach dem Marathon waren alle Werte auf das Niveau des Ausgangswertes gesunken. Scharhag et al. beschrieben sogar eine komplette Regeneration bereits 24-48h nach einer Ausdauerbelastung [69-71]. Damit scheint die These, es würde sich bei dem Biomarkanstieg um ein Zeichen myokardialer Schädigung handeln, eher unwahrscheinlich. Der Mechanismus der Veränderung der Biomarker nach einem Marathonlauf ist bisher unklar. Die Erhöhung des TnTs könnte durch ein Leck im Cytosol, verursacht durch erhöhte Membranpermeabilität oder durch Zerstörung des kontraktilen Apparats mit vermehrter TnT-Ausschüttung, hervorgerufen werden. Es gibt

Hinweise auf eine gesteigerte Permeabilität der Membran eines Kardiomyozyten mit Austritt von Troponin [73, 74].

Es ist unwahrscheinlich, dass sich in der Erhöhung von Troponin T und NT-proBNP eine myokardiale Schädigung widerspiegelt. Ältere Läufer wären sonst nicht in der Lage, über einen langen Zeitraum (>25 Jahre) jährlich mindestens einen Marathonlauf erfolgreich zu absolvieren (durchschnittlich 38 erfolgreiche Wettkämpfe pro Jahr). Nichtsdestotrotz ist die Frage der Mechanismen weitestgehend ungeklärt und bedarf weiterer Forschung.

Zu beachten ist, dass die Blutentnahme direkt nach dem Marathon nicht zu identischen Zeitpunkten durchgeführt werden konnte. Dies ist aufgrund der individuell erzielten Laufzeiten nicht möglich.

Des Weiteren besteht keine Möglichkeit bei den verwendeten Biomarkern zwischen erhöhter Membranpermeabilität und myokardialer Ischämie eine Differenzierung zu treffen.

Zusammenfassend lässt sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Anstieg und der echokardiografischen Parameter finden. Somit konnte die Arbeitshypothese bestätigt werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahren ist eine Zunahme der Teilnehmerzahlen bei Marathonwettkämpfen zu verzeichnen. Insbesondere die Anzahl älterer männlicher Läufer scheint zu steigen. Es wurden einige Studien mit älteren Probanden durchgeführt, die Hinweise auf myokardiale Dysfunktion und Untergang von Herzmuskelgewebe gaben. Um diesen Fakt genauer zu überprüfen, wurde eine Studie mit älteren Marathonläufern und jüngeren Probanden als Kontrollgruppe durchgeführt. Ziel war es Faktoren zu finden, die potentiell verantwortlich für die myokardiale Schädigung sein könnten. Hierbei wurden echokardiografische und laborspezifische Untersuchungen durchgeführt.

Die Gruppe der älteren Teilnehmer (≥ 60 -72 Jahre) hatte eine Anzahl von 28, die der Kontrollgruppe (22-59 Jahre) 50. Die Amateurläufer wurden echokardiografiert (einschließlich Gewebedoppler und 2D-Strain Analysen) und Bluttestungen unterzogen (mit Kontrolle von Biomarkern Troponin T und NT-proBNP). Die Untersuchungen fanden vor, direkt nach dem Marathonlauf und zwei Wochen nach dem Rennen statt.

