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

# **DISSERTATION**

Echokardiographische und laborchemische Veränderungen bei älteren Amateurläufern nach einem Marathonlauf

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rita Makauskiene, geb. Lisnicenkaite aus Kaunas (Litauen)

Gutachter: 1. Priv. - Doz. Dr. med. A. C. Borges

2. Prof. Dr. med. P. Persson

3. Priv. - Doz. Dr. med. H. Kern

Datum der Promotion: 23.06.2013

**Meiner Familie** 

# Zusammenfassung

# Echokardiographische und laborchemische Veränderungen bei älteren Amateurläufern nach einem Marathonlauf

#### Rita Makauskiene

Der Marathonlauf findet immer mehr Interesse, insbesondere auch bei älteren Amateurläufern. In wenigen kleineren Studien wurden myokardiale Funktionsstörungen nach einem Marathon bereits beschrieben. Ziel dieser Studie war es, die Daten einer großen Kohorte auszuwerten und diese Hypothese zu überprüfen.

Die gesunden männlichen und weiblichen Amateurläufer wurden hinsichtlich myokardialer und laborchemischer Veränderungen nach einem Marathonlauf untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden 78 gesunde Männer und 89 gesunde Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 50 ± 11 (22 - 72 Jahre) untersucht. Die Untersuchungen und Analysen erfolgten in verschiedenen Altersgruppen (Gruppe I: > 50 Jahre und Gruppe II: ≤ 50 Jahre) und geschlechtsbezogen. Es wurden echokardiographische Untersuchungen, inklusive Gewebe-Doppler und 2D Strain-Analysen, durchgeführt. Es wurden kardiale Biomarker wie Troponon T (cTnT) und NT-proBNP bestimmt. Die Veränderungen der Nierenfunktion basierten auf der Messung der Cystatin C kalkulierten GFR. Die Probanden wurden vor dem 33. (alle männlichen Probanden) und 34. Berlin Marathon (alle weiblichen Probanden), direkt im Zieleinlauf und zwei Wochen nach dem Rennen untersucht (Symptombefragung, EKG, Echokardiographie, Laborwerte).

Direkt nach dem Marathonlauf konnten signifikante, aber nicht klinisch relevante Veränderungen der systolischen rechts- und linksventrikulären sowie der diastolischen Herzfunktion nachgewiesen werden. Keiner der Probanden gab Symptome an. Die echokardiographischen Parameter der systolischen LV-Funktion zeigten eine physiologische, belastungsabhängige Zunahme der Kontraktilität, die geringer ausgeprägt im höheren Lebensalter war (longitudinaler septaler 2D Strain unmittelbar nach Belastung Gruppe I vs. Gruppe II:  $18.6 \pm 4.2$  vs.  $20.9 \pm 4.6$  %, p = 0,001). Die Parameter der rechtsventrikulären Funktion zeigten keine relevanten oder signifikanten Unterschiede. Ein Einfluss von Laufleistung, Alter oder Geschlecht lies sich nicht nachweisen. Es konnte eine geringe (noch in der physiologischen Norm) Reduktion des RVEDD nachgewiesen werden (Gruppe I: von  $34.9 \pm 6.3$  auf  $33.1 \pm 5.8$  mm vs. Gruppe II: von  $31.2 \pm 5.7$  auf  $30.6 \pm 4.4$  mm, p = 0,005 bzw. 0,37).

Die Werte der diastolischen linksventrikulären Funktion ergaben Hinweise auf passagere Störungen der diastolischen Relaxation und Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdruckes bei Belastung: bei insgesamt 11 Patienten war eine Erhöhung von E/E' > 13 zu verzeichnen, alle Patienten waren > 43 Jahre alt. Die Dezelerationszeiten ergaben eine signifikante Reduktion unmittelbar nach dem Marathon-Lauf (Vergleich vor und nach dem Lauf in Gruppe I:  $184 \pm 54$  vs.  $138 \pm 49$  ms, p < 0,001; Gruppe II:  $209 \pm 71$  vs.  $142 \pm 45$  ms, p < 0,001). Alle anderen diastolischen Funktionsparameter zeigten keine signifikanten, pathologischen Veränderungen. Das E/A-Verhältnis war bereits in Ruhe physiologisch in Gruppe I signifikant geringer als in Gruppe II  $(1,2 \pm 0,3 \text{ vs. } 1,7 \pm 0,7,\text{ p} = 0,002)$ .

Über die Hälfte aller Probanden zeigte nach dem Lauf eine Erhöhung der untersuchten kardialen Biomarker. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Anstieg von NT pro-BNP und cTnT. Zusammenhänge zwischen dem Anstieg der Biomarker, den echokardiographischen Parametern der systolischen, diastolischen und Rechtsherzfunktion, dem Alter, dem wöchentlichen Trainingsumfang oder der gelaufenen Zeit und den Laufbedingungen (Laufleistung, Temperatur und Luftfeuchtigkeit) konnten nicht nachgewiesen werden.

Analysiert man die Gruppe von Patienten mit pathologischem E/E'-Verhältnis (> 13), so findet man in beiden Altersgruppen einen erhöhten Anteil von Probanden mit pathologisch erhöhtem Troponin (92,5 % in der Gruppe > 50 Jahre und 78,4 % in der Gruppe ≤ 50 Jahre) und pathologisch erhöhten NT-proBNP (91,4 % in der Gruppe > 50 Jahre und 75,7 % in der Gruppe ≤ 50 Jahre). Dieses Ergebnis stützt die These einer passageren diastolischen Dysfunktion mit Erhöhung der linksventrikulären Wandspannung und des enddiastolischen Druckes und als Folge die erhöhte Freisetzung myokardialer Marker-Enzyme. Alle Veränderungen nach dem Marathonlauf zeigten in den Nachuntersuchungen nach zwei Wochen wieder eine vollständige Regredienz.

Es zeigten sich bei 43 % der Teilnehmer eine > 25 % und bei 13 % der Teilnehmer eine > 50 % Senkung der GFR unmittelbar nach dem Marathon als Ausdruck einer Nierenschädigung im Stadium 2 und 3 (nach RIFLE und AKIN Klassifikation), alle Werte normalisierten sich 2 Wochen nach dem Marathon. Somit sind diese Ergebnisse als Ausdruck einer passageren, belastungsinduzierten Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu werten. Diese Veränderungen sind in der Gruppe der älteren Läufer signifikant stärker ausgeprägt, von einer geringeren GFR ausgehend zeigte sich eine stärkere GFR-Reduktion (in Gruppe I vs. II auf  $79.8 \pm 31$  vs.  $98 \pm 32$ , p = 0.016), die sich ebenso wie in der anderen Gruppe nach 2 Wochen komplett normalisierte. Die relativ schnelle Normalisierung der Biomarker scheint eher für eine starke kardiale

Arbeitsleistung während der Belastung als für eine myokardiale Schädigung zu sprechen.

Marathonlaufen mit entsprechender Belastung des Herzens führt bei gesunden älteren männlichen und weiblichen Amateurläufern nicht zu dauerhaften myokardialen Funktionsstörungen und in unserer Studie zu allenfalls passageren Veränderungen bei einer Subgruppe von Läufern, die durch keine zusätzlichen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Laufleistung, Trainingsumfang etc.) weiter eingrenzbar waren.

# Inhaltsverzeichnis

Zus	ammenf	fassung		4
1	Einle	eitung		10
	1.1	Gesch	nichte des Marathons	10
	1.2	Der M	Marathonlauf in der Neuzeit	10
	1.3	Ausda	nuersport heute	12
	1.4	Beurte	eilung der myokardialen Funktionen bei	
		Ausda	auersportlern	13
		1.4.1	Weitere wichtigen Studien zur links- und	
			rechtsventrikulären Funktion des Herzens	14
		1.4.2	Studienlage zur laborchemischen Veränderungen	15
2	Frag	estellun	g	16
3	Prob	anden u	and Methoden	17
	3.1	Studie	enentwurf	17
	3.2	Ethik		18
	3.3	Proba	nden	18
	3.4	Studie	enablauf	19
	3.5	Metho	oden	20
		3.5.1	Elektrokardiogramm	20
		3.5.2	Echokardiographie	20
			3.5.2.1 Systolische Funktion des linken Ventrikels	22
			3.5.2.2 Diastolische Funktion des linken Ventrikels	23
			3.5.2.3 Rechtsventrikuläre Funktion des Herzens	25
		3.5.3	Laboruntersuchungen	31
			3.5.3.1 Blutbild	32
			3.5.3.2 Serum	33
			3.5.3.3 Kardiale Biomarker	34
			3.5.3.4 Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	
			und Cystatin C	35
		3.5.4	Statistische Analyse	35

4	Erge	bnisse		37
	4.1	Proba	nden	37
	4.2	Baseli	ne Daten	37
	4.3	Daten	zum 33. und 34. Berlin Marathon	40
	4.4	Echok	cardiographie	42
		4.4.1	Systolische Funktion des linken Ventrikels	42
		4.4.2	Diastolische Funktion des linken Ventrikels	43
		4.4.3	Rechtsventrikuläre Funktion des Herzens	45
		4.4.4	Ergebnisse der Veränderungen	48
		4.4.5	Die Intra- und Interobservervariabilität	53
	4.5	Labor		53
		4.5.1	Blutbild und Serum	53
		4.5.2	Kardiales Troponin T	55
		4.5.3	NT pro-BNP	57
		4.5.4	Nierenfunktionsparameter	60
		4.5.5	Einfluss der Trainingsleistung auf echokardiographische	
			und laborchemische Parameter	61
	4.6	Die m	ultivariante Regressionsanalyse	65
5	Disk	ussion		66
	5.1	Disku	ssion der Methodik	66
		5.1.1	Studienentwurf	66
		5.1.2	Echokardiographie	66
		5.1.3	Labor	67
	5.2	Disku	ssion der Ergebnisse	67
		5.2.1	Echokardiographische Parameter	67
		5.2.2	Systolische Funktion des linken Ventrikels	67
		5.2.3	Diastolische Funktion des linken Ventrikels	68
		5.2.4	Rechtsventrikuläre Funktion des Herzens	70
		5.2.5	Veränderung der untersuchten Blutwerte und	
			Biomarker	71

6	Schlu	ssfolgerung	73
7	Limi	tationen und Methodenkritik	74
8	Litera	atur	76
9	Abkü	rzungen	84
10	Abbil	dungen	85
11	Grap	hiken	86
12	Tabel	len	87
13	Leber	nslauf	88
14	Publi	kationen	89
15	Dank	sagung	90
16	Eides	stattliche Erklärung	91
17	Anha	ng	92
	17.1	Protokolle	92
		17.1.1 Probandenaufklärung für den 33. Berlin Marathon 2006	92
		17.1.2 Probandenaufklärung für den 34. Berlin Marathon 2007	96
		17.1.3 Einverständniserklärung	100
		17.1.4 Baseline Fragebogen	102
		17.1.5 Zusätzliche Anamnese Frauen	105
		17.1.6 Follow-Up Fragebogen der Frauen	108
		17.1.7 Auswertungsbogen Echokardiographie	109

# 1. Einleitung

#### 1.1 Geschichte des Marathons

Auf einer Ebene nordöstlich von Athen wurde 490 v. Chr. in einem Dorf namens Marathon eine berühmte Schlacht zwischen Athenern und Persern ausgetragen. Die persische Armee erlitt eine Niederlage und so konnten die Griechen die Stadt Athen vor den persischen Angreifern beschützen. Der heutige Marathonlauf über 42,195 Kilometer erinnert an die sagenhafte Leistung eines Boten namens Pheidippides, der angeblich (nach Plutarch und Lukian, 1. und 2. Jh. n. Chr.) die ca. 40 km lange Strecke bis Athen lief, um die Siegesnachricht der Griechen zu verkünden [1, 42].



**Abbildung 1:** Geschichte des Marathons [42]

#### 1.2 Der Marathonlauf in der Neuzeit

Dank des Franzosen Michel Bréal fand während der Olympischen Spiele der Neuzeit 1896 ein erster Marathonlauf über 40 Kilometer statt. Die Strecke war legendär, da Bréal die Legende vom Boten Pheidippides, der im Jahre 490 v. Chr. die Botschaft vom Sieg der Athener über die Perser überbrachte, als historischen Hintergrund für diesen Lauf hatte. An dem ersten Marathon nahmen 17 Läufer teil und es gewann Spiridon Louis, der die Strecke in 2:58:50 h zurücklegte [1, 42].

Ein Marathon mit der noch heute offiziellen Länge von 42,195 km wurde zum ersten Mal bei den Olympischen Sommerspielen 1908 in London ausgetragen [2]. Der erste Marathon in Berlin fand am 13. Oktober 1974 statt. Aus vier Nationen meldeten sich 286 männliche und weibliche

Läufer, von ihnen erreichten 244 das Ziel. Die Gewinner des Marathons waren Günter Hallas (2:44:53 h) und Jutta von Haase (3:22:01 h).

Seit den olympischen Spielen in Los Angeles im Jahr 1984 ist auch der Frauenmarathon Olympische Disziplin. Der Frauenanteil nahm bei den Marathonläufen in den letzten Jahren stetig zu. 1983 nahmen etwa 4,6 % Frauen an einem Marathon in Berlin teil. 2008 waren es insgesamt 20,8 % [3]. Die unten stehende Graphik verdeutlicht die steigenden Teilnehmerzahlen insgesamt und die Aufteilung nach dem Geschlecht anhand der Entwicklung beim Berlin-Marathon.

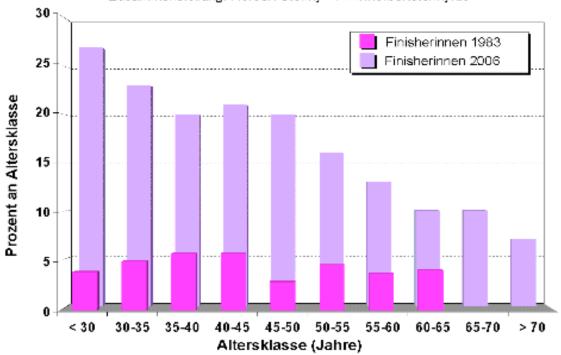
# Berlin Marathon 1983-2008 Teilnehmer (Läuferinnen) im Ziel und nach Geschlecht 40000 ■ Männer ■ Frauen 35000 Frauenanteil: 1983 4,6 % Frauenanteil: 2008 20,8 % 30000 25000 20000 15000 10000 5000 1991 1993 1995 Jahr

**Graphik 1:** Die Entwicklung der Teilnehmerzahlen der letzten Jahrzehnten am Beispiel des Berlin Marathons [4]

Die Entwicklung des Frauenmarathons hat im Vergleich zu den Männern in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung durchgemacht [4]. Die Alterstruktur der Marathonläuferinnen veränderte sich im Verlauf ebenfalls. Mit durchschnittlich vierzig Jahren nahmen die meisten Frauen 1983 an einem Marathonlauf teil (siehe Graphik 2). Aus dieser Graphik ist zu erkennen, dass schon 2006 die meisten Frauen unter 30 Jahren bei einem Marathon vertreten waren.

# Frauenanteil und Alter beim Berlin Marathon

Vergleich 1983 und 2006 – prozentualer Anteil der Frauen an Altersklassen Zusammenstellung: Herbert Steffny - www.herbertsteffny.de



Graphik 2: Die Altersstruktur der Frauen am Beispiel des Berlin-Marathon 1983 und 2006 [4]

"Der Laufboom hat nicht die jungen Nachwuchstalente in die Laufschuhe gebracht, sondern eher diejenigen, die im Alltag längst die Endlichkeit ihrer Fitness festgestellt haben. Durch Lauftraining ist man zu einer ganzheitlichen Fitnessreise zu sich selbst gestartet und deren krönender Abschluss lautet Marathon" [4]!

#### 1.3 Ausdauersport heute

Die Teilnehmerzahlen für einen Marathon steigen von Jahr zu Jahr an. Auch mehr Amateurläufer verschiedener Altersklassen stellen sich dieser Herausforderung.

Ausdauersport gilt als gesund und lebensverlängernd [5, 6, 7]. Jahrelanges Ausdauertraining soll sich positiv auf die Herzfunktion auswirken. Paffenbarger et al. fanden bei ehemaligen Harvard-Studenten einen umgekehrten Zusammenhang zwischen regelmäßiger sportlicher Aktivität und der Gesamtsterblichkeit, insbesondere der Sterblichkeit durch kardiovaskuläre und respiratorische Ereignisse [6]. Sarna et al. beobachteten bei finnischen Weltklasse-Athleten eine höhere Lebenserwartung als in einer gesunden Vergleichsgruppe [5]. Die Spitzenathleten wiesen eine niedrigere kardiovaskuläre Sterblichkeit auf.

Im Rahmen des allgemeinen Fitnesstrends zeigt sich auch 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 vom Deutschen Leichtathletikverband mit etwa 100.000 angegeben [2].

Durch die Zunahme der Ausdauersportler steigt ebenfalls die Zahl der aktiven älteren Sportler an. Je älter man ist, desto mehr steigen allgemeine Risiken, besonders für die Herzkreislauferkrankungen an. Es wurden Theorien wie "Marathonläuferherz" oder "kardiales Ermüdungssyndrom" aufgestellt [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Jedoch treten sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Läufern Todesfälle in gleichem Maße auf [12]. Während bei den älteren Läufern ischämische Myokardschäden im Vordergrund zu stehen scheinen, sind bei jüngeren Sportlern eher Kardiomyopathien, Koronaranomalien und Rhythmusstörungen ursächlich [12]. Einige Studien beschrieben eine vorübergehende myokardiale Dysfunktion nach einer langdauernden Belastung [13, 14]. Auch physiologische altersabhängige echokardiographische Veränderungen der diastolischen und systolischen linksventrikulären Funktion wurden bereits beschrieben [15, 16, 17]. Obwohl das Risiko für einen plötzlichen Herztod zwischen 0,5 und 0,8 auf 100.000 Teilnehmer als gering beschrieben wird, ist der Mechanismus für myokardiale Schädigungen bei sowohl älteren als auch jüngeren Läufern ungeklärt [18, 19, 20].

# 1.4 Beurteilung der myokardialen Funktionen bei Ausdauersportlern

Aufgrund steigender Zahlen der Marathonläufer werden die Studien, die sich mit Veränderungen der Herzfunktion durch einen Lauf oder durch Ausdauersport allgemein beschäftigen, immer wichtiger. Es gibt aber bis heute noch wenige, die myokardiale Veränderungen im Rahmen eines Marathonlaufes bei älteren Teilnehmern untersuchten oder eine mögliche Korrelation zu Biomarkern herstellten. Und auch Studien zu Amateurläufern sind nur wenige vorhanden [13, 14, 21, 22]. In den meisten Studien wurden nur männliche oder jüngere Probanden, insbesondere Leistungssportler untersucht.

Eine der bisher größten zu diesem Thema veröffentlichten Studien wurde während des Boston-Marathons 2004 und 2005 mit 41 männlichen und 19 weiblichen Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 41 Jahren durchgeführt. Neilan et al. beschreiben grenzüberschreitende cTnT-Anstiege sowie NT-proBNP-Anstiege, eine veränderte diastolische Füllung (Reduktion des Verhältnisses E/A), erhöhte pulmonale Druckwerte, sowie erhöhte rechtsventrikuläre Dimensionen, und eine verminderte rechtsventrikuläre systolische Funktion [13, 14, 21]. Dafür

wurden männliche und weibliche Amateurläufer doppler-echokardiographisch und laborchemisch untersucht. Bei den kardialen Biomarkern ergaben sich für cTnT Anstiege bei mehr als 60 % der Läuferinnen und Läufer, bei 40 % der Läuferinnen und Läufer Anstiege über die Grenze für einen Myokardinfarkt (> 0,03 ng /ml). NT-proBNP stieg von 63 pg/ml auf 131 pg/ml an. Diese Veränderungen korrelierten im Echographie mit diastolischer und rechtsventrikulärer Funktion sowie mit Pulmonaldruckerhöhung. Anstiege von Biomarkern korrelierten umgekehrt mit dem wöchentlichen Trainingsumfang der Probanden (km/Woche). Bei dieser Studie gab es keine Nachuntersuchungen. Somit weiß man nicht, ob sich die Werte nach dem Laufen wieder normalisiert haben.

Eine Unterscheidung zwischen möglicherweise physiologischen gegenüber pathologischen myokardialen Veränderungen war Ziel dieser hauptsächlich echokardiographischen Studien mit bisher verschiedenen widersprüchlichsten Ergebnissen.

Nach Mogelvang et al. stellt die echokardiographische Untersuchung mit Hilfe des Gewebedopplers die sensitivste Methodik zur Detektion auch geringer myokardialer Veränderungen der systolischen und diastolischen Linksherzfunktion sowie der Rechtsherzfunktion dar [28].

# 1.4.1 Weitere wichtigen Studien zur links- und rechtsventrikulären Funktion des Herzens

Eine von Oxborough et al. [21] mit 35 Läufern im Alter von 18-50 Jahre publizierte Studie aus dem Jahr 2006 zeigte keine Veränderungen der systolischen rechts- und linksventrikulären Herzfunktion, jedoch einen signifikante Störung der diastolischen Funktion. E/E' hingegen wurde als unverändert beschrieben.

Wilkenshoff et al., Grüner et al. und Perez-David et al. untersuchten mittels Doppler-Echokardiographie die myokardiale diastolische Ruhefunktion bei älteren Probanden. In diese Studie eingeschlossen wurden 80 gesunde Probanden in einem Altersbereich von 21 bis 72 Jahren. Man fand vorübergehende altersabhängige Erhöhung der kardialen Biomarker, sowie echokardiographische Veränderungen der myokardialen Funktion nach körperlichen Ausdauerbelastungen bei gesunden männlichen Amateursportlern [15, 16, 17].

Kean et al. [23] untersuchten 45 Läufer mit einem Altersdurchschnitt von 35 Jahren beim Chicago Marathon 2001. Es zeigten sich keine EKG-Veränderungen und keine anhaltende myokardialen Schäden, insbesondere keine diastolische Dysfunktion. Eine Nachuntersuchung wurde nach einem Monat durchgeführt. Gewebedoppler-Untersuchungen fanden nicht statt.

George et al. [8] rekrutierten 29 Läufer im Alter zwischen 18 und 61 Jahren. In der Arbeit eine wurde eine signifikante Reduktion der Verhältnisse E'/A' und E/A bei konstantem E/E' beschrieben. Ein Zusammenhang zum cTnT fand sich nicht. Der Studienlauf war unbekannt. Hart et al. untersuchte in seiner Londoner Studie die Abhängigkeit des Abfalls E/A von der Vorlast [47]. Dafür wurden bei den Probanden direkt nach dem Marathon die Beine angehoben. Es zeigte sich keine Normalisierung des Verhältnisses E/A.

## 1.4.2 Studienlage zur laborchemischen Veränderungen

Andere Studien befassten sich ausschließlich mit den Veränderungen von Biomarkern nach einem Ausdauerlauf [11, 26, 27]. So untersuchten Saenz et al. [11] 35 Läufer mit einem Altersdurchschnitt von 49 Jahren beim Boston Marathon 2005 hinsichtlich der Veränderungen der kardialen Biomarker und der D-Dimere. Direkt nach dem Lauf war cTnT angestiegen, NT-proBNP war nicht stark angestiegen. Eine Nachuntersuchung fand nicht statt. Saenz et al. und Scharhag et al. fanden signifikante, jedoch nur transiente Anstiege von NT-proBNP [11, 24, 25]. Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen den Veränderungen des NT-proBNP und kardialen TnT.

Eine beim Maastricht Marathon 2003 durchgeführte Studie mit einer Probandengruppe von 27 Läufern (25 Männer und 2 Frauen) und einer Altersverteilung zwischen 34-64 Jahren [26] beschäftigte sich ausschließlich mit dem Anstieg des cTnTs und NT-pro BNPs nach dem Marathonlauf. Blutentnahmen erfolgten vor, direkt und 24 Stunden nach einem Marathon. NT-proBNP war direkt nach dem Lauf signifikant angestiegen, aber nach 24 Stunden bei 26 von 27 Probanden (96 %) wieder im Normbereich. Die Höhe des Anstiegs nahm mit dem Alter der Läufer zu. Eine TnT Erhöhung war bei 9 von 27 Läufer signifikant, zeigte aber einen vollständigen Rückgang nach 24 Stunden.

Roth at al. beschrieben keinen relevanten Anstieg des cTnT nach einem 216 km langen Ultramarathon [27]. Es wurden 10 Teilnehmer zwischen 43 und 57 Jahren untersucht. Echokardiographische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

# 2. Fragestellung

Der Marathonlauf ist nicht mehr alleinige Domäne von Spitzensportlern. Heute ist er auch Trendsportart für Männer und Frauen unterschiedlichsten Alters. Da auch immer mehr ältere Amateurläufer einen Marathon absolvieren, ist das für viele Mediziner nicht ohne Bedeutung. Bisher gibt es wenige Studien, die vor allem ältere Probanden nach einem Marathonlauf auf echokardiographische Veränderungen oder Anstiege der kardialen Biomarker untersuchten. Mit dieser großen echokardiographischen Studie mit 167 Probanden insgesamt wollen wir mit sensitiven echokardiographischen Methoden wie Gewebe-Doppler/Strain-Analysen und Bestimmung der myokardialen Biomarker (NT-proBNP, cTnT) untersuchen, wie sich Marathonlaufen auf die myokardialen Funktionen bei gesunden älteren weiblichen und männlichen Amateurläufern auswirkt.

# Folgende Nullhypothesen wurden aufgestellt:

- Es gibt keine klinisch relevanten echokardiographischen Veränderungen der Rechtsoder Linksherzfunktion nach einem Marathonlauf bei gesunden älteren weiblichen und männlichen Amateurläufern
- 2. Es findet sich keine Korrelation zwischen Veränderungen der kardialen Biomarker und Änderungen der links- und rechtsventrikulären Funktion, Lauferfahrung oder Alter der Probanden
- 3. Es zeigen sich keine dauerhaften Veränderungen sowohl der untersuchten echokardiographischen Parameter als auch der biochemischen Analyse.

#### 3. Probanden und Methoden

#### 3.1 Studienentwurf

Für die Durchführung der Studien wurden der 33. (für männliche Probanden) am 24. September 2006 und der 34. Berlin-Marathon (für weibliche Probandinnen) am 30. September 2007 ausgewählt.

Ziel der Studie war die Beschreibung der Veränderungen von myokardialen und renalen Funktion bei älteren weiblichen und männlichen Amateurläufern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von jüngeren Teilnehmern nach einem Marathonlauf durch echokardiographische und laborchemische Untersuchungen. Zum Vergleich und besseren Übersicht haben wir die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe I > 50 Jahre und Gruppe II ≤ 50 Jahre). Zusätzlich wendeten wir aber auch statistische Tests an (siehe Abschnitt Statistische Methoden), um altersabhängige Veränderungen nachzuweisen.

In die Studie wurden weibliche und männliche Amateurläufer eingeschlossen, die sich zum Berlin-Marathon 2006 und 2007 angemeldet hatten und mindestens einen absolvierten Marathonlauf in der Vergangenheit aufweisen konnten. Ihr Wohngebiet sollte in der Region Berlin-Brandenburg liegen. Die Probanden mussten eine gültige Anmeldung für den jeweiligen Berlin-Marathon vorweisen und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme abgeben (siehe Anhang).

Als Ausschlusskriterien galten ein pathologisches Ruhe-EKG und eine pathologische Belastungsergometrieuntersuchung, ein erhöhter sowie behandelter Blutdruck, chronische Medikamenteneinnahme, kardiale Vorerkrankungen wie z.B. Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen aller Art, Endo- oder Myokarditiden, Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzerkrankung, Infarktgeschehen in der Anamnese, Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder künstlicher Herzklappen, Bypass-Operationen, Herzfehler, sowie sonstige Erkrankungen, die bedeutend für das Herz-Kreislauf System sein könnten. Weiterhin wurden Läufer ausgeschlossen, die in der Baseline-Untersuchung pathologische Blutwerte mit dem Hinweis auf kardiovaskuläre Erkrankungen oder frische Infekte aufwiesen.

#### 3.2 Ethik

Die Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Charité. Die Nummer des Ethikvotums lautet EA1/085/06. Wir bekamen für den 33. Berlin Marathon ein positives Votum am 22.06.2006 und für den 34. Berlin Marathon am 22.01.2007. Die vorliegenden Studien wurden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Teilnehmer der Studien wurden in einem Vorgespräch aufgeklärt und unterzeichneten einen Einwilligungsbogen.

#### 3.3 Probanden

Zunächst wurde sowohl für die Studie im Jahr 2006 als auch für die Studie im Jahr 2007 ein Charité-interner Aufruf im Intranet gestartet. Parallel dazu wurde auf die Homepage des Veranstalters des Berlin-Marathons Sport-Club-Charlottenburg-Running GmbH im Frühjahr 2006 und 2007 ein Aufruf gesetzt, der sich speziell an gesunde Läufer im Alter von über 45 Jahren richtete. Jüngere Läufer wurden aufgerufen, sich für die geplante Kontrollgruppe (Vergleichsgruppe) an der Studie zu beteiligen.

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

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

Im Jahr 2006 wurden aus über 500 Antworten die ersten 88 Amateurläufer zur Baseline-Untersuchungen in die Charité eingeladen. Diese fanden im Zeitraum von Juli 2006 bis zwei Wochen vor dem Lauf im September 2006 statt.

2007 wurden 111 interessierten Frauen aus Berlin und Umgebung zur Baseline-Untersuchungen in die Charité eingeladen. Diese fanden auch höchstens zwei Monate und mindestens zwei Wochen vor dem Marathonlauf statt. Es gab sehr viele Anmeldungen, so dass die maximale Studienteilnehmerzahl aus logistischen und organisatorischen Gründen begrenzt wurde.

In die Studie haben wir letztendlich 167 Probanden eingeschlossen.

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

#### 3.4 Studienablauf

Es erfolgten pro Läufer drei Untersuchungen (siehe Tabelle 1). Längstens zwei Monate und mindestens zwei Wochen vor dem Marathonlauf führten wir bei den Probanden Baseline-Untersuchungen durch. Sie fanden in der Medizinischen Klinik der Charité Campus Mitte statt und beinhalteten ein in Ruhe durchgeführtes 12-Kanal-EKG, eine Blutdruckmessung, eine Blutentnahme (siehe Tabelle 2) und eine echokardiographische transthorakale Untersuchung. Diese wurde durchgeführt gemäß den Richtlinien der American Society of Echocardiography [29] und erfasste zusätzlich eine Gewebe-Doppler-Echokardiographie sowie Strain-Analysen.

Zusätzlich sollten die über 50-jährigen Läufer eine ambulant durchgeführte Fahrrad- oder Laufbandergometrie nachweisen. Mit diesen Untersuchungen konnte ein Einschluss ausschließlich kreislaufgesunder Läufer so gut als möglich gewährleistet werden.

Jeder Proband beantwortete einen Fragebogen, der im Anhang eingesehen werden kann. Dieser lieferte Informationen über persönliche Daten wie Alter, Größe und Gewicht, Anzahl der Laufjahre, bisher absolvierte Marathonläufe und Trainingseinheiten pro Woche, sowie insgesamt gelaufene Kilometer. Es wurde nach Erkrankungen, regelmäßigen Medikamenteneinnahmen und Operationen in der Vorgeschichte gefragt. Bei den Frauen wurde zusätzlich das hormonelle Stadium erfasst. Ziel des Fragebogens war es, spätere Korrelationen zwischen echokardiographischen Parametern, Biomarkern und Probandencharakteristika herzustellen.

Die Post-Marathon-Untersuchung fand im Liegen direkt (< 20 min) nach dem Marathonlauf in einem Studienzelt ca. 50 m hinter der Ziellinie statt. Darin gab es tragbare Echogeräte und Blutabnahmestationen, sowie einen Raum zur Entspannung. Die Probanden hatten vor dem Marathonlauf von uns eindeutige Instruktionen erhalten, die ihnen ermöglichten, sich direkt nach dem Zieldurchlauf ohne Zeitverzögerung in unser Zelt zu begeben. Dort erfolgte eine unmittelbare echokardiographische Untersuchung und sofortige Blutentnahme. Vor allem bei den weiblichen Teilnehmerinnen haben wir uns bemüht, die Intimsphäre zu schützen. Aus logistischen Gründen wurde auf eine Blutdruckmessung und Gewichtskontrolle verzichtet. Während und nach dem Marathonlauf gab es keine Flüssigkeitsrestriktion.

Eine Follow-Up Untersuchung fand zwei Wochen nach dem Marathonlauf statt. Diese beinhaltete echokardiographische sowie laborchemische Untersuchungen. Die Frauen beantworteten zusätzlich einen Fragebogen. Ziel der Nachuntersuchung war es, zu beobachten, ob die festgestellten Veränderungen in der Echokardiographie oder im Labor anhaltend waren oder nicht.

Tabelle 1: Übersicht der Untersuchungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

	Baseline	Post-Marathon	Follow-Up
Fragebogen	•		•
Ruhe-EKG	•		
Blutentnahme	•	•	•
Echokardiographie	•	•	•
Studienaufklärung und Einverständniserklärung	•		

#### 3.5 Methoden

# 3.5.1 Elektrokardiogramm

Während der Baseline-Untersuchung wurde bei allen Probanden ein 12-Kanal-Ruhe-EKG im Liegen geschrieben. Es wurde anschließend auf Herzrhythmusstörungen (z. B. Extrasystolen, Salven), Erregungsrückbildungsstörungen oder Zeichen der Links- bzw. Rechtsherzhypertrophie untersucht. Mithilfe der Ruhe-EKG-Untersuchung wurde die Herzfrequenz der Probanden ermittelt.

#### 3.5.2 Echokardiographie

Für die echokardiographischen Untersuchungen wurden bei Baseline- und Nachuntersuchung Vivid 7 Dimension und am Marathontag tragbare 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 (Echo Rohdaten und 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 Analysen betrug die Bildrate ca. 70/min.

Grundlage der transthorakalen Echokardiographie bildeten die Richtlinien der American Society of Echocardiography [29]. Die Probanden wurden in Linksseitenlage untersucht. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden von jeder Einstellung mindestens drei Herzzyklen aufgezeichnet.

Zunächst erfolgte der Ausschluss von Herzfehlern, Aneurysmen, intrakardialen Raumforderungen, Herzrhythmusstörungen und anderen pathologischen Befunden.

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 bei höheren Geschwindigkeiten niedrigere Amplituden, Gewebe hingegen zeigt hohe Amplituden bei niedrigeren Geschwindigkeiten.

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 2D Strain möglich. Dies wird als Speckle Tracking bezeichnet [30].

Außerdem können winkelunabhängige Analysen, im Gegensatz zum gewebedopplerbasierten Strain, durchgeführt werden [31, 32]. Diese Methode gewährleistet zudem die Analyse der longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen systolischen Kontraktion. Zwischen 2D-Strain und Sonomikrometrie besteht eine gute Korrelation [33].

Zur Darstellung der globalen myokardialen Funktion diente die Messung des Tei-Index für den rechten und linken Ventrikel. Der Tei-Index setzt sich zusammen aus folgender Formel:

(a + b)/c, was (IVCT + IVRT)/ET entspricht. IVCT beschreibt die isovolumetrische Kontraktionszeit; IVRT die isovolumetrische Relaxationszeit und ET die rechtsventrikuläre Ejektionszeit [34]. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 2.

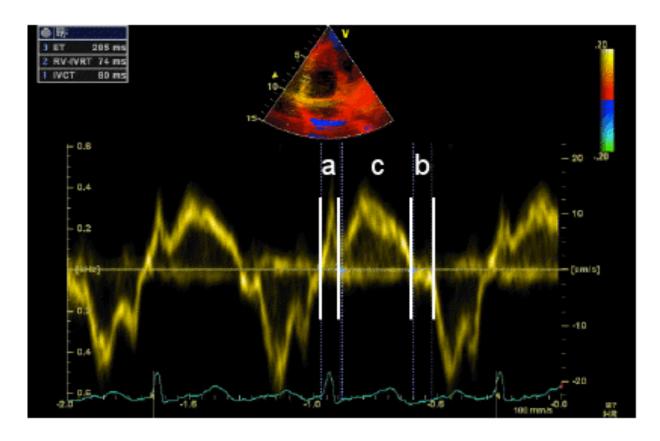


Abbildung 2: Rechtsventrikulärer Tei-Index (myokardialer Performance-Index).

Tei-Index = (a + b)/c (a - isovolumetrische Kontraktionszeit, b - isovolumetrische Relaxationszeit, c - rechtsventrikuläre Ejektionszeit)

# 3.5.2.1 Systolische Funktion des linken Ventrikels

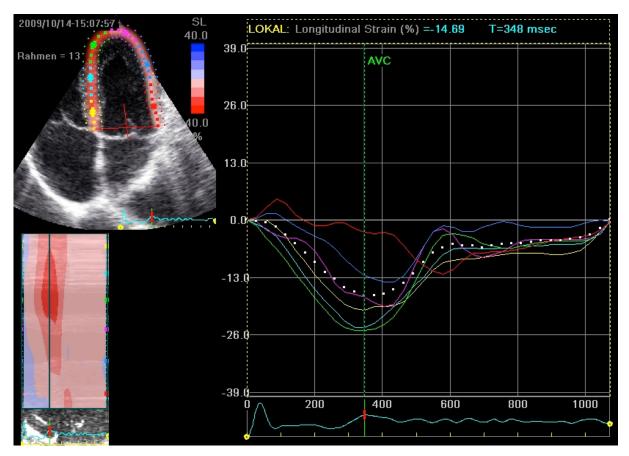
Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde im B-Bild in 2 apikalen Ebenen (Vierkammerblick und apikale lange Achse) nach Simpson gemessen [9]. Per definitionem gilt eine LVEF > 55 % als normal, eine LVEF von 30 % bis 55 % als mittelgradig eingeschränkt und eine LVEF von < 30 % als pathologisch [35]. Ebenso wurde die Verkürzungsfraktion (FS) und Klappenmorphologie im M-Mode gemessen.

Die im 2D-Bild bestimmte EF und die im M-Mode ermittelte Verkürzungsfraktion wurden in Prozent und die linksventrikuläre Masse in Gramm nach der ASE cube Methode gemessen [36]. Linker und rechter Ventrikel wurden zur optimalen Beurteilung in der parasternal kurzen Achse sowie im apikalen Vierkammerblick dargestellt.

Die in der Literatur aktuell untersuchten Parameter zur Bestimmung der systolischen Myokardfunktion sind Strain und Strainrate. Strain bezeichnet die Deformation des Myokards in Prozent, Strainrate die Deformation des Myokards pro Zeit. Dies kann mittels Gewebe-Doppler

mit einer hohen zeitlichen Auflösung bestimmt werden. Eine andere Methode zur Bestimmung von Strain und Strainrate ist die 2D Echokardiographie basierend auf der Speckle-Tracking Technik.

In der vorliegenden Arbeit wurden als empfindliche Werte der longitudinalen systolischen linksventrikulären Funktion die Werte aus der 2D Echokardiographie bestimmt (Deformation; longitudinaler 2D Strain). Die Normwerte liegen zwischen 20 und 25 % [37]. Ein entsprechendes Beispiel zeigt Abbildung 3.