Direkt nach dem Marathonlauf konnte kein Zeichen einer systolischen Funktionsstörung gefunden werden. Die diastolische Herzfunktion, beschrieben durch das Verhältnis E/E' sank ebenso wie die Dezelerationszeit signifikant nach dem Lauf bei beiden Gruppen. Eine Veränderung der Rechtsherzfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Über die Hälfte aller Teilnehmer (53,8%) hatten erhöhte TnT und/oder erhöhte NT-proBNP-Werte im Anschluss an den Marathonlauf. Eine Korrelation zwischen dem Anstieg von NT-proBNP und Erhöhung des TnTs konnte nicht gefunden werden. Ebenso bestand kein Zusammenhang zwischen Anstieg der Biomarker, den echokardiografischen Parametern der systolischen und diastolischen Links- sowie der Rechtsherzfunktion, dem Alter, dem wöchentlichen Trainingsumfang, der gelaufenen Zeit oder der renalen Funktion. Alle im Vergleich zur Basisuntersuchung veränderten Parameter direkt nach dem Marathonlauf hatten sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwei Wochen im Anschluss an den Wettkampf vollständig regeneriert. Es wurden keinerlei myokardiale Schäden gefunden. Auch die erhöhten Biomarker bewegten sich wieder im Bereich der Ausgangswerte der Voruntersuchung. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend fanden sich keine Hinweise für eine systolische Funktionsstörung des Herzens nach einem Marathonlauf bei älteren Läufern. Die kurzzeitige diastolische Dysfunktion direkt nach dem Rennen zeigte sich in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine Korrelation zu dem Anstieg der Biomarker bestand nicht. Alle Parameter wiesen ein hohes Regenerationsmaß auf und waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Bereich der Normalwerte. Daraus ergibt sich, dass die Belastung des Herzens durch einen Marathonlauf bei gesunden älteren Läufern keine myokardiale Dauerschädigung hervorruft.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht der Untersuchungen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten vor, direkt nach und zwei Wochen nach dem Marathonlauf	S. 14
Tabelle 2	Darstellung der untersuchten Blutwerte mit Angabe der Einheiten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten	S. 28
Tabelle 3	Untersuchungsergebnisse der Voruntersuchung	S. 34
Tabelle 4	Ergebnisse des Fragebogens	S. 35
Tabelle 5	statistische Auswertung der erzielten Laufzeiten 2006	S. 38
Tabelle 6	Masse des linken Ventrikels unterteilt in die spezifischen Gruppen	S. 39
Tabelle 7	Veränderung der echokardiografischen Charakteristika vor und direkt nach dem Lauf aufgeschlüsselt in die zwei Gruppen	S. 43
Tabelle 8	Darstellung des TnT Anstieges nach dem Marathonlauf bezogen auf die Altersverteilung	S. 47
Tabelle 9	Darstellung des NT-proBNP Anstieges nach dem Marathonlauf bezogen auf die Altersverteilung	S. 48
Tabelle 10	Erhöhung von TnT und NT-proBNP bezogen auf 78 Läufer (Normal-NT-proBNP: <97,5 Perzentile, Normal-TnT: <LLD Pearson $\chi^2=0,163$)	S. 49
Tabelle 11	Veränderung der GFR bezogen auf die beiden Läufergruppen	S. 51

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Tei-Index Darstellung mittels TDI	S. 16
Abbildung 2	2D Strain longitudinal	S. 17
Abbildung 3	Darstellung von E und A	S. 19
Abbildung 4	diastolische linksventrikuläre Strain rate longitudinal	S. 20
Abbildung 5	parasternal lange Achse	S. 21
Abbildung 6	parasternal lange Achse mit TDI	S. 22
Abbildung 7	parasternal lange Achse M-Mode	S. 22
Abbildung 8	parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln	S. 23
Abbildung 9	parasternal kurze Achse mit TDI	S. 23
Abbildung 10	apikaler Vierkammerblick	S. 24
Abbildung 11	apikaler Vierkammerblick mit TDI	S. 24
Abbildung 12	TDI-Darstellung des rechten Herzens im apikalen Vierkammerblick, Q-Analyse basal RV	S. 25
Abbildung 13	Quantitative-Analyse Farb-TDI septal basal	S. 25
Abbildung 14	TDI basal	S. 26
Abbildung 15	Darstellung von E/A transmitral	S. 26
Abbildung 16	Enzymatische Spaltung des pro-BNPs	S. 30