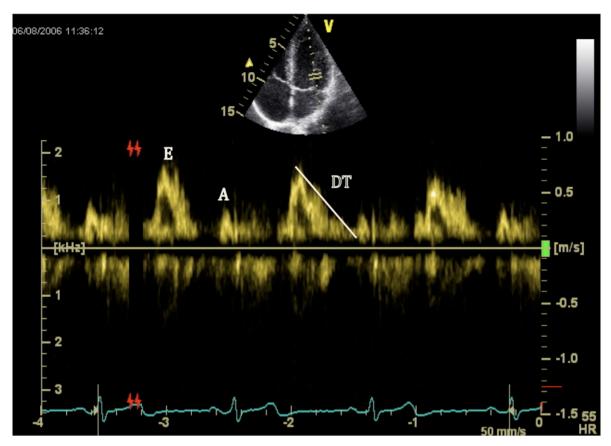


**Abbildung 3:** Messung der systolischen linksventrikulären Strainrate longitudinal (AVC = Aortenklappenschluss)

## 3.5.2.2 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

Die echokardiographischen Untersuchungen beinhalteten die Bestimmung des transmitralen Einstromprofiles (E/A). Die Füllung des linken Ventrikels erfolgt während der Diastole und besteht aus mehreren Phasen. Das Blut strömt in der Frühsystole 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 (Phase der atrialen Kontraktion). Ebenso wie E und A wurde die Dezelerationszeit (DT) der E-Welle gemessen (siehe Abbildung 4).



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

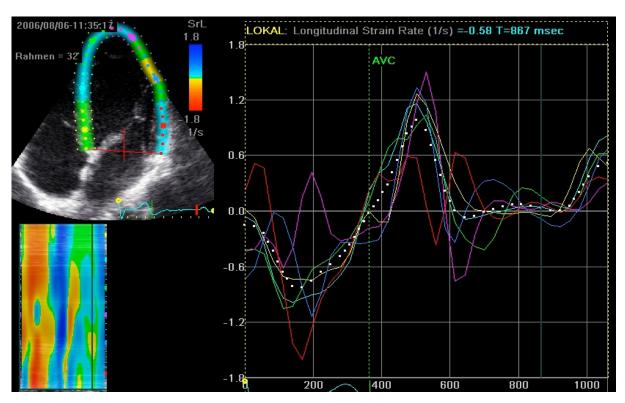
Um das Verhältnis E/A messen zu können, wurde der transmitrale Fluss mit dem gepulsten Doppler (auch Pulsed Wave Doppler; pw-Doppler) im apikalen Vierkammerblick an den geöffneten Mitralklappensegeln bestimmt. Dieser erlaubt die Darstellung der Blutstromgeschwindigkeit mit einer hohen örtlichen Auflösung, 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 [38]. 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.

Als Ausdruck für die Kontraktilität wird die Myokarddeformation in der einer bestimmten Zeit (Strainrate) gemessen, welche in 1/s angegeben wird. So lässt sich die systolische und diastolische Myokarddeformation darstellen, wobei für die longitudinal systolische linksventrikuläre Deformation Richtwerte von 1-1,5/s gelten. Die Abbildung 5 zeigt ein Beispiel der Bestimmung der longitudinalen Strainrate mittels Gewebe-Doppler-Technik.



**Abbildung 5:** Messung der systolischen (positive Werte) linksventrikulären Strainrate longitudinal mittels Gewebe-Doppler-Technik

## 3.5.2.3 Rechtsventrikuläre Funktion des Herzens

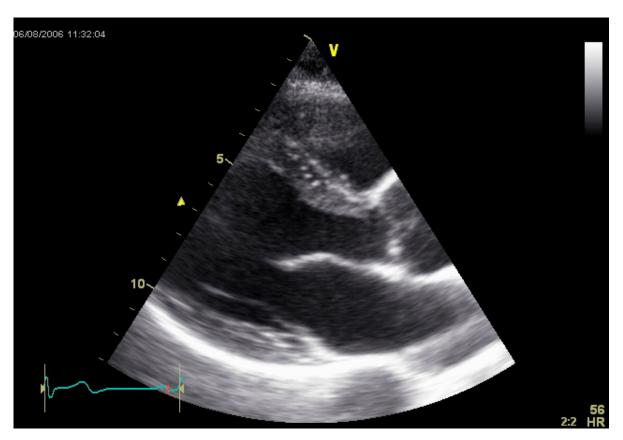
Als Marker für die Rechtsherzfunktion wurde TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) in Millimetern gemessen. Diese Messung erfolgte im M-Mode auf Ebene der Trikuspidalklappe im apikalen Vierkammerblick zur Abschätzung der Klappenbewegungen in Richtung Herzspitze [34]. Die Bestimmung von Volumen und Fractional Shortening wurden zur

weiteren Beurteilung des rechten Ventrikels analog zu den Messungen der linken Kammer durchgeführt.

Für die Untersuchungen des rechten Ventrikels werden analog zu den Messungen des linken Ventrikels 2D Strain und Strainrate dargestellt.

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

Standartmessungen erfolgten nach Internationalen Richtlinien [43].



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

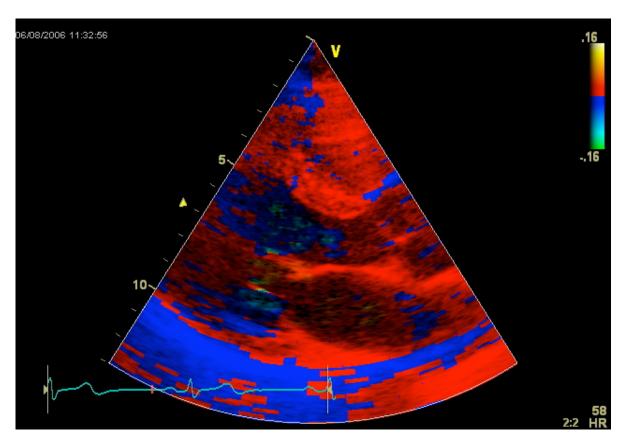
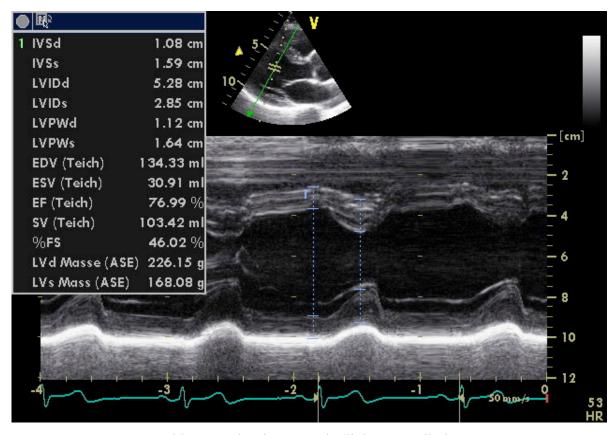


Abbildung 7: parasternal lange Achse im Gewebe-Doppler



**Abbildung 8:** parasternal lange Achse in M-Mode (linker Ventrikel)

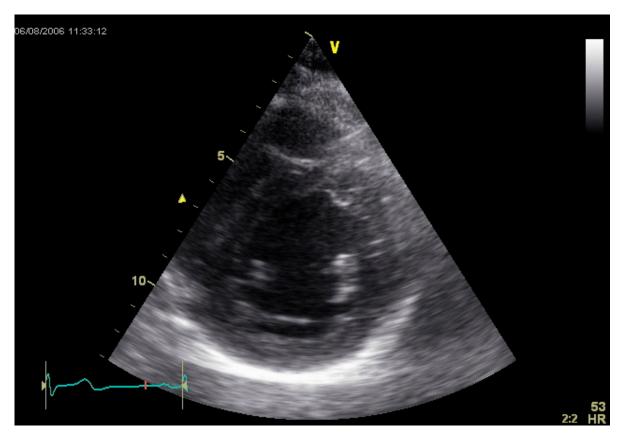


Abbildung 9: parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln (linker Ventrikel)

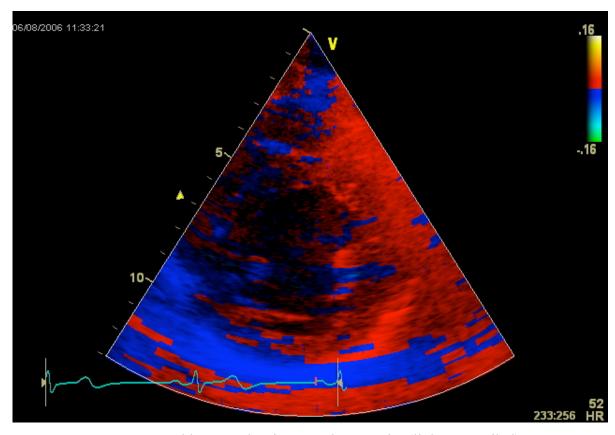


Abbildung 10: parasternal kurze Achse im Gewebe-Doppler (linker Ventrikel)

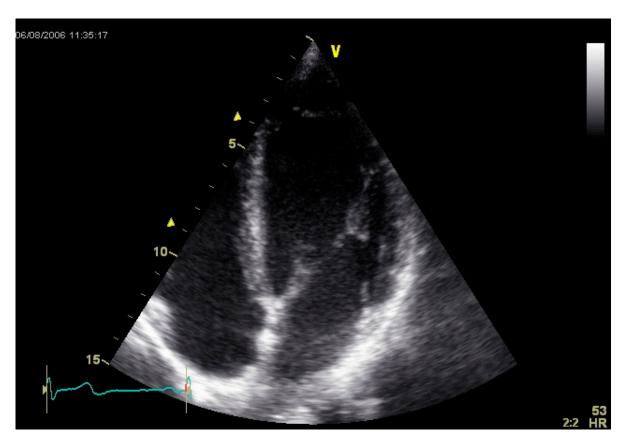


Abbildung 11: apikaler Vierkammerblick

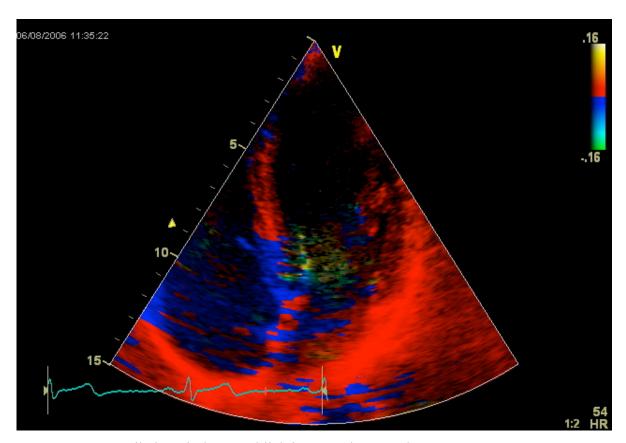


Abbildung 12: apikaler Vierkammerblick im Gewebe-Doppler

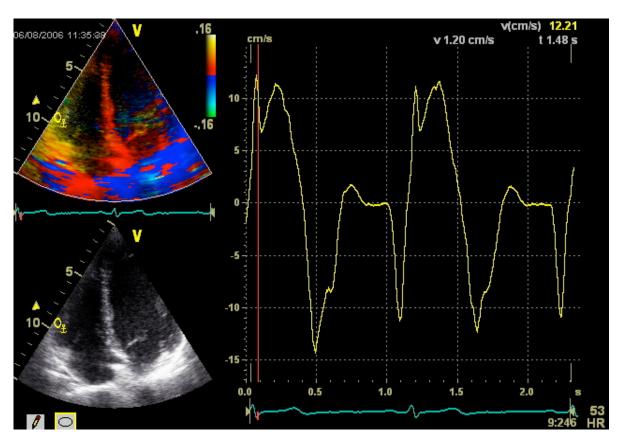


Abbildung 13: Gewebe-Doppler Darstellung des rechten Herzens im apikalen Vierkammerblick

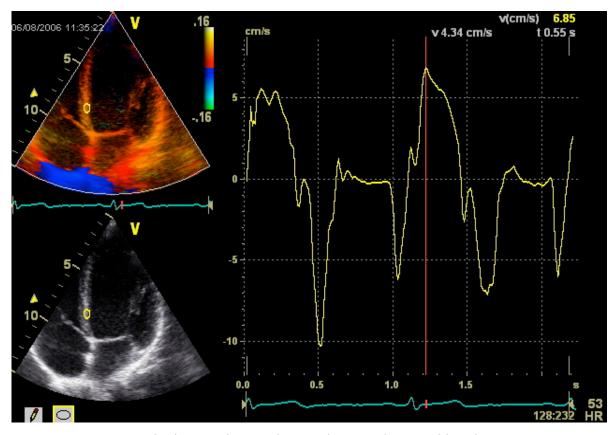
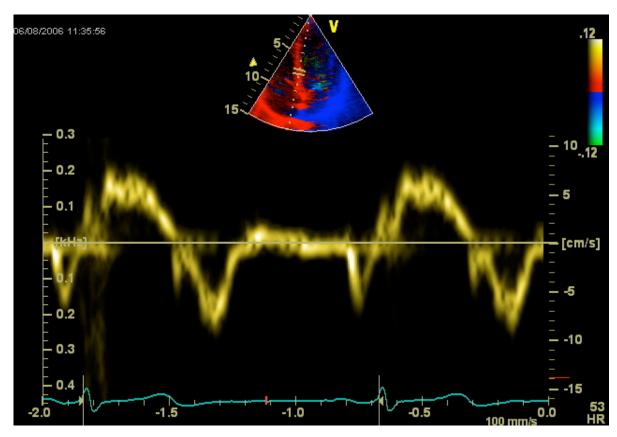


Abbildung 14: Quantitative-Analyse Farb-Gewebe-Doppler septal basal



**Abbildung 15:** pw-Gewebe-Doppler Bildgebung basal septal im apikalen Vierkammerblick

#### 3.5.3 Laboruntersuchungen

In den Studien 2006 und 2007 erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine venöse Blutentnahme aus der Kubitalvene. Es wurden ein EDTA (Ethylendiamintetraacetat)-Röhrchen, ein Heparin-Röhrchen und drei Serum-Röhrchen für die weiteren Untersuchungen abgenommen (siehe Tabelle 2). Die EDTA-Probe wurde zur weiteren Bestimmung des Blutbildes unmittelbar nach Abnahme in das Zentrallabor der Charité verschickt. Für die Bestimmung der anderen Marker, wie der kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP, sowie der Nierenfunktionsparameter, wurden die Serum-Röhrchen eine Stunde bei normaler Raumtemperatur stehend aufbewahrt und im Anschluss für 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen Zentrifugalbeschleunigung zentrifugiert. Das durch Zentrifugation von den Blutzellen abgetrennte Serum wurde in Eppendorfgefäße aufgeteilt und sofort bei -80 °C eingefroren.

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

Die Laborergebnisse der Post-Marathon-Untersuchung wurden intra-individuell bezüglich der Dehydratation korrigiert [39].

# **3.5.3.1** Blutbild

Für die hämatologischen Parameter, die bei der Baseline-Untersuchung, direkt nach dem Marathon und zum Follow-Up bestimmt wurden, füllte man ein EDTA-Röhrchen mit Blut. Das Blutbild wurde im Labor der Charité Berlin Mitte standardisiert ausgewertet. Eine Übersicht der untersuchten Parameter zeigt die Tabelle 2.

Tabelle 2: Darstellung der untersuchten Blutwerte zu den drei Untersuchungszeitpunkten

	Baseline	Post-Marathon	Follow-Up
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/I]	X	X	X
Myoglobin [μg/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

#### 3.5.3.2 Serum

Aus dem Serum wurden zu allen drei Untersuchungszeitpunkten die Elektrolyte Natrium und Kalium bestimmt, zur Bewertung der Leberfunktion dienten ALAT und Bilirubin. Zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte die Messung von Kreatinin, Cystatin C und die daraus abgeleitete glomuläre Filtrationsrate (GFR).

Zusätzlich wurden die Blutglukosekonzentration, C-reaktives Protein (CrP), Kreatinkinase (CK), sowie CK-MB, Haptoglobin und freies Hämoglobin ermittelt.

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

#### 3.5.3.3 Kardiale Biomarker

Kardiales Troponin T ist ein Eiweiß, welches nur im Herzen vorkommt und bei Herzinfarkt oder Kardiomyopathien und anderen Herzmuskelschädigungen ansteigt. Es wurde mittels Roche Elecsys 2010 aus dem Serum bestimmt.

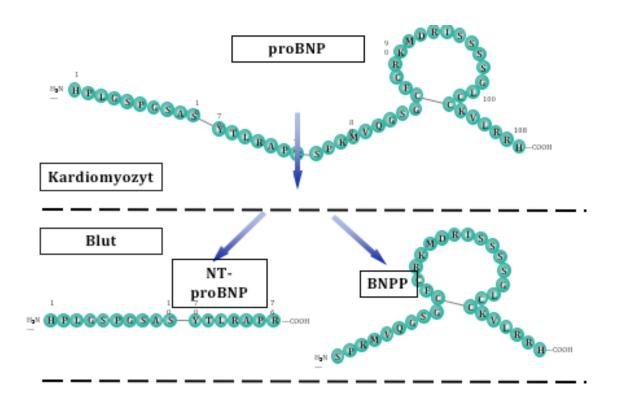
In dieser Studie wurde ein Test vierter Generation angewendet (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Die niedrigste Bestimmungsgrenze (Lower Limit of Detection; LLD) liegt für diesen Test bei 10 pg/ml. Alle Werte unter der LLD wurden auf 5 pg/ml gesetzt. Der Referenzwert (99. Perzentile) beträgt 14 pg/ml.

Die Troponinwertbestimmung direkt nach dem Marathon wurde an dem Dehydratationszustand der Probanden angepasst [40].

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

BNP ist ein Prohormon eines natriuretischen Peptids, welches nach myokardialer Dehnung bei Druck- und Volumenbelastung vor allem in der linken Herzkammer freigesetzt wird. Durch enzymatische Spaltung in den Herzmuskelzellen entstehen aus dem Prohormon das aktive BNP und das inaktive N-terminale Fragment (NT-proBNP). Eine schematische Darstellung der NT-proBNP Bildung und Freisetzung zeigt Abbildung 16. Dieser kardiale Biomarker steigt bei Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, akutem Koronarsyndrom, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertrophie mit diastolischer Dysfunktion an.

NT-proBNP Messungen erfolgten mit Elecsys-2010 (Elycsys proBNP, Roche Diagnostics, Deutschland) aus dem Serum. Es wurden altersentsprechende Grenzwerte nach Hess et al. festgelegt [39].



**Abbildung 16 :** Enzymatische Spaltung des proBNP (nach Eur Heart J, 2008 (29): 2388-2442)

# 3.5.3.4 Die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate und dem Cystatin C

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

Cystatin C ist ein Protein aus der Gruppe der Cysteinprotease-Inhibitoren, das zur Abschätzung der glomulären Filtrationsrate herangezogen wird. Die altersunabhängigen Normwerte liegen bei 0,53-0,95 mg/l [41].

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

#### 3.5.4 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 statistischen Analysen und die Vorplanung der Studien erfolgten unter

Anleitung und nach Beratung durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. K.-D. Wernecke vom Institut für Biostatistik der Charité.

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

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  $\chi^2$  Test verglichen.

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

Um die Abhängigkeit des Alters von klinischen Parametern zu prüfen, kam der Spearman Korrelationskoeffizient zu Anwendung. Intergroup Vergleiche und insbesondere die Prüfung der Beeinflussung der Änderungen der physiologischen Parameter in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Trainingsleistung, Laufleistung etc. erfolgte mittels ANOVA mit Hilfe von post-hoc Tests: Tukey HSD für homogene Varianzen, Dunett-T3 für inhomogene Varianzen.

Die multivariante 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.

# 4. Ergebnisse

### 4.1 Probanden

Insgesamt haben wir 167 männliche und weibliche Probanden in unsere Studie eingeschlossen, die sich für den 33. und 34. Berlin Marathon angemeldet hatten. Davon gesunde 89 gesunde Frauen und 78 gesunde Männer.

Zur Voruntersuchung in der Männer-Studie 2006 wurden 86 Läufer eingeladen. Nach den ersten Untersuchungen schieden zwei Teilnehmer wegen eines positiven Ergometriebefundes, zwei wegen einem TnT-Wert über die Normgrenze, zwei weitere aus persönlichen Gründen aus. Ein Läufer wurde wegen eines Hirninfarkts in der Anamnese, und ein Proband wegen einer bisher nicht bekannten kontrollierbaren Hypertonie aus der Studie ausgeschlossen.

Die verbliebenen 78 Probanden konnten in die Männer-Studie 2006 eingeschlossen werden.

Von 111 in die Studie aufgenommenen Läuferinnen am Berlin-Marathon 2007 konnten die Daten von 89 verwertet werden. Insgesamt haben wir 22 Studienteilnehmerinnen ausgeschlossen. Zwei Studienläuferinnen mussten unsere Studie aufgrund von gehäuften ventrikulären Extrasystolen in der Ergometrie (vor dem Marathon-Lauf) verlassen. Bei einer Studienläuferin fanden wir ein hypermobiles Vorhofseptum in der Baseline-Echokardiographie. Eine Probandin befand sich unter laufender Behandlung mit Erythropoetin bei Anämie, bei einer weiteren Studienteilnehmerin erfolgte kein Start aufgrund einer kleinen gynäkologischen Operation zwei Tage vor dem Marathon. Bei drei Studienläuferinnen traten fiebrige Infekte vor dem Lauf auf, aus persönlichen Gründen aus der Studie sind weitere fünf Läuferinnen ausgetreten. Eine weitere Probandin nahm an dem Marathon nicht teil, da die Wadenkrämpfe ihr den Start unmöglich machten. Nur den halben Marathon gelaufen ist eine weitere Studienläuferin. Bei sechs Studienläuferinnen bekamen wir nach dem Lauf zu wenig Material bei der Blutentnahme. Wir gehen davon aus, dass dies aufgrund von Kreislaufzentralisierung oder Dehydrierung geschah. Eine andere Probandin ist zur Nachuntersuchung nicht erschienen.

### 4.2 Baseline Daten

Bei allen Probanden zeigte sich ein Sinusrhythmus mit einer niedrig normalen Frequenz. Es zeigten sich keine Herzrhythmusstörungen, keine Erregungsrückbildungsstörungen oder Zeichen der Links- bzw. Rechtsherzhypertrophie. Alle Studienteilnehmer erhielten bei der ersten

Untersuchung einen Fragebogen, der im Anhang zu finden ist. Daraus gingen persönliche Angaben zu Alter, Körpergewicht und Größe hervor. Es wurden auch Fragen nach Lauferfahrung, bereits absolvierten Marathonläufen und Intensität des wöchentlichen Trainings oder Ausdauersports allgemein beantwortet. Die Probanden machten Aussagen zu Grund- und Chronischen Erkrankungen oder Vorerkrankungen und Operationen. Es wurden anamnestische Angaben zum Rauchen, Alkoholkonsum, zu eventueller Medikamenteneinnahme, zu Allergien, kardiale Voruntersuchungen wie EKG, Ergometrie oder Echographie, zum Berufstatus und zur Familiensituation gemacht.

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Ergebnisse der Voruntersuchungen.

**Tabelle 3:** Untersuchungsergebnisse aller Probanden

	n = 167
Alter	50 ± 11,4
Body Mass Index (kg/m²)	$22 \pm 2$
Herzfrequenz [1/Minute]	62 ± 9
Blutdruck in mmHg systolisch diastolisch	125 ± 14 81 ± 9
Wöchentliches Training in km	$53 \pm 19$
Lauferfahrung in Jahren	$14 \pm 11$
Absolvierte Marathonläufe	$15 \pm 36$

Tabelle 4: Untersuchungsergebnisse der Baseline-Daten ältere Läufer vs. Kontrollgruppe

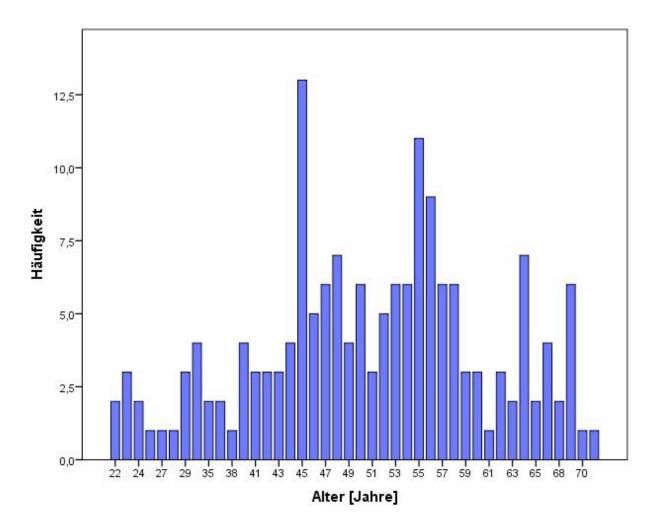
	Ältere (> 50 J.)	Kontrollgruppe (≤ 50 J.)	p
N	93	74	
Alter	$58.3 \pm 5.8$	$40.2 \pm 8.3$	< 0.001
Männer (%)	40	30	0,07
Body Mass Index (kg/m²)	23 ± 2	$22 \pm 2,2$	0.027
Herzfrequenz [1/Minute]	62 ± 9	$61 \pm 8.5$	0,37
Blutdruck in mmHg			
systolisch	$128 \pm 15$	$122 \pm 12$	0,015
diastolisch	81 ± 9	80 ± 8.5	0,38
Wöchentliches Training in km	55 ± 15	52 ± 18	0,51
Lauferfahrung in Jahren	18 ± 12	8 ± 6,4	< 0.001
Absolvierte Marathonläufe	$375 \pm 47$	28 ± 5,4	< 0.001

Die Teilnehmer waren in beiden Läufen im Alter von 22 - 72 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei  $50.2 \pm 11.4$  Jahren. 93 Läufer waren älter als 50 Jahre (siehe Tabelle 5). Es gab 31 (16 %) Läufer, die älter als 60 Jahre waren.

Tabelle 5: Altersverteilung

Alter (Jahre)	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	p
≤ 50	74	22	49	40,18	< 0.001
> 50	93	50	72	58,26	< 0.001

Die Alterverteilung zeigt auch die unten stehende Graphik.



Graphik 3: Altersverteilung

12 von den in die Studie eingeschlossenen Läufern gaben an, aktuell Zigaretten zu rauchen. Davon waren 6 Männer und 6 Frauen. Diese Probanden hatten anamnestisch keine chronischen Vorerkrankungen und litten aktuell nicht an Lungen- oder Herzproblematik.

## 4.3 Daten zum 33. und 34. Berlin Marathon

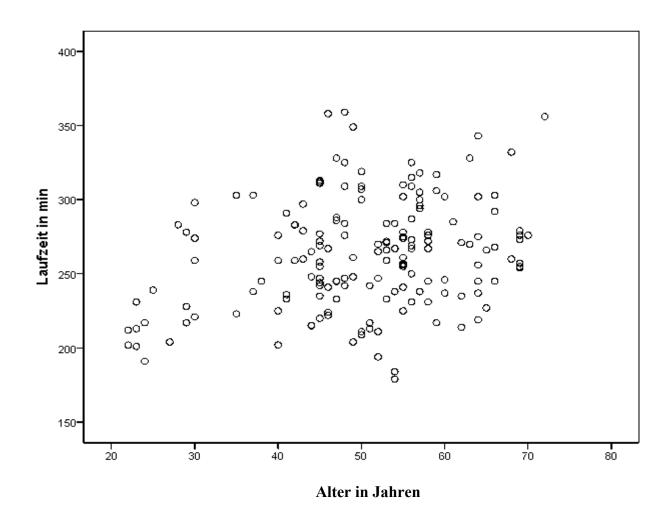
Der 33. Berlin Marathon fand am 24. September 2006 ab 9 Uhr im Zentrum Berlins statt. Mittags herrschten Temperaturen von ca. +23,5 °C. Die Luftfeuchtigkeit betrug 46 Prozent. Insgesamt erreichten 27 230 Läufer und Läuferinnen das Ziel.

Alle 78 männlichen Probanden erreichten nach erfolgreicher Teilnahme am Marathon das Zielzelt. Es traten keine klinisch relevanten Probleme während oder nach dem Lauf auf. Auch

zur Nachuntersuchung erschienen alle Studienteilnehmer, so dass niemand im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen werden musste.

Der 34. Berlin Marathon fand am 30. September 2007 ab 9 Uhr statt. Die Temperatur betrug zu diesem Zeitpunkt ca. 12 °C, die Luftfeuchtigkeit etwa 75 Prozent. Insgesamt kamen 32 638 Läufer und Läuferinnen an diesem Berlin Marathon ins Ziel.

Unsere Probanden bestritten den Marathon mit einer Durchschnittszeit von  $263 \pm 37$  (= 4:23:00 h) Minuten. Entsprechend der Einlaufzeit der Probanden begannen wir sofort mit den Untersuchungen. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der gelaufenen Zeiten bei allen Probanden.



Graphik 4: Verteilung der Marathonlaufzeit (in min)

Die meisten Probanden haben die Strecke von 42,195 km in vier bis fünf Stunden bewältigt. Es gab vier Läufer, die das Ziel nach weniger als 200 Minuten erreichten. Drei Probanden benötigten für den Zieleinlauf mehr als 350 Minuten (siehe Graphik 4).

## 4.4 Echokardiographie

In der echokardiographischen Ultraschalluntersuchung konnten zu allen Zeitpunkten die Größe der Herzkammern, die Pumpfunktion und die Klappenfunktion in den drei aufgezeichneten Herzzyklen regelrecht dargestellt werden.

Bei den Voruntersuchungen wurden bei den Probanden keine pathologischen Werte ermittelt. Nur bei einer Studienläuferin fanden wir in der Baseline-Echokardiographie ein hypermobiles Vorhofseptum, so dass sie aus der Studie ausgeschlossen wurde. Alle Läufer hatten in der Baseline Untersuchung eine niedrignormale Herzfrequenz (Tabelle 3). Es bestand kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz bei den älteren Probanden (> 50 J.) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $\leq$  50) (Tabelle 4). Bei der Ankunft in das Studienzelt nach dem Lauf wiesen alle Probanden eine signifikante Tachykardie auf: Basisherzfrequenz:  $62 \pm 9$ /min; direkt nach dem Lauf:  $88.2 \pm 14.2$ /min, p < 0.001. Die echographische Untersuchung unmittelbar nach dem Marathon wurde unter tachykardem Sinusrhythmus durchgeführt.

# 4.4.1 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Zur Ermittlung der systolischen Funktion verwendeten wir die Verkürzungsfraktion (FS) (fractional shortening) [%], die maximale systolische Flussgeschwindigkeit [m/s], die systolische Kontraktionslänge (Tissue Tracking) [mm] und den longitudinal gemessenen 2D Strain. Die Parameter der systolischen Herzfunktion wurden mittels Gewebedoppler Bildgebung (TDI) ermittelt.

Nach dem Marathonlauf wies die Verkürzungsfraktion (FS) einen signifikanten Anstieg auf:  $46.1 \% \pm 8.2 \%$ , im Vergleich zu der Baseline Untersuchung mit  $41.6 \% \pm 7.2 \%$ , p < 0.001. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit [m/s] veränderte sich von  $0.07 \pm 0.02$  in der Baseline Untersuchung auf  $0.08 \pm 0.02$ , p < 0.001 nach dem Marathon und bleib damit im physiologisch normalen Bereich, ohne Nachweis einer Altersabhängigkeit. Die myokardialen TDI-gemessenen systolischen Geschwindigkeiten waren physiologischerweise altersabhängig [28].

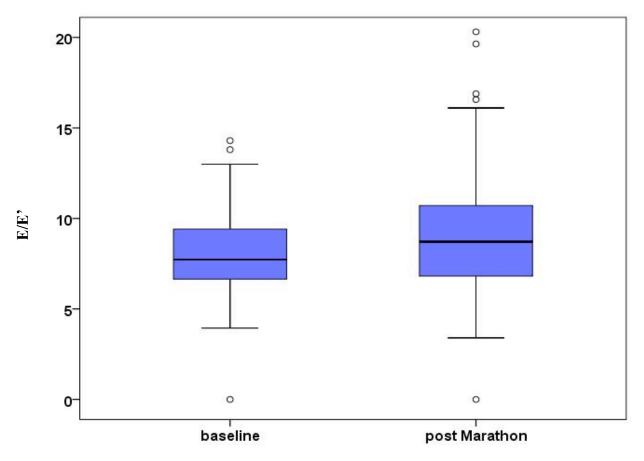
Weiterhin kam es zur einer milden, aber signifikanten Änderung des Tissue Tracking [mm]: Baseline  $13.1 \pm 2.5$ , post Marathon  $11.6 \pm 2.8$ , p < 0,001. Der longitudinal gemessenen 2D Strain [%] ergab nach dem Lauf auch eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline,  $18.4 \pm 3.4$ , nach dem Marathon  $19.8 \pm 4.4$ , p < 0,001. Diese Werte bewegten sich in einem nicht klinisch relevanten oder pathologischen Bereich, sondern sind als physiologisch anzusehen. Der

Tei-Index veränderte sich nicht signifikant: Baseline  $0.50 \pm 0.18$ , nach dem Lauf  $0.51 \pm 0.15$ , p < 0.27. Es ergab sich kein altersabhängiger signifikanter Zusammenhang mit Änderungen unter Belastung (p = 0.12).

### 4.4.2 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

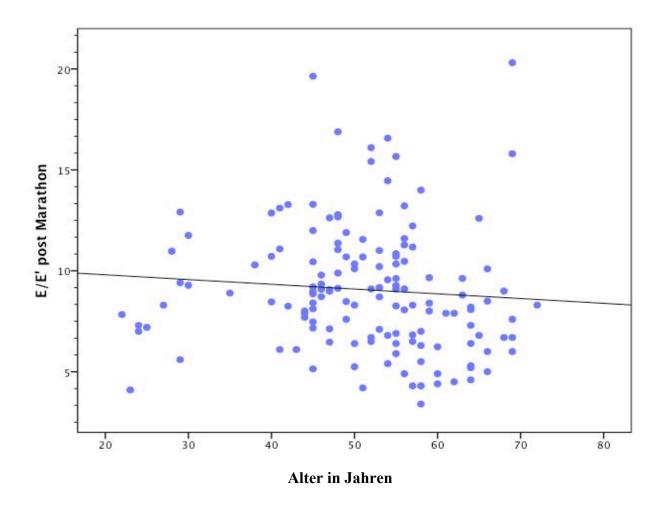
Das transmitral gemessene Verhältnis E/A (früher transmitraler Einstrom in Relation zum späten transmitralen Einstrom) war nach dem Marathon-Rennen signifikant reduziert: p < 0,001. Trotz der Abnahme bewegten sich die Veränderungen der Werte von  $1,4 \pm 0,6$  zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung auf  $1,0 \pm 0,4$  nach dem Marathon. Ein Bereich, der noch einem altersentsprechendem Normalbefund entsprach.

Das Verhältnis E/E' veränderte sich im Vergleich zur Voruntersuchung auch signifikant: Baseline  $8,0\pm2,1$ , nach dem Lauf  $9,0\pm3,2$ , p < 0,001. Das Verhältnis E/E' gilt als Parameter für den enddiastolischen Druckanstieg des linken Vorhofes. Pathologisch wäre es ab Werten > 15, der sogenannte Graubereich beträgt 9-15.



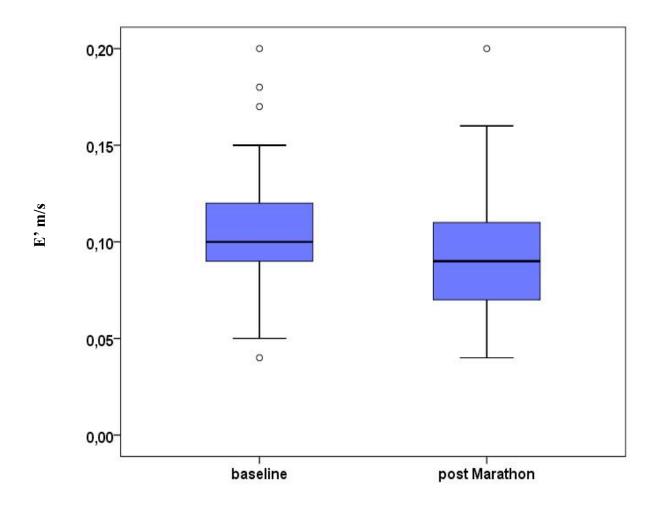
**Graphik 5:** Verhältnis E/E' vor und nach dem Marathon

Die relativen Veränderungen von E/E' zeigten eine Altersabhängigkeit: Spearman's Korrelationskoeffizient 0,21, p = 0,02, also in einem nicht relevanten Koeffizientenbereich.



**Graphik 6:** Die relativen Veränderungen von E/E' nach dem Marathon in Abhängigkeit zum Alter der Probanden

Die Dezelerationszeit des transmitral gemessenen E war nach der Marathondistanz signifikant abgefallen. Für E (DT) galt: in der Baseline Untersuchung:  $195 \pm 63$  ms, direkte Messung nach dem Marathonlauf:  $140 \pm 47$  ms, p < 0,001. Für E' (septal basal) wurden folgende Werte gemessen: Baseline:  $0,1 \pm 0,03$  m/s, nach dem Lauf:  $0,09 \pm 0,03$  m/s, p < 0,001.



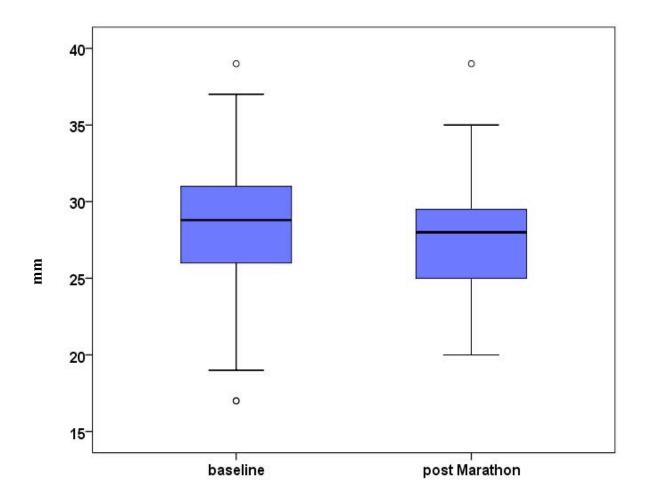
**Graphik 7:** E' (pw-Gewebe-Doppler, m/s)

### 4.4.3 Rechtsventrikuläre Funktion des Herzens

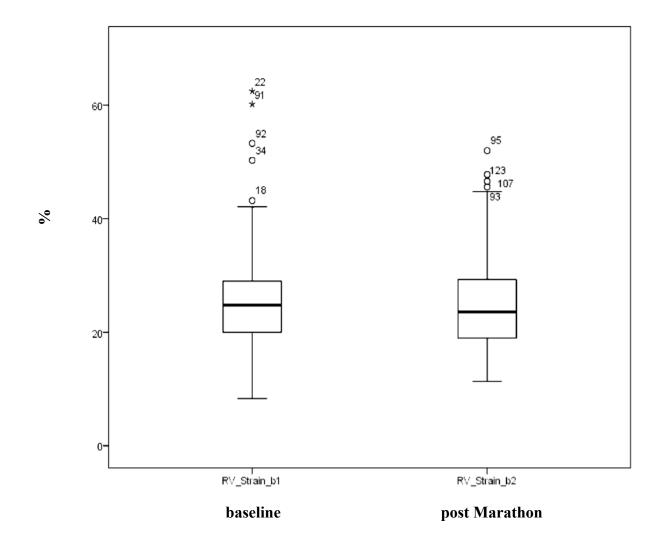
TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) war, gemessen in Millimetern, nach dem Marathon mit  $27.3 \pm 3.3$  signifikant niedriger, als in der Baseline Untersuchung:  $28.1 \pm 4.0$ , p = 0.025.