Abbildung 17	Ausschlussgründe nach der Baseline Untersuchung	S. 33
Abbildung 18	Verteilung der Nichtraucher/Raucher	S. 35
Abbildung 19	Darstellung der Alterszusammensetzung der Studienteilnehmer	S. 36
Abbildung 20	Verteilung der Marathonlaufzeit	S. 37
Abbildung 21	Verhältnis E/A transmitral gemessen	S. 41
Abbildung 22	Verhältnis E/E'	S. 41
Abbildung 23	Dezelerationszeit des transmitral bestimmten E [ms]	S. 42
Abbildung 24	TDI-RV Strain [%] basal (blau), medial (grün), apikal (orange) vor und nach dem Marathonlauf, $p < 0,05$	S. 45
Abbildung 25	Darstellung Anstieg des TnT und BNP als Kreisdiagramm mit Schnittmenge	S. 50
Abbildung 26	Darstellung der Veränderung des NT pro-BNPs bezogen auf die wöchentlichen Trainingskilometer	S. 50

6.3 Protokolle

6.3.1 Ethikantrag Antragsnummer: EA 1/085/06

Antrag auf Genehmigung durch die Ethikkommission

Titel der Studie: Veränderung der myokardialen Funktion während des Marathonlaufs bei älteren Läufern: Echokardiografische Studie beim 33. *real*,-Berlin-Marathon 2006 am 24. September 2006

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei finden Sie die überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls, der Probandenaufklärung und –einwilligung. Die Änderungen ergaben sich aus der Sitzung der Ethikkommission vom 1.6.2006.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Ihr

PD Dr. A.C. Borges

Dr. Fabian Knebel

6.3.2 Probandenaufklärung

Probandeninformation und –aufklärung

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

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

Titel der Studie:

Veränderung der Herzfunktion während des Marathonlaufs bei älteren Läufern:
Echokardiografische Studie beim 33. *real*,-Berlin-Marathon 2006 am 24. September 2006

Version: 18.6.2006

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, der Studienkoordinator ist Dr. Fabian Knebel Das wissenschaftliche Team umfasst Solveig Grubitz, Dr. Sabrina Schroeckh, Prof. Dr. Ingolf Schimke, Dr. Stephan Eddicks, Dr. Mark Beling,

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 Läufer, die an einem Marathonlauf teilnehmen. Bisher konzentrierten sich die publizierten wissenschaftlichen Untersuchungen zur Herzfunktion vor und nach einem

Marathonlauf auf die jüngeren Läufer. Diese Studie soll die älteren Läufer (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 Läufern zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzfunktion kommt. Diese Veränderungen normalisierten sich nach einigen Stunden/ Tagen wieder. Die Studien wurden jedoch bislang nur an Profi/Spitzenläufern und jungen Amateurläufern durchgeführt, nicht jedoch an älteren Läufern, bei denen möglicherweise länger anhaltende oder stärker ausgeprägte Veränderungen am Herzen zu beobachten sind. Diese Fragestellung ist auch unter Sicherheitsaspekten für ältere Läufer relevant.

Gegenstand der Studie und ihre Ziele:

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

Inwiefern sind bei älteren Läufern (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 Läufer im Alter von über 50 Jahren männlichen Geschlechts teilnehmen, die sich für den 33. real,-Berlin-Marathon 2006 der SCC- Running Events GmbH angemeldet haben und diesen erfolgreich absolvieren. Die Läufer sollten möglichst im Raum Berlin-Brandenburg wohnen, da sie ca. eine Woche nach dem Marathon zur Nachuntersuchung in die Charité bestellt werden. Sollten Probanden 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 männliche Läufer.

Studiendesign:

Beim 33. real,-Berlin-Marathon 2006 sollen mindestens 50 Läufer im Alter von über 50 Jahren mittels Herzultraschall untersucht werden. Es werden insgesamt drei Untersuchungen pro Läufer vorgenommen (siehe Tabelle 1). Eine vor dem Lauf auf der Marathonmesse

(Berlin Vital vom 21.-23. September 2006), eine direkt nach dem Marathonlauf im Zielbereich und eine Woche darauf in der Charité Campus Mitte. Die Termine dafür werden im Vorfeld mit den Probanden vereinbart, so dass keine weiteren Wartezeiten und Unannehmlichkeiten für die Läufer entstehen. Des Weiteren erfolgen insgesamt drei Blutentnahmen, bei denen Marker der Herzschädigung gemessen werden. Nach Möglichkeit sollte im Vorfeld des Marathonlaufs ein Belastungs-EKG (Ergometrie) durchgeführt werden.