Nach dem Lauf zeigte es sich eine ebenfalls signifikante (aber nicht klinisch relevante) Reduktion des RVEDD [mm]: Baseline Parameter:  $33.3 \pm 6.3$  mm, Messung nach dem Lauf:  $32.0 \pm 5.4$  mm, p = 0.008.

Die basal gemessenen Strainwerte des rechten Ventrikels wiesen keine signifikanten Veränderungen in der Untersuchung direkt nach dem Lauf auf. Strain RV basal (in %) in der Baseline-Untersuchung betrug  $25,6\pm8,5$ , nach dem Marathon  $24,8\pm8,5$ , p = 0,77. Die folgenden Boxplot Analysen zeigen in der graphischen Darstellung diese Veränderungen.



**Graphik 8:** Darstellung der TAPSE vor und nach dem Marathon



Graphik 9: Darstellung Strain RV basal (in %) in der Baseline und nach dem Marathon

# 4.4.4 Ergebnisse der Veränderungen

Eine Gesamtübersicht über die Veränderungen der echokardiographischen Parameter mit Bezug auf die Ergebnisse vor und nach dem Lauf liefert Tabelle 6.

**Tabelle 6:** Veränderung der echokardiographischen Charakteristika aller Probanden vor und direkt nach dem Lauf

	baseline	post Marathon	p
FS [%]	$41,6 \pm 7,2$	$46,1 \pm 8,2$	< 0,001
Tissue Tracking septal basal [mm]	$13,1 \pm 2,5$	$11,6 \pm 2,8$	< 0,001
Longitudinal 2D strain septal basal [%]	$18,4 \pm 3,4$	$19.8 \pm 4.4$	< 0,001
Tei-index	$0,50 \pm 0,18$	$0,51 \pm 0,15$	0,27
E/A	$1,4 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,4$	< 0,001
E/E'	$8,0 \pm 2,1$	$9,0 \pm 3,2$	< 0,001
E'[m/s]	$0.1 \pm 0.03$	$0.09 \pm 0.03$	< 0,001
Maximum systolic velocity [m/s]	$0,07 \pm 0,02$	$0.08 \pm 0.02$	< 0,001
DT [ms]	$195 \pm 63$	$140 \pm 47$	< 0,001
TAPSE [mm]	$28,2 \pm 4,1$	$27,3 \pm 3,3$	< 0,025
RVEDD [mm]	$33,3 \pm 6,3$	$32,0 \pm 5,4$	< 0,008
Strain RV basal [%]	$25,6 \pm 8,5$	$24.8 \pm 8.5$	0,77

**Tabelle 7:** Veränderung der echokardiographischen Charakteristika vor und direkt nach dem Lauf bei den älteren Läufern vs. Kontrollgruppe

	Ä	ltere (> 50 J.	)	Kontrollgruppe (≤ 50 J.)			
	baseline	Post Marathon	p	baseline	Post Marathon	p	
FS [%]	41,9 ± 0,8	$47 \pm 0,9$	< 0,001	41,2 ± 0,8	$44.8 \pm 0.9$	0,01	
Tissue Tracking septal basal [mm]	12,6 ± 2,5	$10,9 \pm 3$	< 0,001	13,8 ± 1,9	$12,2 \pm 2,7$	< 0,001	
Longitudinal 2D strain septal basal [%]	17,5 ± 4,2	$18,6 \pm 4,2$	0,002	18,6 ± 3,3	$20.9 \pm 4.6$	< 0,001	
Tei-Index	0,51 ± 0,2	$0,52 \pm 0,2$	0,39	0,48 ± 0,2	$0,49 \pm 0,1$	0,56	
E/A	$1,2 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$	< 0,001	$1,7 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,4$	< 0,001	
E/E'	$8,1 \pm 2,1$	$8,7 \pm 3,3$	0,37	$7,8 \pm 2$	9,4 ± 3	< 0,001	
E'[m/s]	0,09 ± 0,02	$0.08 \pm 0.02$	< 0,001	0,11 ± 0,03	$0.1 \pm 0.03$	0.06	
Maximum systolic velocity [m/s]	0,07 ± 0,01	$0,09 \pm 0,02$	< 0,001	0,08 ± 0,02	$0,09 \pm 0,02$	< 0,001	
DT [ms]	184,5 ± 54	$138,6 \pm 49$	< 0,001	209 ± 71,4	142,3 ± 45,4	< 0,001	
TAPSE [mm]	$28 \pm 4,3$	$26,8 \pm 3,5$	0,002	$28 \pm 3,5$	$27.8 \pm 3$	0,95	
RVEDD [mm]	34,9 ± 6,3	$33,1 \pm 5,8$	0,005	31,2 ± 5,7	30,6 ± 4,4	0,37	
Strain RV basal [%]	$26 \pm 0.9$	$23,9 \pm 0,8$	0,205	24 ± 1,0	26 ± 1,0	0,17	

**Tabelle 8:** Statistische Signifikanz der echokardiographischen Charakteristika vor und direkt nach dem Lauf bei den älteren Läufer vs. Kontrollgruppe

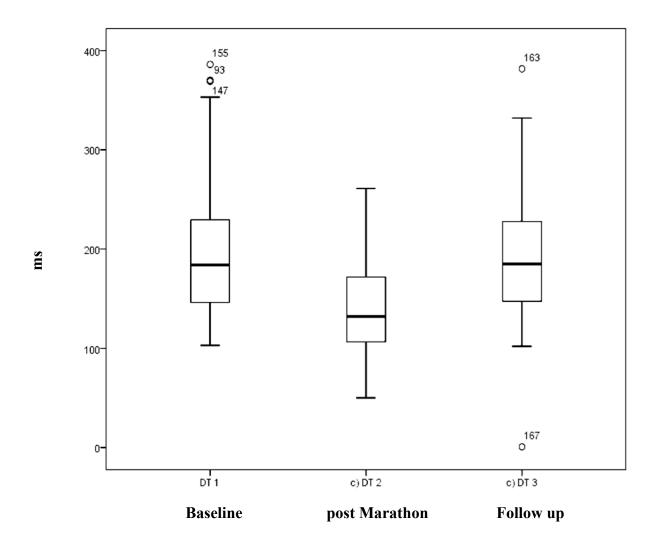
	Ältere vs.	Kontrollgruppe
	Baseline p	post Marathon p
FS [%]	0,58	0,38
Tissue Tracking septal basal [mm]	0,002	0,001
Longitudinal 2D strain septal basal [%]	0,16	0,001
Tei-index	0,33	0,39
E/A	< 0,001	0,03
E/E'	0,71	0,04
E'[m/s]	< 0,001	< 0,001
Maximum systolic velocity [m/s]	0.22	0,98
DT [ms]	0,04	0,58
TAPSE [mm]	0,81	0,09
RVEDD [mm]	0,001	0,006
Strain RV basal [%]	0,09	0,15

Die nicht klinisch relevanten Veränderungen der echographischen Parameter direkt nach dem Lauf wiesen in den Kontrolluntersuchungen nach zwei Wochen eine komplette Regredienz auf. Die systolische Herzfunktion, darunter die Verkürzungszeit (FS), Flussgeschwindigkeit, Kontraktionslänge waren weiter komplett normal.

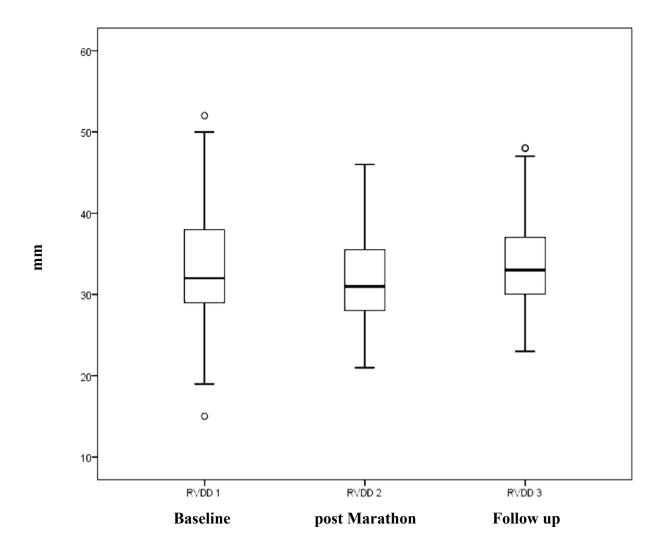
Die kurzzeitigen diastolischen Veränderungen waren in den Nachuntersuchungen wieder im Niveau der Baseline Untersuchung.

Die Rechtsherzfunktion mit RVEDD und TAPSE erreichte die Ausgangswerte.

Die folgenden Beispiele der Boxplot-Darstellungen verdeutlichen die Veränderungen.



Graphik 10: Darstellung der Dezelerationszeit an allen drei Untersuchungszeitpunkten



Graphik 11: Darstellung des RVDD an allen drei Untersuchungszeitpunkten

### 4.4.5 Die Intra- und Interobservervariabilität

Für die drei echokardiographischen Untersuchungen 2006 und 2007 hatten wir fünf verschiedene Kardiologen. Die Intra- und Interobservervariabilität lag bei allen Messungen unter 10 %. Die Interobserver-Variabilität lag für die Strain-Werte bei r=0.94 und die Intraobserver-Variabilität bei r=0.96. Für die Strainrate Untersuchungen war die Interobserver-Variabilität r=0.93 und die Intraobserver-Variabilität r=0.89. In der Bland-Altman-Analyse waren die Unterschiede 0,2  $\pm$  0,5 % für Strain und 0,2  $\pm$  0,36 m/s² für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion. Die mittleren  $\pm$  SD Intraobserver Unterschiede waren 0,3  $\pm$  0,4 % für den zweidimensionalen Strain und 0,1  $\pm$  0,16 m/s² für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion. In der Bland-Altman-Analyse waren die Unterschiede 0,84  $\pm$  0,51 % für Strain und 0,09  $\pm$  0,058 Sekunden-1 für die Strainrate. Diese Korrelationskoeffizienten waren 0,79 für Strain und 0,58 für Strainrate. Diese Korrelationskoeffizienten betrugen 0,72 für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion versus Strain und 0,68 für die myokardiale Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion versus Strain rate.

### 4.5 Labor

### 4.5.1 Blutbild und Serum

Das Blutbild und Serum zeigten zum ersten Untersuchungszeitpunkt bei allen Probanden Normalbefunde.

Die direkt nach dem Lauf entnommenen Blutproben zeigten einen signifikanten Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit, Elektrolyte wie Natrium und Kalium. Diese Werte stiegen als Zeichen der Dehydratation nach dem langen Lauf an. Die Tabelle 9 verdeutlicht die Veränderungen.

 Tabelle 9: Blutwertveränderungen aller Probanden vor und nach dem Marathon

	Baseline	Post-Marathon	p
Hämoglobin [g/dl]	$13.7 \pm 0.9$	$14.6 \pm 1.2$	< 0.001
Natrium [mmol/l]	140 ± 2	142 ± 3	< 0.001
Kalium [mmol/l]	$4.0 \pm 0.3$	$4.5 \pm 0.5$	< 0.001
Hämatokrit	$0.40 \pm 0.02$	$0.43 \pm 0.03$	< 0.001

**Tabelle 10:** Blutwertenveränderungen bei den älteren Läufer vs. Kontrollgruppe vor und nach dem Marathon

Ältere (> 50 J.)				Kontrollgruppe (≤ 50 J.)		
	baseline	Post Marathon	р	baseline	Post Marathon	p
Hämoglobin [g/dl]	$13.9 \pm 0.8$	14,9 ± 1,1	< 0.001	13,6 ± 1	14,3 ± 1,2	< 0.001
Natrium [mmol/l]	140,5 ± 2,3	$143,2 \pm 4$	< 0.001	139,6 ± 1,9	141,8 ± 2,6	< 0.001
Kalium [mmol/l]	$4,1 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,5$	< 0.001	$3,9 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,5$	< 0.001
Hämatokrit	$0.4 \pm 0.02$	0,43 ± 0,03	< 0.001	$0.4 \pm 0.03$	0,42 ± 0,03	< 0.001

**Tabelle 11:** Statistische Signifikanz der Blutwertveränderungen bei den älteren Läufer vs. Kontrollgruppe vor und nach dem Marathon

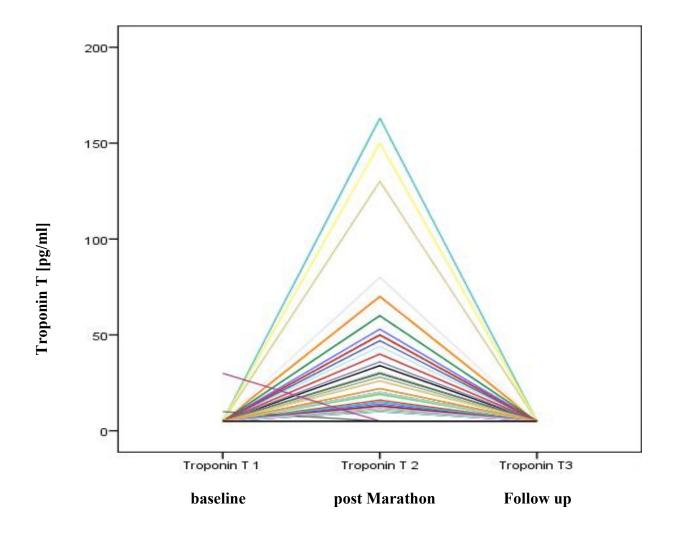
	Ältere vs. Kontrollgruppe				
	Baseline p	post Marathon p			
Hämoglobin [g/dl]	0,05	0,004			
Natrium [mmol/l]	0,01	0,002			
Kalium [mmol/l]	< 0,001	< 0,001			
Hämatokrit	0,04	0,01			

Die Laborergebnisse der Nachuntersuchungen zeigten wieder Normalwerte.

# 4.5.2 Kardiales Troponin T

Vor dem Lauf zeigten nur zwei Probandinnen in jeweils einer Altersgruppe pathologische Werte. In der Voruntersuchung zeigten alle übrigen Probanden einen cTnT-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (LLD). Die Mittelwerte von Troponin, gemessen in pg/ml, betrugen in der Baseline-Untersuchung  $5,18 \pm 1,97$ , der Maximalwert betrug 30,0.

Nach dem Marathonlauf hatten 39 Läufer (23,8 %) einen Anstieg des TnTs über die Nachweisgrenze, bis maximal 163,0 pg/ml, Standartabweichung 23,88 pg/ml. In der Follow up Untersuchung waren alle Werte wieder unterhalb der Nachweisgrenze bei 5,00 pg/ml (siehe Graphik 12).



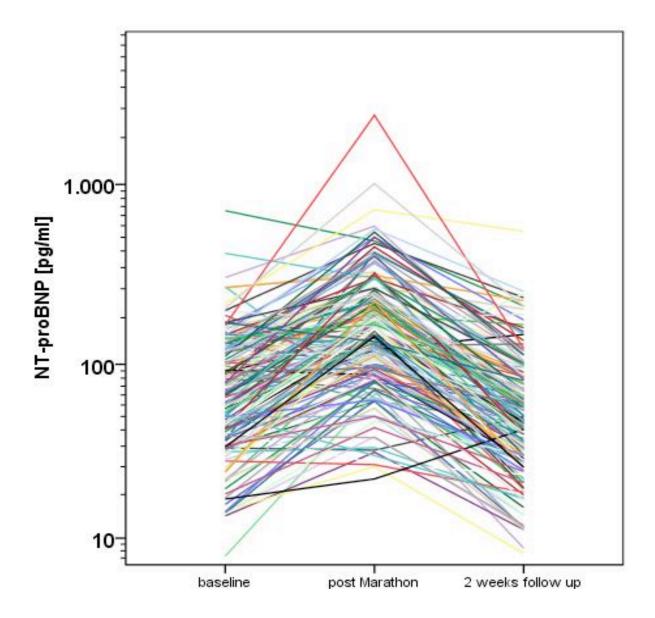
Graphik 12: Verlauf von Troponin zu den drei Messzeitpunkten

Die Probanden mit erhöhten cTnT-Werten unterschieden sich nicht hinsichtlich des wöchentlichen Trainingsumfangs oder erzielten Laufzeit. Auch der zu den echokardiographischen und laborchemischen Parametern bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Troponin-Erhöhung und Lebensalter, es fanden sich sogar tendenziell mehr Erhöhungen von Troponin in der Altersgruppe ≤ 50 Jahre im Vergleich zur Gruppe > 50 Jahre (44 % vs. 31 %, p = 0.07). Die Mittelwerte in den beiden Altersgruppen (Gruppe I > 50 vs. Gruppe II  $\leq$  50 Jahre) unterschieden sich vor dem Marathon nicht signifikant voreinander (5,2  $\pm$ 2,6 vs.  $5,1 \pm 0,6$ , p = 0,08) und auch nicht signifikant unmittelbar nach dem Marathonlauf (12,1  $\pm 17.8 \text{ vs. } 19.4 \pm 17.4, p = 0.07$ ).

# 4.5.3 NT pro-BNP

In der Baseline-Untersuchung zeigten sich eine erhöhte NT pro-BNP Konzentrationen bei 10 Läufern. Die Grenzwerte (cut-off point) waren nach Hess et al. [39] festgelegt.

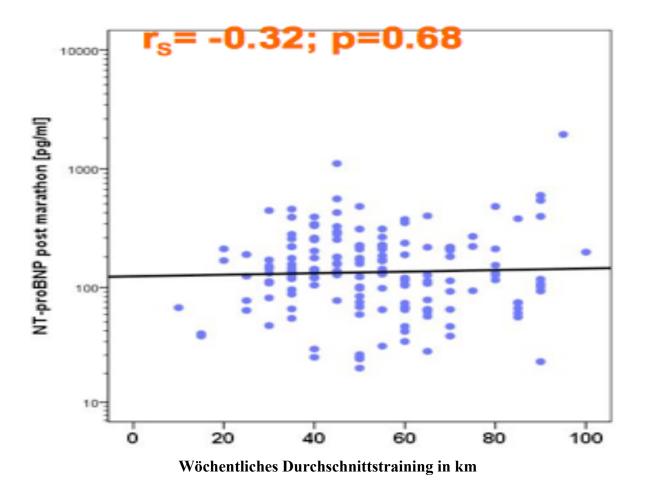
Direkt nach dem Lauf konnte bei 24 (20,7 %) Probanden ein signifikanter Anstieg des NT pro-BNP Wertes im Blut nachgewiesen werden. NT pro-BNP [pg/ml] Baseline 91  $\pm$  79, nach dem Lauf 201  $\pm$  224, p < 0,001. Zwei Wochen nach dem Lauf waren die Werte wieder im Normalniveau.



**Graphik 13:** Verlauf von NT-proBNP zu den drei Messzeitpunkten (Es handelt sich nicht um die Darstellung des tatsächlichen Verlaufes der gemessenen Konzentrationen. Zur besseren Lesbarkeit verbinden Linien die Einzelmessungen jeweils eines Probanden)

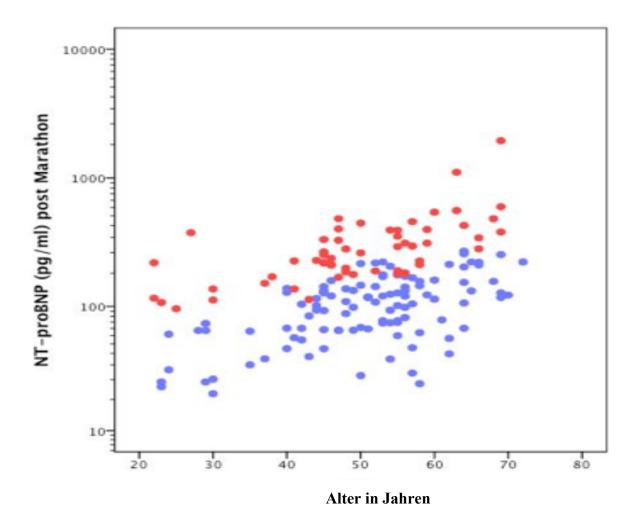
Es konnte keine Korrelation zwischen wöchentlichem Training oder gelaufener Zeit eruiert werden. Auch eine Korrelation zu echokardiographischen Parametern zu den drei Untersuchungszeitpunkten konnte nicht nachgewiesen werden.

Nachfolgende Graphik 14 beschreibt den Anstieg des NT pro-BNPs in Bezug auf die wöchentlich gelaufenen Trainingskilometer. Eine Abhängigkeit des Biomarkers von den Trainingskilometern findet sich nicht.



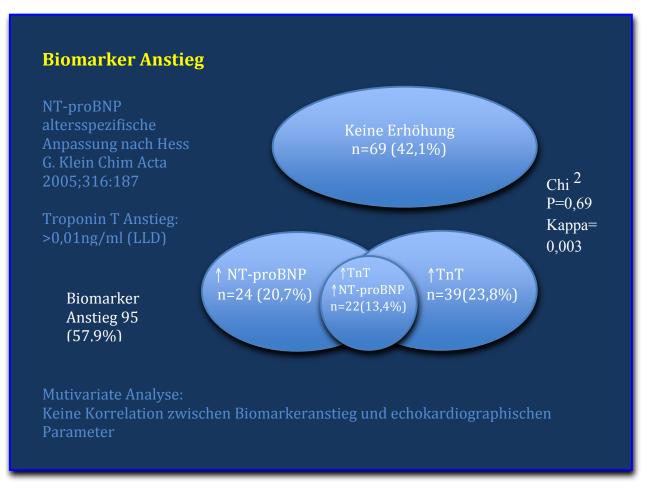
Graphik 14: Zusammenhang zwischen Anstieg von NT-proBNP und wöchentlichem Training

Es gab keinen Zusammenhang zwischen individuellen NT-proBNP-Anstiegen und dem Alter der Probanden (p = 0,77). Siehe Graphik 15. Es fanden sich sogar tendenziell mehr Erhöhungen von NT-proBNP in der Altersgruppe  $\leq$  50 Jahre (40 % vs. 29 %, p = 0,08): die Mittelwerte in den beiden Altersgruppen (Gruppe I > 50 vs. Gruppe II  $\leq$  50 Jahre) unterschieden sich vor dem Marathon nicht signifikant voreinander (99,3  $\pm$  88,7 vs. 81,3  $\pm$  64,6, p = 0,08) und auch nicht signifikant unmittelbar nach dem Marathonlauf (220  $\pm$  241,6 vs. 136  $\pm$  95,8, p = 0,07).



**Graphik 15:** Zusammenhang zwischen individuellen NT-proBNP-Anstiegen und Alter der Probanden

Eine Korrelation zwischen Anstieg des NT-pro BNPs und des Troponin T fand sich nicht. Als Test wurde der Chi-Quadrat-Test gewählt: p = 0.69.



**Abbildung 17 :** Darstellung Anstieg TnT und NT-proBNP als Kreisdiagramm (Abb. Nach Knebel et al. ESC 2009)

# 4.5.4 Nierenfunktionsparameter

Als bester Nierenfunktionsparameter gilt die glomeruläre Filtrationsrate. Zur Untersuchung der Änderungen wurde Cystatin C im Serum gemessen und zur Errechnung der GFR genutzt:

GFR (ml/min) = 
$$74,835$$
 /Cystatin C (mg/l) 1,333.

Direkt nach dem Marathonlauf konnte ein Abfall der GFR [ml/min] nachgewiesen werden: In der Voruntersuchung  $122 \pm 24$ , nach dem Marathonlauf  $88 \pm 33$ , p < 0,001.

Hierbei gab es keinen Unterschied zwischen Läufern mit erhöhten Biomarkern und denen mit normwertigen TnT und NT pro-BNP Werten.

Zur Nachuntersuchung war die geschätzte Filtrationsrate dem Ausgangswert zur Baseline Kontrolle wieder angenähert.

Tabelle 12: Verlauf der Cystatin-basierten GFR in den beiden Altersgruppen

Zeitpunkt	Gruppe I (> 50 Jahre)	Gruppe II (≤ 50 Jahre)	p (I vs. II)
Vorher	$115,9 \pm 23$	$129,9 \pm 23$	0,017
unmittelbar nach dem Lauf	79,8 ± 31*	98 ± 32**	0,016
14 d. nach Marathon	$120,2 \pm 24$	$134 \pm 26$	0,008

<sup>\*</sup> P = 0,002 (vorher vs. unmittelbar nach dem Lauf); \*\* P = 0,001 (vorher vs. unmittelbar nach dem Lauf)

In beiden Altersgruppen kam es unmittelbar nach dem Marathonlauf zu einem signifikanten Abfall der GFR (p < 0,001), die sich zum Kontrolltermin 14 d. nach dem Lauf wieder normalisiert hatte. Die GFR war insgesamt bei den älteren Läufern niedriger und sank auch stärker nach dem Lauf ab.

# 4.5.5 Einfluss der Trainingsleistung auf echokardiographische und laborchemische Parameter

Zusätzlich zu den multivariaten Analysen wurden zur besseren Übersicht die Probanden je nach Trainingsleistung in drei Gruppen eingeteilt und entsprechend dieser Einteilung bezüglich aller relevanten Funktions- und Laborparameter vergleichend analysiert (Tab. 13). Die Unterscheide zwischen Gruppe I (geringste Trainingsleistung) und Gruppe III (höchste Trainingsleistung) lassen sich wie folgt zusammenfassen: es ergaben sich signifikante Unterschiede mit einem höheren Männeranteil in Gruppe III, kein signifikanter Unterschied bezüglich des Lebensalters (tendenziell gering höher in Gruppe III); signifikant geringere GFR in Gruppe III; bei nicht signifikantem Abfall des 2D Strain lateral basal in Gruppe III ist dieser Wert aber signifikant niedriger als in Gruppe I unmittelbar nach dem Lauf; geringere DT als Ausgangswert basal in Gruppe III mit signifikantem Abfall in allen drei Gruppen unmittelbar nach dem Marathon-Lauf.

**Tabelle 13:** Subgruppenanalyse der Baseline- und nach Marathon-Werte (sofort nach dem Rennen) in Abhängigkeit von der Laufleistung im Training vor dem Marathon-Lauf (in km pro Woche); Mittelwert ± SD (Statistische Tests: Intergruppen Vergleich: One-way ANOVA mit post – hoc- test: Tukey-HSD für homogene Varianzen, Dunett-T3 für inhomogene Varianzen; Intragruppen Vergleich: Wilcoxon Test)

				p (intergroup)			p before vs post		
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	I	I	II			
	≤ 56 km/w	57-72 km/w	> 72 km/w	vs.	vs.	vs.			
	(n = 102)	(n = 40)	(n = 25)	II	III	Ш	I	II	III
Mittl.									
Trainingsumfang,	$41.4 \pm 10.5$	$64.1 \pm 4.2$	$85.2 \pm 6.4$	<0.001	<0.001	<0.001			
km/Woche									
Marathonzeit, min	$276.4 \pm 33.6$	$244.1 \pm 31.1$	$239.0 \pm 35.2$	<0.001	<0.001	0.82			
Alter (Jahre)	$50.3 \pm 10.6$	$48.8\pm10.7$	$52.9 \pm 15.3$	0.70	0.56	0.30			
Männer, %	40 %	42 %	80 %						
Herzfrequenz									
(/min)									
Baseline	$62.6 \pm 8.7$	$60.5 \pm 9.6$	$60.4 \pm 9.4$	0.43	0.52	1.00			
Post Marathon	$88.0 \pm 12.3$	$89.2 \pm 16.5$	$87.7 \pm 17.9$	0.90	1.00	0.92	<0.001	<0.001	<0.001
NTproBNP, pg/ml									
Median (IQR)									
Baseline	70.2 (43.1-131.4)	73.5 (33.9-102.7)	78.6 (38.3-135.9)	0.42	0.88	0.87			
Post Marathon	146.7 (98.6-224.9)	107.3 (64.8-208.1)	128.0 (84.0-325.8)	0.07	0.64	0.27	<0.001	<0.001	<0.001
cTNT (n)									
Before (> LLD)	2	0	0						
Post (> LLD)	35	16	11						
Estimated GFR by									
cystatin C, mg/dl									
median (IQR)									
Before	130.0 (108.8-144.3)	124.5 (100.8-104.3)	108.0 (102.3-125.8)	0.58	0.031	0.27			
Post	94.3 (68.0-119.0)	85.0 (66.0-97.0)	64.0 (47.0-75.0)	0.18	0.003	0.21	< 0.001	< 0.001	< 0.001

 Tabelle 13: Fortsetzung

				p (intergroup)			p before vs. post		
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	I	I	II			
	≤ 56 km/w	57-72 km/w	> 72 km/w	vs.	vs.	vs.			
	(n = 102)	(n = 40)	(n = 25)	II	III	III	I	II	III
Tei-index left	05.02	05.01	05.01	1.00	0.05	0.04			
Before	$0.5 \pm 0.2$ $0.5 \pm 0.2$	$0.5 \pm 0.1$ $0.5 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$ $0.5 \pm 0.1$	1.00 0.96	0.95 0.36	0.94	0.22	0.44	0.63
Post <b>Longitudinal</b>	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.96	0.30	0.34	0.23	0.44	0.03
2D strain									
septal basal	L								
Before	18.1 ± 3.7	17.8 ± 4.2	18.0 ± 4.1	0.88	0.99	0.96			
Post	$10.1 \pm 3.7$ $20.0 \pm 4.4$	17.6 ± 4.2 19.5 ± 4.6	18.8 ± 4.8	0.84	0.46	0.81	<0.001	<0.001	0.25
Longitudinal	40.U ± 4.4	19.0 ± 4.0	10.0 ± 4.0	v.04	0.40	0.01	\U.UU1	<b>\0.001</b>	0.23
2D strain	1								
lateral basal	=								
Before	19.2 ± 5.9	19.2 ± 4.4	18.2 ± 4.6	1.00	0.71	0.78			
Post	19.7 ± 5.9	18.5 ± 6.1	15.6 ± 6.5	0.59	0.011	0.17	0.24	0.70	0.12
Longitudinal					J.V.1.1	/			2.12M
2D strain	1								
septal medial									
Before	20.9 ± 3.9	20.5 ± 3.9	20.2 ± 3.3	0.90	0.72	0.94			
Post	22.2 ± 4.3	21.6 ± 4.7	20.0 ± 2.9	0.73	0.67	0.98	0.003	0.031	0.25
Longitudinal									
2D strain	1								
lateral medial									
Before	20.0 ± 5.5	20.6 ± 3.9	18.4 ± 3.4	0.86	0.19	0.06			
Post	20.7 ± 6.0	19.8 ± 6.9	17.5 ± 5.5	0.74	0.05	0.30	0.21	0.88	0.58
Maximum									
systolic									
velocity									
septal basal	I								
S'[m/s]									
Before	$0.07 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.01$	0.56	0.78	1.00			
Post	$0.09 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.02$	0.38	0.82	0.91	<0.001	<0.001	0.001
E [m /s]									
E [m/s]	00.02	00102	00.02	0.20	0.00	0.00			
Before	$0.8 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.2$	0.28	0.96	0.66	-0 00d	0.01	0.044
Post	$0.7 \pm 0.2$	$0.7 \pm 0.2$	$0.7 \pm 0.2$	0.10	1.00	0.28	<0.001	0.01	0.011
A [m/s] Before	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.13	1.00	0.36			
							~0.001	-0 001	012
Post E/A	$0.7 \pm 0.2$	$0.7 \pm 0.2$	$0.7 \pm 0.2$	0.91	0.76	0.94	<0.001	<0.001	0.13
Before	1 1 + 0 5	16+07	1 4 + 0 5	0.09	1 00	0.31			
	$1.4 \pm 0.5$	$1.6 \pm 0.7$	1.4 ± 0.5		1.00		~0.001	-0 001	0.022
Post	$1.0 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.6$	0.46	0.82	1.00	< 0.001	<0.001	0.022

E/E'									
Before	$8.0 \pm 2.1$	$7.8 \pm 1.6$	$8.8 \pm 2.8$	0.93	0.57	0.42			
Post	9.1 ± 3.1	$9.4 \pm 3.8$	$7.8 \pm 2.3$	0.93	0.21	0.19	0.001	0.048	0.22
E' septal									
[m/s]									
Before	$0.1 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.003$	$0.09 \pm 0.03$	0.17	0.38	0.040			
Post	$0.09 \pm 0.03$	$0.09 \pm 0.3$	$0.09 \pm 0.03$	0.96	0.66	0.79	0.001	0.003	0.34
A' [m/s]									
Before	$0.09 \pm 0.02$	$0.09 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.02$	0.98	0.22	0.25			
Post	$0.11 \pm 0.03$	$0.11 \pm 0.03$	$0.10 \pm 0.03$	0.95	0.74	0.66	< 0.001	< 0.001	0.16
DT [ms]									
Before	203.0 ± 63.3	193.0 ± 67.1	164.0 ± 46.6	0.70	0.026	0.21			
Post	140.7 ± 43.7	$138.0 \pm 45.1$	141.6 ± 65.5	0.95	1.00	0.96	< 0.001	0.001	0.006
RVEDD [mm]									
Before	$32.7 \pm 6.1$	$33.5 \pm 5.4$	$35.2 \pm 8.1$	0.81	0.21	0.55			
Post	$31.5 \pm 5.4$	$32.0 \pm 5.1$	$34.0 \pm 5.6$	0.88	0.11	0.34	0.025	0.21	0.47
TAPSE [mm]									
Before	$28.2 \pm 3.9$	$27.7 \pm 3.5$	$28.4 \pm 4.7$	0.77	0.97	0.76			
Post	$26.9 \pm 3.0$	$27.9 \pm 3.3$	$27.8 \pm 4.3$	0.31	0.47	1.00	0.003	0.63	0.67
RV S' basal									
[m/s]									
Before	$0.11 \pm 0.02$	$0.12 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.03$	0.16	0.81	0.18			
Post	$0.11 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.02$	0.34	0.80	0.89	0.18	0.08	0.84
Before Post  DT [ms] Before Post  RVEDD [mm] Before Post  TAPSE [mm] Before Post  RV S' basal [m/s] Before	$0.11 \pm 0.03$ $203.0 \pm 63.3$ $140.7 \pm 43.7$ $32.7 \pm 6.1$ $31.5 \pm 5.4$ $28.2 \pm 3.9$ $26.9 \pm 3.0$ $0.11 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.03$ $193.0 \pm 67.1$ $138.0 \pm 45.1$ $33.5 \pm 5.4$ $32.0 \pm 5.1$ $27.7 \pm 3.5$ $27.9 \pm 3.3$ $0.12 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.03$ $164.0 \pm 46.6$ $141.6 \pm 65.5$ $35.2 \pm 8.1$ $34.0 \pm 5.6$ $28.4 \pm 4.7$ $27.8 \pm 4.3$ $0.10 \pm 0.03$	0.95 0.70 0.95 0.81 0.88 0.77 0.31	0.74  0.026 1.00  0.21 0.11  0.97 0.47	0.66 0.21 0.96 0.55 0.34 0.76 1.00	<0.001 0.025 0.003	0.001 0.21 0.63	0.006 0.47 0.67

## 4.6 Die multivariaten Regressionsanalysen

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

Mit Hilfe von multiplen Testen lies sich kein signifikanter Einfluss der Laufbedingungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit) sowie der Laufleistung auf die echokardiographischen und laborchemischen Veränderungen (Troponin und NT-proBNP) nachweisen.

Analysiert man die Gruppe von Patienten mit pathologischem E/E'-Verhältnis (> 13), so findet man in beiden Altersgruppen einen erhöhten Anteil von Probanden mit pathologisch erhöhtem Troponin (92,5 % in der Gruppe > 50 Jahre und 78,4 % in der Gruppe  $\le 50$  Jahre) und pathologisch erhöhten NT-proBNP (91,4 % in der Gruppe > 50 Jahre und 75,7 % in der Gruppe  $\le 50$  Jahre).

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik

### 5.1.1 Studienentwurf

Es handelt sich um eine der größten echokardiographischen Studien, die myokardiale Veränderungen bei gesunden älteren männlichen und weiblichen Amateurläufern mit echokardiographischen und laborspezifischen Parametern untersucht hat. Die Gesamtzahl der untersuchten Probanden lag mit 167 deutlich höher im Vergleich zu anderen Studien [8, 10, 13, 14, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52]. Im Gegensatz zur Untersuchung von Neilan et al. [13, 14], bei dem die Probanden auch unterschiedliche Marathonläufe bestritten, wurde in unserer Studie zur Überprüfung eventueller Persistenz der Veränderungen eine Nachuntersuchung durchgeführt und bei den Biomarkern alterskorrigierte Veränderungen ausgewertet. Die Laborwerte wurden hinsichtlich der Dehydratation korrigiert.

# 5.1.2 Echokardiographie

Die Echographie des Herzens wurde gemäß der aktuellen Richtlinien durchgeführt [43].

Die speziellen Verfahren wie Gewebe-Doppler und die Speckle Tracking Analyse erlaubten uns sehr genaue Messungen der Parameter zur Bestimmung der diastolischen und systolischen Funktion.

Es wurden ausschließlich Ultraschallgeräte einer Firma genutzt, um Fehler in den Messergebnissen durch Verwendung mehrerer Modelle zu vermeiden. Damit diese Voraussetzung erfüllt war, installierten wir tragbare Echokardiographiegeräte im Studienzelt für die Post-Marathon Untersuchung.

Es wurde keine dreidimensionale Echokardiographie angewendet. Weitere Methoden wie MRT konnten aus logistischen Gründen nicht eingesetzt werden. Wir verzichteten auch auf invasive Volumendruckmessungen [44, 45].

### **5.1.3** Labor

Zu allen drei Untersuchungszeitpunkten wurden die gleichen Parameter untersucht. Um Störfaktoren zu verringern, erfolgten die Bestimmungen der abgenommenen Laborwerte in nur einem Labor.

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

### 5.2 Diskussion der Ergebnisse

# 5.2.1 Echokardiographische Parameter

Ziel der Studie war, ältere gesunde männliche und weibliche Amateur-Marathonläufer hinsichtlich myokardialer Veränderungen nach einem Marathonlauf mittels der Echokardiographie und Laborparameter zu untersuchen und eventuelle Korrelationen zwischen Veränderungen kardialer Biomarker und echokardiographischen Untersuchungsergebnissen herzustellen. Mehrere Studien zeigten, dass Ausdauersport wie Marathonlaufen subklinisch pathologische Veränderungen der Herzfunktion verursachen kann [13, 14, 53].