Tabelle 1:

	Vor dem Lauf	Direkt nach dem Lauf	Ca. 1 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.

Der Teilnehmer 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 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) oder die wissenschaftliche Mitarbeiterin Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh (Telefon: 450-513039 oder e-mail: 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 Studienteilnehmer 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
(Tel: 030-450-513039 oder e-mail: echo.studie@charite.de).

6.3.3 Einverständniserklärung

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR STUDIE:

„ Veränderung der myokardialen Funktion während eines Marathonlaufs bei älteren Läufern: Echokardiografische Studie beim 33.*real.*- Berlin Marathon 2006“

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 Läufern“, 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

6.3.4 Baseline Fragebogen



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:.....

1. 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 33. *real.-Berlin Marathon 2006 an?*.....
- 2.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?.....

3. Besteht bei Ihnen eine **Grunderkrankung / chronische Erkrankung**?

wenn ja, welche, seit wann, bisherige Behandlung?

Ja ___ Nein ___

.....

4. **Nikotin**

wenn ja, Art, Menge, seit wann?.....

Ja ___ Nein ___

.....

5. **Alkohol**

wenn ja, Art, Menge, seit wann?.....

Ja ___ Nein ___

.....

6. 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

7. Nehmen Sie regelmäßig **Medikamente** ein?

wenn ja, welche?.....

Ja ___ Nein ___

.....

8. Bestehen bei Ihnen **Allergien bzw. Unverträglichkeiten**?

wenn ja, welche?.....

Ja ___ Nein ___

.....

9. Bestehen zur Zeit **aktuelle Beschwerden**?

wenn ja, welche, seit wann und bisherige Behandlung?.....

Ja ___ Nein ___

.....

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 ___	Nein ___
Diabetes mellitus	Ja ___	Nein ___
Fettstoffwechselstörung	Ja ___	Nein ___
Herzinfarkt	Ja ___	Nein ___
Schlaganfall	Ja ___	Nein ___
Krebserkrankungen	Ja ___	Nein ___
Rheuma/Gicht	Ja ___	Nein ___

Sonstige.....

14. Welchen **Beruf** haben Sie erlernt oder üben Sie aus?.....

6.3.5 Auswertungsbogen Echokardiografie

Marathon-Studie

HF	Name	
	Datum	
	Auswerter	
	prä, post, FU?	
	MOD	
	U-Nummer	

2D Echo und m-mode (M-MODE):

FS [%]	
LV-Masse d [g]	

Tissue Doppler linker Ventrikel (gelbe Kurve TVI)

pw (Septole)	E' (m/s)		Farbe
	A' (m/s)		
	S' (m/s)		

A4CH-TVl

	septal	lateral
E' (m/s)		
A' (m/s)		
S' (m/s)		

	velocity (m/s)	strain (%)	strain rate (/s)	Tracking (mm)
septal				
basal	s.o.			
lateral				
basal				

LV-Myocardial Performance Index ((B-A)/A)=Tei-Index
aus pw-TVl

A		ms
B		ms

Transmitraler Fluß (PW-transmitral)

E	
A	
DT	
E/E'	wird berechnet

Tissue Doppler rechter Ventrikel (RV-TVl)

	velocity (m/s)	strain (%)	strain rate (/s)	tracking (mm)
Er' (m/s)				
Ar' (m/s)				
Sr' (m/s)				

Tei-Index RV
aus TVl-Farbe
offline

A		A4CH, M-mode TK, Distanz	
B			TAPSE (mm)
			RVEF Simpson (%)
			RVSD (TK Ebene) (mm)
		RVDD (mm)	