## 5.2.2 Systolische Funktion des linken Ventrikels

Direkt nach dem Marathon gab es signifikante Veränderungen der systolischen Funktion des linken Ventrikels. Die Anstiege der systolischen linksventrikulären Verkürzungsfraktion (Fractional Shortening [%]), systolischen Flussgeschwindigkeit und longitudinal gemessener 2D Strain waren bedingt durch die physiologische Tachykardie und Inotropie während und nach dem Marathonlauf und als Ausdruck einer physiologischen Zunahme der Kontraktilität. Die Werte bewegten sich in einem nicht klinisch pathologisch relevanten Bereich und nahmen direkt nach dem Marathon sowohl bei älteren Marathonläufern als auch bei Probanden der Kontrollgruppe zu, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Für diese Parameter zeigten sich übereinstimmend auch nach dem Boston Marathon keine wesentliche Veränderungen [13, 14].

Der Tei-Index als Marker der globalen myokardialen Funktion zeigte keine wesentlichen Veränderungen. Da unsere Studienteilnehmer seit Jahren Ausdauersport treiben, gehen wir davon aus, dass sich Ausdauersport positiv auf die globale myokardiale Funktion auswirkt und somit auch dieser Wert der systolischen plus diastolischen Funktion altersunabhängig normal blieb und sich auch unmittelbar nach Belastung nicht veränderte. Der longitudinale 2D Strain septal basal (aus Ausdruck einer regionalen Kontraktilität) zeigte zwischen den beiden Altersgruppen unmittelbar nach Marathon einen signifikanten Unterschied (Tab. 7 und Tab. 8) mit einer erhöhten Steigerung des Kontraktilitäts-Parameters in der Gruppe der ≤ 50-jährigen. Dies könnte man als eine höhere, altersbedingte Kontraktilitätsreserve bei jüngeren Läufern interpretieren und ist in der Literatur in diesem Zusammenhang noch nicht beschrieben worden. Im Gegensatz hierzu zeigte der Tissue Tracking Wert (Ausdruck der globalen systolischen Verkürzung des linken Ventrikels) einen geringen, aber signifikanten Abfall unmittelbar nach Marathon, signifikant deutlicher ausgeprägt bei den älteren Läufern (Tab. 7 und Tab. 8). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den unveränderten Werten von Tei-Index, dem Anstieg der Verkürzungsfraktion (FS) und dem Anstieg der Strain-Werte. Am ehesten lässt sich dies mit frequenzbedingten, also methodischen Einschränkungen der Gewebe-Doppler-Messungen erklären (wie z.B. unterschiedliche Messzeiten sofort nach Marathon-Lauf, da nicht sofort bei Zieleinlauf alle Plätze an den Echo-Geräten sofort zur Verfügung standen, so dass die Zeiten sofort nach Laufende variierten).

### 5.2.3 Diastolische Funktion des linken Ventrikels

In unserer Studie untersuchten wir mittels der sensitivsten Methoden wie Gewebe-Doppler die diastolische Herzfunktion. Wir fanden bei einzelnen Parametern der diastolischen Funktion signifikante Veränderungen.

Nach dem Marathon kam es bei allen Probanden zu einem Abfall des Verhältnisses E/A. Auch die Dezelerationszeit, E' septal basal [m/s], fiel direkt nach dem Lauf ab. Diese veränderten Werte befanden sich aber noch außerhalb des pathologischen Bereiches und stellen am ehesten eine physiologische Anpassung an verschiedene hämodynamische Situationen dar. Es kommt zum Beispiel durch eine Dehydratation während des Laufes zu einer Reduktion der Vorlast des linken Ventrikels. Die Tachykardie nach dem Marathonlauf hat auch Einfluss auf die diastolische Funktion des Herzens [60]. Dennoch blieb bei allen Läufern das Verhältnis E/A im Normbereich (mit den entsprechenden altersphysiologischen Veränderungen von E/A). Das

Verhältnis E/E' war signifikant angestiegen, bewegte sich aber auch in einem nicht eindeutig pathologischem Bereich (nur bei insgesamt 7 Patienten > 15 und < 20).

Neilan at al. beschrieben in ihrer Studie ähnliche Veränderungen der diastolischen Parameter, allerdings führte er diese Reduktion auf eine primär diastolische Dysfunktion zurück [13, 14]. Da in dieser Studie keine Nachuntersuchungen durchgeführt wurden, blieb es unklar, ob die beschriebenen Veränderungen noch nachgewiesen worden wären oder nicht.

Die Autoren der Londoner Studie konzentrierten sich in ihren Untersuchungen auf die diastolische Funktion des Herzens [47]. Direkt nach dem Zieleinlauf wurden bei den Probanden die Beine angehoben. Dadurch wollte man die Abhängigkeit des Abfalls E/A von der Vorlast überprüfen. Es zeigte sich keine Normalisierung des Verhältnisses E/A, da A dauerhaft erhöht war. E und E/A waren somit angestiegen. Diese Erhöhung von A und A' ließ sich auf die Tachykardie zurückführen. Außerdem wurde nicht ausgeschlossen, dass eine geringe diastolische Funktionsstörung vorlag.

Unmittelbar nach dem Marathon lies sich eine signifikante Reduktion der Dezelerationszeit (DT) nachweisen, die sich nach 14 Tagen wieder normalisierte. Die Veränderungen nach Marathon unterschieden sich nicht zwischen den beiden Altersgruppen, allenfalls ergab sich ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen bei den Basiswerten mit einer gering niedrigeren DT bei > 50-jährigen im Vergleich zu den  $\le 50$ -jährigen (184,5  $\pm$  54 vs. 209  $\pm$  71, p = 0,04; Tab. 7 und 8).

Die signifikanten Veränderungen der Verhältnisse E/E' und E/A in unserer Studie normalisierten sich komplett in den Nachuntersuchungen, somit ist von einer kurzzeitigen Veränderung der myokardialen diastolischen Funktion auszugehen. Es konnten nach dem Marathon keine pathologischen Abweichungen der diastolischen Herzfunktion festgestellt werden.

Obwohl die Dezelerationszeit ein von Alter und Herzfrequenz relativ unabhängiger Parameter ist [59], handelt es sich bei dem Abfall seines Wertes nach dem Lauf um keine klinisch relevante Änderung, könnte aber Ausdruck einer passageren gering eingeschränkten diastolischen Funktion sein. Diese Reduktion und auch der Abfall von E und E' kann Ausdruck einer eingeschränkten Relaxation sein. Eine Differenzierung zwischen Compliance und Relaxation nur anhand dieser Parameter bleibt trotzdem schwierig. Die Parameter wie E und E' sind nicht in erster Linie zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion geeignet, da sie teilweise von der Herzfrequenz und der Vorlast abhängen. E/E' ist relativ unabhängig von der Vorlast, wobei aber auch ein normales Verhältnis E/E' einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) nicht ausschließt [38, 61, 62].

Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFpEF) wurden bei ergometrischer Belastung E/E' untersucht und es konnte von der Arbeitsgruppe von Marwick et al. [62] gezeigt werden, dass Werte über 13 auf einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck hinweisen und als Hinweis für eine diastolische Dysfunktion oder Herzinsuffizienz zu werten sind. Andere Arbeitsgruppen fanden erst bei Werten > 15 einen eindeutigen Zusammenhang mit der Diagnose diastolische Herzinsuffizienz. Der Graphik 6 ist zu entnehmen, dass in unserer Studie bei insgesamt 11 Patienten eine Erhöhung von E/E' > 13 zu verzeichnen war, alle Patienten waren > 43 Jahre alt, so dass hier anscheinend eine altersabhängige, passagere Störung der diastolischen Funktion stattfand bzw. diese Veränderungen Zeichen einer vorbestehenden diastolischen Dysfunktion sind.

Von einer latenten oder gar manifesten diastolischen Herzinsuffizienz kann man sicher hier noch nicht sprechen, sondern muss allenfalls altersphysiologische Veränderungen von Relaxation und Steifigkeit des linken Ventrikels diskutieren.

Alle von uns festgestellten Veränderungen nach dem Marathonlauf waren in den Nachuntersuchungen nach 14 Tagen wieder im Normbereich. Somit gehen wir von keiner dauerhaften Funktionsstörung der diastolischen Herzfunktion aus, sondern von physiologischen, passageren und durch die hämodynamischen (Vorlast, Herzfrequenz) Anpassungen bedingten Veränderungen der diastolischen Funktionsparameter.

#### 5.2.4 Rechtsventrikuläre Funktion des Herzens

In unserer Studie fanden sich minimale Veränderungen der Rechtsherzfunktion nach einem Marathonlauf. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des RVEDD (rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter), und einem minimalen nicht signifikanten Abfall des Strain RV basal. Den Abfall des RVEDD erklärten wir mit einer angestiegenen Herzfrequenz nach dem Lauf und einer Reduktion der Vorlast durch Dehydratation. Es ergaben sich hierbei altersabhängige Unterschiede mit einem signifikant stärkeren Abfall des RVEDD bei den jüngeren Patienten (Tab. 7 und 8), ohne Einfluss dieses Abfalls von der Laufleistung.

TAPSE (tricuspidal annular plane systolic excursion) veränderte sich auch signifikant. Dies war klinisch aber nicht relevant, da erst Werte ab < 22 mm pathologisch sind. TAPSE ist einer der zuverlässigsten Parameter zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion und zeigte damit in unserer Studie, dass keine passageren rechtsventrikulären Funktionsstörungen nachweisbar waren.

Neilan et al. [13, 14] beschrieben einen Anstieg des RVEDD und des pulmonalen arteriellen Druckes, sowie eine Reduktion der rechtsventrikulären Fläche. Dieses unterschiedliche

Verhalten des RVEDD im Vergleich zu unserer Studie direkt nach dem Marathon lässt sich am ehesten sich durch gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme in der Studie von Neilan et al. und eine stärkere Dehydratation bei unserer Studie erklären.

# 5.2.5 Veränderung der untersuchten Blutwerte und Biomarker

Die laborchemischen Parameter veränderten sich nach dem Marathonlauf signifikant. Die Werte wie Hämoglobin, Hämatokrit, aber auch die bestimmten Elektrolyte Natrium und Kalium waren nach der Belastung angestiegen.

Für die Bestimmung der renalen Funktion nach einem Marathonlauf haben wir nicht nur Kreatinin als Parameter einbezogen, sondern auch Cystatin C bestimmt. Die alleinige Bestimmung des Kreatinins wäre nicht ausreichend gewesen, da es abhängig von der Muskelarbeit freigesetzt wird. Cystatin C wird dagegen unabhängig von Muskelmasse, Größe, Geschlecht und Alter von menschlichen kernhaltigen Zellen konstant produziert. Zusätzlich ist Cystatin C ab einer GFR > 60 ml/min sensitiver und genauer zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate geeignet. Direkt nach dem Lauf gab es einen signifikanten Abfall der GFR, der aber in den Nachuntersuchungen vollständig reversibel war. Als Ursache dieser Veränderungen sahen wir die Dehydratation nach einer großen körperlichen Anstrengung. Da die Parameter zu ihren Ausgangswerten innerhalb kurzer Zeit zurückkehrten, gehen wir nicht von einer Dauerschädigung aus. Die passagere Reduktion der Nierenfunktion (Cystatin C basierte Bestimmung der GFR) wird möglicherweise beeinflusst durch das männliche Geschlecht, Lauftrainingsleistung und das höhere Lebensalter (nicht signifikant, aber tendenziell zeigte die Gruppe III der Tabelle 13 die ausgeprägtere Reduktion der GFR mit höchster Trainingsstrecke, 80 % Männer und höherem Lebensalter,  $52 \pm 15$  vs.  $50 \pm 10$  vs.  $48.8 \pm 10$  Jahre, p = ns). Die GFR war in der Gruppe der älteren Läufer niedriger bereits zum Ausgangspunkt und zeigte unmittelbar nach dem Lauf eine stärkere Reduktion im Vergleich zur Gruppe der jüngeren Läufer, in beiden Gruppen normalisierte sich die GFR innerhalb von 14 d. .

Veränderungen von Blutwerten nach einer großen Belastung wie einem Marathonlauf sind bereits in einigen Studien beschrieben [2, 54, 55, 56]. Anstiege der Biomarker wie Troponin T und NT pro-BNP fanden in den Studien [8, 11, 13, 14, 24, 25, 53] besondere Bedeutung. Obwohl das cTnT ein spezifischer Marker für Schädigungen der Herzmuskelzellen ist, steigt er nicht nur bei Herzinfarkt oder Kardiomyopathien, sondern auch bei extremen Belastungen wie der eines Marathonlaufes an. Dies konnte von unserer Studie bestätigt werden. Insgesamt verzeichneten wir bei 95 unserer Probanden einen Biomarker Anstieg nach dem Marathonlauf

(57 %). Nur 69 (42,1 %) hatten keinen Anstieg dieser Laborparameter (siehe Abbildung 17). Analysiert man die Gruppe von Patienten mit pathologischem E/E'-Verhältnis (> 13), so findet man in beiden Altersgruppen einen erhöhten Anteil von Probanden mit pathologisch erhöhtem Troponin (92,5 % in der Gruppe > 50 Jahre und 78,4 % in der Gruppe ≤ 50 Jahre) und pathologisch erhöhten NT-proBNP (91,4 % in der Gruppe > 50 Jahre und 75,7 % in der Gruppe ≤ 50 Jahre). Dieses Ergebnis stützt die These einer passageren diastolischen Dysfunktion mit Erhöhung der linksventrikulären Wandspannung und des enddiastolischen Druckes und als Folge die erhöhte Freisetzung myokardialer Marker-Enzyme.

Wir postulieren eine passagere Störung der Myokardfunktion auf Zellebene mit der vermehrten Freisetzung von Troponin über sogenannte Bleps (Ausstülpungen des endoplasmatischen Retikulums und der Zellmembran mit Freisetzung von Troponin und anderen Markern).

Hess et al. führten Untersuchungen an Blutspendern durch und stellten fest, dass NT pro-BNP bei älteren Probanden physiologisch höher ist als bei jüngeren Blutspendern [39]. Im Gegensatz zur Boston Studie [13, 14] wurden für unseren eigenen Untersuchungen altersangepasste Referenzwerte verwendet. Neilan et al. [13, 14] untersuchten die Probanden nur vor und nach dem Marathon und führten keine alterskorrigierte Analysen der Biomarker durch. In unseren Untersuchungen gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen Alter, absolvierter Lauf-Zeit, untersuchten echokardiographischen Parametern und dem Anstieg des NT pro-BNP. Damit können wir die in den Studien [13, 14] beschriebenen Korrelationen zwischen Trainingsintensität und Biomarkerveränderungen nicht bestätigen. Die Erhöhung der Biomarker war in den Nachuntersuchungen zwei Wochen nach dem Marathon wieder rückläufig und wieder im Normbereich. Scharhag et al. beschrieben sogar eine komplette Regeneration bereits 24 - 48 h nach einer Ausdauerbelastung [24]. Damit scheint die These, es würde sich bei dem Biomarkeranstieg um ein Zeichen dauerhafter 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 cTnT-Ausschüttung hervorgerufen werden. Es gibt Hinweise auf eine gesteigerte Permeabilität der Membran eines Kardiomyozyten mit Austritt von Troponin T [57, 58].

Im Allgemeinen lässt sich keine Korrelation zwischen dem Anstieg der Biomarker und der echokardiographischen Parameter finden. Auch ein Zusammenhang der Erhöhung dieser Parameter und Alter oder Laufzeit der Probanden bestätigte sich nicht. Somit konnte unsere Hypothese bestätigt werden.

#### 6. Schlussfolgerung

Es konnten keine klinisch relevanten Veränderungen der systolischen Herzfunktion festgestellt werden. Minimale signifikante Unterschiede der Parameter der Rechts- und Linksherzfunktion im Vergleich von Vor- zu Nachuntersuchungen waren eher auf eine physiologische Anpassungsleistung des Herzens während eines Marathonlaufes zurückzuführen. Es ergaben sich keine Zeichen einer pathologischen systolischen Funktionsstörung. Der geringere Kontraktionsanstieg (longitudinaler 2D Strain) unmittelbar nach Belastung in der Gruppe der älteren Läufer im Vergleich zu den jüngeren Probanden ist am ehesten Ausdruck einer physiologischen, altersabhängigen Veränderung.

Die diastolische Herzfunktion zeigte ebenfalls echokardiographische Veränderungen nach einem Lauf. Es ließen sich altersabhängige, physiologische Veränderungen einzelner Parameter nachweisen. Bei einem Teil der Patienten lassen sich Veränderungen im Sinne einer passageren diastolischen Dysfunktion nachweisen (altersunabhängig mit einer Häufung bei Probanden > dem 43. Lebensjahr) mit zusätzlich pathologischem Anstieg von kardialen Biomarkern. Dieses erklärten wir zusätzlich mit den Einflüssen von Dehydratation und Tachykardie, wobei bei einem Teil der Patienten auch eine latente diastolische Dysfunktion vorliegen könnte.

Die kardialen Biomarker zeigten nach dem Marathonlauf eine kurzzeitige Erhöhung. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Anstieg von NT pro-BNP und der Erhöhung des TnTs, ebenso bestand kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Biomarker, den echokardiographischen Parametern der systolischen, diastolischen und Rechtsherzfunktion, dem Alter, dem wöchentlichen Trainingsumfang, der gelaufenen Zeit oder der renalen Funktion. Eine passagere Reduktion der Nierenfunktion wird durch Alter und Trainingslaufstrecke möglicherweise zusätzlich verstärkt.

Die Nachuntersuchungen zwei Wochen nach dem Marathon zeigte eine Normalisierung der signifikanten echokardiographischen Veränderungen und erhöhten Biomarker. Trotz der vollständigen Normalisierung der Biomarker können wir nicht genau sagen, ob die Anstiege durch erhöhte Membranpermeabilität oder myokardiale Ischämie ausgelöst wurden. Diese Frage ist Gegenstand einer bereits laufenden Studie mit einem Kardio-MRT und Late-Enhancement-Untersuchungen zur Frage von subendokardialen Myokardnekrosen oder –fibrosen.

Die relativ schnelle Normalisierung der Biomarker scheint eher für eine starke kardiale Arbeitsleistung während der Belastung als für eine myokardiale Schädigung zu sprechen.

Marathonlaufen mit entsprechender Belastung des Herzens führt bei gesunden älteren männlichen und weiblichen Amateurläufern nicht zu dauerhaften myokardialen Funktionsstörungen und in unserer Studie zu allenfalls passageren Veränderungen bei einer Subgruppe von Läufern, die durch keine zusätzlichen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Laufleistung, Trainingsumfang etc.) weiter eingrenzbar waren.

#### 7. Limitationen und Methodenkritik

Mögliche Einschränkungen der Verwertbarkeit unserer Ergebnisse bestanden darin, dass die Untersuchungen unserer Studie nicht unter gleichen Bedingungen durchgeführt werden konnten. Die Teilnehmer absolvierten zwei verschiedene Marathonläufe, so dass nicht gleiche klimatische Laufbedingungen herrschten.

Einschränkungen bestanden auch aufgrund unterschiedlich gelaufener Zeiten der einzelnen Probanden. So konnten die echokardiographischen Untersuchungen sowie die Blutentnahme nicht zu gleichen Zeitabständen unmittelbar nach dem Lauf durchgeführt werden.

Da die Probanden unterschiedliche Trainingzustände und auch individuelle Lauftempi aufwiesen, konnten wir die Einlaufzeit in das Zelt nach dem Marathon nicht beeinflussen, d.h. nicht homogenisieren. Aus logistischen Gründen mussten wir Männer und Frauen nach unterschiedlichen Marathon-Läufen untersuchen, unterteilten die Gesamtanzahl der Probanden in > 50-jährige und ≤ 50-jährige Probanden, dadurch ergab sich aber eine Ungleichverteilung bezüglich der Anzahl der Frauen (größerer Anteil in der Gruppe II) und auch anderer Einflussfaktoren wie Laufleistung und Trainingszustand. Ein Matching beider Gruppen war wegen der vielen potentiellen Einflussfaktoren logistisch nicht möglich, so dass deshalb eine multifaktorielle statistische Untersuchung erfolgte, die letztlich keine eindeutigen, statistisch signifikanten Einfluss von Alter, Geschlecht, Lauferfahrung und Training auf passagere Veränderungen ergab.