2D-Strain

LV-longitudinal (A4CH nativ)

	strain (SL)	strain rate (SrL)
septal-basal		
septal-medial		
lateral-medial		
lateral-basal		

LV-radial, zirkumferentiell (SAX-PM)

	radial		zirkumferentiell	
	Strain (Sr)	Strain rate (SrR)	Strain (Sc)	Strain rate (SrC)
ant-sept				
Ant				

Lat
Post
Inf
Sept

Twist

RotRate (°/s)
Rot (°)

Mittelwert Kommentar:
Mittelwert

6.4 Literaturverzeichnis

- 1 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.
- 2 Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, Duncan CN, Olson DP, Salerno AE, Newburger JW, Greenes DS. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14; 352(15): 1550-6.
- 3 Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl 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.
- 4 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.
- 5 Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70(4):508-515.
- 6 Bleeker GB, Steendijk P, Holman E, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, Schalij MJ, van der Wall EE, Nihoyannopoulos P, Bax JJ. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 2006; 92(Suppl 1):i19-i26.
- 7 Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1888-1895.

- 8 Burns AT, Connelly KA, La Gerche A, Mooney DJ, Chan J, MacIsaac AI, Prior DL. Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiography*. 2007; 24(7):697-701.
- 9 Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Fries JF. Reduced disability and mortality among aging runners: a 21-year longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2008 ;168(15): 1638-1646.
- 10 Christ M, Mueller C. Bestimmung natriuretischer Peptide bei Atemnot. *Deutsches Ärzteblatt* Heft 6, 08. Februar 2008: 95-100.
- 11 Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young athletes. *The Lancet* 2005, Volume 366: 47-48.
- 12 Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program. *JAMA* 2006; 296(13): 1593-1601.
- 13 Corrado D, Migliore F, Bevilacqua M, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in athletes: can it be prevented by screening? *Herz*. 2009 Jun; 34(4): 259-66.
- 14 Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhess L, Biffi A, Borjesson M, Panhuyzen-Goedkoop N, Deligiannis A, Solberg E, Dugmore D, Mellwig KP, Assanelli D, Delise P, van-Buuren F, Anastasakis A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Fagard R, Priori SG, Basso C, Arbustini E, Blomstrom-Lundqvist C, McKenna WJ, Thiene G. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J* 2005; 26(5): 516-524.
- 15 Date H, Imamura T, Onitsuka H, Maeno M, Wantanabe R, Nishihira K, Matsuo T, Eto T. Differential Increase in Natriuretic Peptides in Elite Dynamic and Static Athletes. *Circ J* 2003; 67: 691-696.

- 16 Devereux R, Alonso D, Lutas E, Gottlieb G, Campo E, Sachs I, Reichek N: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986, 57:450-458.
- 17 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.
- 18 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
- 19 George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E, et al. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol* 2005; 569 (Pt 1):305-313.
- 20 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.
- 21 Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000 Feb 17; 342(7):454-60.
- 22 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.
- 23 Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2421-3.

- 24 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.
- 25 Henein M, Lindqvist P, Francis D, Mörner S, Waldenström A, Kazzam E. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: a cross-sectional study of healthy hearts (the Umeå General Population Heart Study). *Eur Heart J* 2002;23(2):162-171.
- 26 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.
- 27 Herrmann M, Scharhag J, Miclea M. Post-Race Kinetics of Cardiac Troponin T and I and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Marathon Runners. *Clin Chem* 2003; 49 (5): 831-834
- 28 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.
- 29 Hessel E, Haberland A, Müller M, Lerche D, Schimke I. Oxygen radical generation of neutrophils: a reason for oxidative stress during marathon running? *Clin Chem Acta* 2000; 298(1-2):145-156.
- 30 Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, Meyer TE, Tighe DA. Direct Ultrasound Measurement of Longitudinal, Circumferential and Radial Stain Using 2-Dimensional Strain Imaging in Normal Adults. *Echocardiography. A Jnl. of CV Ultrasound & Allied Tech*. Vol.24, No. 7, 2007: 723-731.
- 31 Jokl P, Sethi PM, Cooper AJ. Master's performance in the New York City Marathon 1983-1999 *British Journal of Sports Medicine* 38(4) 2004: 408-412.

- 32 Kaiser, M Analyse der Marathonszene in Deutschland und Durchführung einer Teilnehmerbefragung dargestellt am Beispiel des 5. Heilbronner Trollinger-Marathons. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Reinhold-Würth-Hochschule der Hochschule Heilbronn in Künzelsau, , Studiengang BK „Betriebswirtschaft und Kultur-,Freizeit- und Sportmanagement“, 2005. Veröffentlicht und verfügbar unter www.laufreport.de/vermishtes/kaiser/kaiser.htm.
- 33 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.
- 34 Kean AJ, McCloskey VR, Seghatol FF, Ewert GD, Mehlman DJ, McPherson DD, Rigolin VH. Preservation of Ventricular Function in Amateur Athletes After Completion of a Marathon. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 Feb; 19(2): 202-205.
- 35 Kim YJ, Sohn DW. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:980–985.
- 36 Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Quantitative Echocardiographic Analysis of the Right Ventricle in Healthy Individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 Nov; 19(11): 1365-72.
- 37 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.
- 38 La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart* 2008; 94(7): 860-866.

- 39 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005, 18(12):1440-1363.
- 40 Leers MP, Schepers R, Baumgarten R. Effects of a long-distance run on cardiac markers in healthy athletes. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(8):999-1003.
- 41 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.
- 42 Levine DB, Thompson PD. Marathon Maladies. *NEJM* April 2005; Volume 352: 1516-1518
- 43 Löllgen H. Wie gefährlich ist ein Marathonlauf wirklich? Ist er wirklich gefährlich? *Cardio News* 7-8/2006, 9. Jhg. S. 34-35
- 44 Mascitelli L, Pezzetta F. Effects of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2003; 348: 1494-6.
- 45 Mantero A, Gentile F, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, et al. 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.

- 46 Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol* 1996 Aug; 28(2): 428-431.
- 47 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.
- 48 Maron BJ, Doerer JJ, Hass TS, Tierny DM, Mueller FO. Sudden Death in Young Competitive Athletes : Analysis of 1866 Deaths in the United States of America, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119: 1085-1092.
- 49 Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Forster J, Oxborough D, et al. Novel application of flow propagation velocity and ischemia-modified albumin in analysis of postexercise cardiac function in man. *Exp Physiol* 2006; 91(3):511-519.
- 50 Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen S A, Olsen N T, Schnohr P, Jensen J S. Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*, 2009 30(6): 731-739
- 51 Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G, Jöckel KH, Erbel R; Marathon Study Investigators; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Running: the risk of coronary events: Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008 (15):1903-10.
- 52 Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6):1527-1533
- 53 Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 2006; 114(22):2325-2333.

- 54 Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J* 2006; 27(9):1079-1084.
- 55 Neumayr et al. Effect of Competitive Marathon Cycling on Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in Healthy Recreational Cyclists. *American Journal of Cardiology* 2005; 96: 732-735.
- 56 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
- 60 Pérez-David E, Garcia-Fernandez MA, Ledesma MJ, Malpica N, Lopez Fernandez T, Santos A, et al. Age-related intramyocardial patterns in healthy subjects evaluated with Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6(3):175-185.
- 61 Redelmeier D A, Greenwald J A. Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. *BMJ* 2007;335;1275-1277.
- 62 Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age-and Gender-Related Ventricular-Vascular Stiffening A Community-Based study. *Circulation*. 2005 Oktober 11; 112(15): 2254-2262. Epub 2005 Oct. 3.

- 63 Roberson DA, Cui W. Right ventricular Tei index in children: effect of method, age, body surface area, and heart rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(6):764-770.
- 64 Roberts WO, Maron BJ. Evidence for decreasing occurrence of sudden cardiac death associated with the marathon. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1373-4.
- 65 Roth HJ, Leithäuser RM, Doppelmayr H, Dopelmayr M, Finkernagel H, von Duillard SP, Korff S, Katus HA, Giannitsis E, Benke R Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon in Death Valley. *Clin Res Cardiol* 96:359-364 (2007)
- 66 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.
- 67 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
- 68 Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:237-244.
- 69 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.
- 70 Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, et al. Reproducibility and clinical significance of endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13(3):388-397.

- 71 Scharhag J, Urhausen A, Herrmann M, Schneider G, Kramann B, Herrmann W, Kindermann W. No difference in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations between endurance athletes with athlete's heart and healthy untrained controls. *Heart Journal* 2004; 90 Dezember: 1055-1056.
- 72 Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I: Recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensionalechocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989, 2(5):358-367.
- 73 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.
- 74 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.
- 75 Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-480.
- 76 Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009 Apr 7; 119(13): 1703-10. *Epup* 2009 Mar 23.
- 77 Steinacker T, Steuer M, Hölzke V. Orthopedic problems in older marathon runners *Sportverletzung Sportschaden* 2001 Mar; 15 (1): 12-12.

- 78 Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. 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.
- 79 Thompson PD, Franklin B A, Balady G J, Blair S N, Corrado D, Estes M N A, Fulton J E, Gordon N F, Haskell W L, Link M S, Maron B J, Mittleman M A, Pelliccia A, Wenger N K, Willich S N, Costa F. Exercise and Acute Cardiovascular Events Placing the Risk into Perspective: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2358-2368.
- 80 Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmawan 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 Dec;17(12):1234-8.
- 81 Vidotto C, Tschan H, Atamaniuk J, Pokan R, Bachl N, Müller MM. Responses of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Cardiac Troponin I (cTnI) to Competitive Endurance Exercise in Recreational Athletes. *International Journal Sports Med* 2005 Oktober; 26(8):645-650.
- 82 Watanabe S, Suzuki N, Kudo A, Suzuki T, Abe S, Suzuki M, Komatsu S, Saijo Y, Murayama N. Influence of Aging on Cardiac Function Examined by Echocardiography. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2005, 207(1):13-19.
- 83 Wellek, S. *Testing Statistical Hypotheses of Equivalence*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, London 2003.

- 84 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.
- 85 Whyte G, George K, Shave R, Dawson E, Stephanson C, Edwards B, Gaze D, Oxborough D, Forster J, Simpson R. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clinic Science*, 2005, Jan 108(1): 73-80.

6.5 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird dieser in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6.6 Publikationsliste

Im Rahmen der Promotion entstandene Publikationen und Kongressbeiträge:

- 1 Poster 121 Gemeinsamer Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Labormedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin (DGKL) Wien 19-22.09.2007:**
Immature granulocytes are increased after marathon running,
- 2 Vortrag Nr. 2371 European Society of Echocardiology (ESC)-Kongress München 01.09.2008:**
Myocardial function and biomarkers in elderly male amateur marathon runners,
- 3 Vortrag Nr. 97 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Mannheim 16.04.2009:**
Assessment of Myocardial Function in Elderly Male Amateur Marathon Runners by Echocardiography (including Tissue Doppler and 2D Strain Echocardiography) and Cardiac Biomarkers,
- 4 Journal of the American Society of Echocardiography Juli 2009 (Vol. 22, 7, S. 803-809)**
Myocardial Function in Older Male Amateur Marathon Runners: Assessment by Tissue Doppler Echocardiography, Speckle Tracking, and Cardiac Biomarkers.
Knebel F, Schimke I, Schroeck S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G, Borges AC,
- 5 Editorial Journal of the American Society of Echocardiography Juli 2009 (Vol. 22, 7, S. 810-813)**
Endurance Exercise and the Heart: Multiple Benefits but Many Unanswered Questions. Neilan T G, Wood M J.

6.7 Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird dies in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6.8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation 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, 27.12.2009