Aus logistischen Gründen wurde auf eine Blutdruckmessung und Gewichtskontrolle nach dem Marathonlauf verzichtet. Mit diesen Parametern hätten wir besser auf den Dehydratationszustand der Probanden schließen können.

Kritisch zu erwähnen ist, dass wir Männer und Frauen unterschiedlichsten Alters in die Studie eingeschlossen haben, aber keine Aussagen zu geschlechtsspezifischen Veränderungen gemacht haben. Dies ist Gegenstand weiterer intensiver Auswertungen im Rahmen dieser Studie, aber Gegenstand einer anderen Arbeit.

Wir untersuchten ausschließlich gesunde Läufer.

Wegen kaum messbaren Insuffizienzen der Trikuspidalklappe bei unseren Probanden, haben wir nicht den pulmonalarteriellen Druck kalkulieren können.

Für eine noch genauere Untersuchung zur Fragestellung, ob ein Marathon-Lauf einen oder mehrere kleinere Myokardinfarkte auslöst, wäre eine serielle MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel vor und unmittelbar nach dem Lauf notwendig gewesen. Dies ließ sich aber im Rahmen der vorliegenden Studie noch nicht untersuchen, sondern ist Gegenstand weiterer Untersuchungen, die in der Zwischenzeit auch erfolgreich durch die gleiche Arbeitsgruppe abgeschlossen wurden.

#### 8. Literaturverzeichnis

- Wo hat der Marathon seinen Ursprung?
   www.bergfieber.de/laufen/facts/geschichte.htm (Abruf 5. Juni 2011)
- 2. Kaiser, M Analyse der Marathonszene in Deutschland und Durchführung einer Teilnehmerbefragung dargestellt am Beispiel des 5. Heilbronner Trollinger-Marathons www.laufreport.de/vermischtes/kaiser/kaiser.htm 2005 (AIMS)
- 3. Steffny, H. Marathon 2006 Bilanz und Statistik <a href="https://www.herbertsteffny.de/artikel/marathon2006.htm">www.herbertsteffny.de/artikel/marathon2006.htm</a>, Spiridon 2006 (Abruf 31. Mai 2010)
- 4. Steffny, H. Frauen Marathon- nationale und internationale Trends <a href="https://www.herbertsteffny.de/artikel/marathonfrauen.htm">www.herbertsteffny.de/artikel/marathonfrauen.htm</a> (Abruf 3. Juni 2011)
- 5. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. Med Sci Sports Exerc 1993;25:237–244.
- 6. 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.
- 7. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation 2003;107(24): 3109-3116.

- 8. 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.
- 9. 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.
- 10. 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.
- 11. 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.
- 12. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhess L, Biffi A, Borjession 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 preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Eur Heart J 2005; 26(5): 516-524.
- 13. 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.
- 14. 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.
- 15. 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.

- 16. 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.
- 17. 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 within pulsed Doppler indexes of global function. J Am Soc Echocardiogr. 2001; 14(10):959-969.
- 18. Levine DB, Thompson PD. Marathon Maladies. NEJM April 2005; Volume 352: 1516-1518.
- 19. Maron BJ, Doerer JJ, Hass TS, Tierny DM, Mueller FO. Sudden Death in Young Competive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States of America, 1980-2006. Circulation 2009; 119: 1085-1092.
- 20. Redelmeier D A, Greenwald J A. Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. BMJ 2007;335;1275-1277.
- 21. 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.
- 22. Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G, Borges AC. Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. J Am Soc Echocardiogr 2009;22(7):803-809.
- 23. Kean AJ, McCloskey VR, Seghatol FF, Ewert GD, Mehlman DJ, McPherson DD, Rigolin VH. Perservation of Ventricular Function in Amateur Athletes After Completion of a Marathon. J Am Soc Echocardiogr 2006 Feb; 19(2): 202-205.

- 24. 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.
- 25. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Herrmann W, Kindermann W. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(3):388-397.
- 26. 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.
- 27. Roth HJ, Leithäuser RM, Doppelmayr H, Dopelmayr M, Finkernagel H, von Duillard SP, Korff S, Katus HA, Giannitsis E, Benke R Cardiospecifity of the 3<sup>rd</sup> generation cardiac troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon in Death Valley. Clin Res Cardiol 96:359-364 (2007).
- 28. 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.
- 29. 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.
- 30. 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.
- 31. 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.
- 32. 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.
- 33. 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.
- 34. 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.
- 35. 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 J CV Ultrasound & Allied Tech. 2007;24(7):723-731.
- 36. 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.
- 37. 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.

- 38. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. Eur Heart J. 2007; 28(20):2421-3.
- 39. 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.
- 40. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydratation. J Appl Physiol 1974;**37**:247-248.
- 41. 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.
- 42. Change your Life-Go. Marathongeschichte

  www.runningman.co.at/mythosmarathon/marathongeschichte/index.html (Abruf 5.Juni 2011)
- 43. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantification in M mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978;58: 1072-1083.
- 44. 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 I):i19-i26.
- 45. 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.
- 46. 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.

- 47. 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.
- 48. 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
- 49. 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.
- 50. Kean AJ, McCloskey VR, Seghatol FF, Ewert GD, Mehlman DJ, McPherson DD, Rigolin VH. Perservation of Ventricular Function in Amateur Athletes After Completion of a Marathon. J Am Soc Echocardiogr 2006 Feb; 19(2): 202-205.
- 51. 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.
- 52. 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.
- 53. 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.
- 54. 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.

- 55. 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.
- 56. Kean AJ, McCloskey VR, Seghatol FF, Ewert GD, Mehlman DJ, McPherson DD, Rigolin VH. Perservation of Ventricular Function in Amateur Athletes After Completion of a Marathon. J Am Soc Echocardiogr 2006 Feb; 19(2): 202-205.
- 57. 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.
- 58. 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.
- 59. Mantero A, Gentile F, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Faletra F, Giagnoni E, Gualtierotti C, Lippolis A, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Ornaghi M, Pepi M, Pierini S, Todd S. Effect of sample volume location on Doppler-derived transmitral inflow velocity values in 288 normal subjects 20 to 80 years old: an echocardiographic, two-dimensional color Doppler cooperative study. J Am Soc Echocardiogr 1998;11(3):280-288.
- 60. 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.
- 61. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102(15):1788-1794.
- 62. Holland DJ, Prasad SB, Marwick Th. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Heart 2010; 96(13): 1024-1028.

### 9. Abkürzungsverzeichnis

A "Atrialer" transmitraler Einstrom

A' Geschwindigkeit der linksventrikulären Bewegung während der späten Diastole

ALAT Alaninaminotransferase

ASE American Society of Echocardiography

BMI Body Mass Index

BNP B-Type-natriuretic peptide

°C Grad Celsius CK Kreatin-Kinase

CK-MB Kreatin-Kinase-isoformes MB (Myokardtyp)

CRP C-reaktives Protein

cTnT kardiales Troponin Tropomyosin
DT Dezelerationszeit des transmitralen E
DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

E früher transmitraler Einstrom

E' Geschwindigkeit der linksventrikulären Bewegung während der

frühen Einstroms in der Diastole European Society of Echocardiology

ESC European Society of Echocardiolog ET Rechtsventrikuläre Ejektionszeit

FS Fractional Shortening = Verkürzungsfraktion

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

Hb Hämoglobin HF Herzfrequenz

IAAF Internationaler Verband für Leichtathletik

IVCT Isovolumetrische Kontraktionszeit IVRT Isovolumetrische Relaxationszeit

km Kilometer

LLD Lower Limit of Detection

LV Linker Ventrikel

LVEDP Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion MPI Myokardialer Performance Index

NSTEMI Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt NT-proBNP N-terminal pro-B-Type-natriuretic peptide

pw-Doppler pulsed waved Doppler RV Rechter Ventrikel

RVEDD Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck

S systolisches Kontraktionsmaximum (TDI-Messung)

Strain Gewebe-Deformation

Strainrate Gewebe-Deformation pro Zeit

TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI Tissue Doppler Imaging = Gewebe-Doppler
Tei-Index Myokardialer Performance Index nach Tei

TnT Troponin Tropomyosin WHO World Health Organisation

# 10. Abbildungen

Abbildung 1	Geschichte des Marathons	S. 10
Abbildung 2	Rechtsventrikulärer Tei-Index	S. 22
Abbildung 3	Messung der systolischen linksventrikulären Strainrate	
	longitudinal	S. 23
Abbildung 4	Linker Ventrikel: gemessen wird der frühe transmitrale	
	Einstrom (E), der atriale transmitrale Einstrom (A) sowie die	
	Dezelerationszeit (DT) des transmitralen E im apikalen	
	Vierkammerblick über der geöffneten Mitralklappe	S. 24
Abbildung 5	Messung der systolischen (positive Werte) linksventrikulären	
	Strainrate longitudinal mittels Gewebe-Doppler-Technik	S. 25
Abbildung 6	parasternal lange Achse 2D	S. 26
Abbildung 7	parasternal lange Achse im Gewebe-Doppler	S. 27
Abbildung 8	parasternal lange Achse im M-Mode	S. 27
Abbildung 9	parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln	S. 28
Abbildung 10	parasternal kurze Achse im Gewebe-Doppler	S. 28
Abbildung 11	apikaler Vierkammerblick	S. 29
Abbildung 12	apikaler Vierkammerblick im Gewebe-Doppler	S. 29
Abbildung 13	Gewebe-Doppler Darstellung des rechten Herzens im	
	apikalen Vierkammerblick	S. 30
Abbildung 14	Quantitative-Analyse Farb-Gewebe Doppler septal basal	S. 30
Abbildung 15	pw-Gewebe-Doppler Bildgebung basal septal	
	im apikalen Vierkammerblick	S. 31
Abbildung 16	Enzymatische Spaltung des pro-BNPs	S. 35
Abbildung 17	Darstellung Anstieg TnT und NT-proBNP als Kreisdiagramm	S. 60

# 11. Graphiken

Graphik I	Die Entwicklung der Teilnehmerzahlen der letzten Jahrzehnten	
	am Beispiel des Berlin Marathons [4]	S. 11
Graphik 2	Die Altersstruktur der Frauen am Beispiel des Berlin-Marathon	
	1983 und 2006 [4]	S. 12
Graphik 3	Altersverteilung	S. 40
Graphik 4	Verteilung der Marathonlaufzeit (in min)	S. 41
Graphik 5	Verhältnis E/E' vor und nach dem Marathon	S. 43
Graphik 6	Die relativen Veränderungen von E/E' nach dem	
	Marathon in Abhängigkeit zum Alter der Probanden	S. 44
Graphik 7	E' (pw-Gewebe-Doppler, m/s)	S. 45
Graphik 8	Darstellung der TAPSE vor und nach dem Marathon	S. 46
Graphik 9	Darstellung Strain RV basal (in %) in der Baseline und	
	nach dem Marathon	S. 47
Graphik 10	Darstellung der Dezelarationszeit an allen drei	
	Untersuchungszeitpunkten	S. 51
Graphik 11	Darstellung des RVDD in Verlauf an allen drei	
	Untersuchungszeitpunkten	S. 52
Graphik 12	Verlauf von Troponin zu den drei Messpunkten	S. 56
Graphik 13	Verlauf von NT-proBNP zu den drei Messpunkten	S. 57
Graphik 14	Zusammenhang zwischen Anstieg von NT-proBNP	
	und wöchentlichem Training	S. 58
Graphik 15	Zusammenhang zwischen individuellen NT-proBNP-Anstiegen	
	und Alter der Probanden	S. 59

# 12. Tabellen

Tabelle 1	Ubersicht der Untersuchungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten	S. 20
Tabelle 2	Darstellung der untersuchten Blutwerte zu den drei	
	Untersuchungszeitpunkten	S. 32
Tabelle 3	Untersuchungsergebnisse aller Probanden	S. 38
Tabelle 4	Untersuchungsergebnisse der Baseline-Daten ältere Läufer vs.	
	Kontrollgruppe	S. 39
Tabelle 5	Altersverteilung	S. 39
Tabelle 6	Veränderung der echokardiographischen Charakteristika aller	
	Probanden vor und direkt nach dem Lauf	S. 48
Tabelle 7	Veränderung der echokardiographischen Charakteristika	
	vor und direkt nach dem Lauf bei den älteren Läufern vs.	
	Kontrollgruppe	S. 49
Tabelle 8	Statistische Signifikanz der echokardiographischen Charakteristika	
	vor und direkt nach dem Lauf bei den älteren Läufern vs.	
	Kontrollgruppe	S. 50
Tabelle 9	Blutwertveränderungen aller Probanden vor und nach dem	
	Marathon	S. 54
Tabelle 10	Blutwertveränderungen bei den älteren Läufern vs.	
	Kontrollgruppe vor und nach dem Marathon	S. 54
Tabelle 11	Statistische Signifikanz der Blutwertveränderungen bei den	
	älteren Läufern vs. Kontrollgruppe vor und nach dem Marathon	S. 55
Tabelle 12	Verlauf der Cystatin-basierten GFR in den beiden Altersgruppen	S. 61
Tabelle 13	Subgruppenanalyse der Baseline- und nach Marathon-Werte	S. 62
	(sofort nach dem Rennen) in Abhängigkeit von der Laufleistung	
	im Training vor dem jeweiligen Marathon-Lauf	

# 13. Lebenslauf

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

#### 14. Publikationen

Im Rahmen der Promotion entstandene Publikationen:

- **1. Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers**Fabian Knebel, MD<sup>1†</sup>; Sebastian Spethmann, MD<sup>1,2†</sup>; Sebastian Schattke, M<sup>3</sup>; Henryk Dreger, MD<sup>1</sup>; Sabrina Schroeckh, PhD<sup>1</sup>; Ingolf Schimke, MD<sup>1</sup>; Robert Hättasch, MS<sup>1</sup>; Rita Makauskiene, MD<sup>4</sup>, Josephine Kleczka, MD<sup>1</sup>; Wasiem Sanad, MD<sup>1</sup>; Jürgen Lock<sup>4</sup>; Lars Brechtel, MD<sup>5</sup>; Gert Baumann, MD<sup>1</sup>; Adrian Constantin Borges, MD<sup>3</sup>. **European Journal of Preventive Cardiology**
- 2. 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. Journal of the American Society of Echocardiography Juli 2009 (Vol. 22, 7, S. 803-809)

#### 3. Abstrakt ESC 2013 (acc.)

Impact of endurance exercise on myocardial and renal function in a large cohort of elderly amateur runners.

B. Hewing, R. Makauskiene, S. Schroeckh, I. Schimke, F. Halleck, L. Brechtel, J. Lock, G. Baumann, AC. Borges, F. Knebel

#### 15. Danksagung

Ich danke allen sehr, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben. Mein vorrangiger Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Adrian C. Borges, der durch seine engagierte Betreuung und Überlassung des Themas die optimalen Voraussetzungen zur Durchführung der vorliegenden Dissertation schuf.

Herrn Univ.Prof. Dr. med. Gert Baumann gilt mein Dank für das Zustandekommen der gesamten Studie und Ermöglichen der Kooperationen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Fabian Knebel für die kompetente Betreuung, Optimismus und Motivation während der gesamten Arbeitszeit. Weiterhin möchte ich allen Studienteilnehmern für ihre Bereitschaft an dieser wissenschaftlichen Arbeit teilzunehmen danken. Frau Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh, Frau Dr. Claudia Kuhn und dem gesamten Echoteam der Kardiologie der Charite Campus Mitte danke ich für die tatkräftige moralische und logistische Unterstützung und Mithilfe. Ihre menschliche Kompetenz machte selbst lange Arbeitszeiten zum Vergnügen. Für die Unterstützung der statistischen Auswertungen danke ich Prof. Dr. rer. nat. habil. K.-D Wernecke und Dipl. Math. G. Siebert. Ich danke Solveig Grubitz, Jana Schmidt für den Austausch, insbesondere aber Josephine Anna Maria Mähl, geb. Kleczka, für die moralische Unterstützung, gute Zusammenarbeit und ihre Freundschaft. Meiner leider bereits verstorbenen Großmutter Leonarda danke ich dafür, dass sie meinen Weg in Richtung Medizin Studium so sehr geprägt hat. Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Gasteltern, sowie Joachim und Christiana für die andauernde persönliche und finanzielle Unterstützung über all die Jahre, ohne die eine akademische Laufbahn in Deutschland wohl kaum möglich gewesen wäre. Insbesondere und von ganzem Herzen danke ich meinem Mann Paulius und meinem Sohn Justas für ihre Geduld, liebevolle Motivation und den Glauben an mich

## 16. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Rita Makauskiene, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Echokardiographische und laborchemische Veränderungen bei älteren Amateurläufern nach einem Marathonlauf" selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Berlin, 20.03.2013

#### 17. Anhang

#### 17.1 Protokolle

#### 17.1.1 Probandenaufklärung für den 33. Berlin-Marathon 2006

### 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: Echokardiographische 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 echokardiographischen Untersuchungen werden elektronisch gespeichert und später ausgewertet.

Der Teilnehmer erhält einen kostenlosen Gesundheits-Check-up des Herz- Kreislauf Systems, einschließlich einer echokardiographischen 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:**

<u>Durch Ihre Unterschrift auf der Probanden-Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre</u>

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 weitergebenen 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: <a href="mailto:echo.studie@charite.de">echo.studie@charite.de</a>) oder die wissenschaftliche Mitarbeiterin Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh (Telefon: 450-513039 oder e-mail: <a href="mailto:echo.studie@charite.de">echo.studie@charite.de</a>) 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).

#### 17.1.2 Probandenaufklärung für den 34. Berlin-Marathon 2007

### Probandeninformation und -aufklärung

Sehr geehrte Studienteilnehmerin

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

#### Titel der Studie:

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

#### **Studienleitung:**

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

#### **Zweck der Studie:**

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

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

#### Gegenstand der Studie und ihre Ziele:

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

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

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

#### **Probandenauswahl:**

An der Studie sollen Läuferinnen im Alter von über 50 Jahren weiblichen Geschlechts teilnehmen, die sich für den 34. real, -Berlin - Marathon 2007 der SCC- Running Events GmbH angemeldet haben und diesen erfolgreich absolvieren. Die Läuferinnen sollten möglichst im Raum Berlin-Brandenburg wohnen, da sie ca. zwei Wochen nach dem Marathon zur Nachuntersuchung in die Charité bestellt werden. Sollten Probandinnen der Studie im Verlauf des Marathons ihre Einwilligung zurückziehen, können sie nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Weitere Ausschlusskriterien sind schwere kardiale Erkrankungen in der Vorgeschichte sowie der Nachweis hochgradiger Veränderungen, die bei der Einschlussuntersuchung festgestellt werden. Als Kontrollgruppe dienen ca. 20 junge weibliche Läuferinnen.

#### Studiendesign:

Beim 34. *real*, -Berlin-Marathon 2007 sollen mindestens 50 Läuferinnen im Alter von über 50 Jahren mittels Herzultraschall untersucht werden. Es werden insgesamt drei Untersuchungen pro Läuferin vorgenommen (siehe Tabelle 1). Eine 1-2 Monate vor dem Lauf in der Charité Campus Mitte oder auf der Marathonmesse (Berlin Vital vom 27.-29.

September 2007), eine direkt nach dem Marathonlauf im Zielbereich und zwei Wochen darauf in der Charité Campus Mitte. Die Termine dafür werden im Vorfeld mit den Probandinnen vereinbart, so dass keine weiteren Wartezeiten und Unannehmlichkeiten für die Läuferinnen entstehen. Des Weiteren erfolgen insgesamt drei Blutentnahmen, bei denen Marker der Herzschädigung gemessen werden. Nach Möglichkeit sollte im Vorfeld des Marathonlaufs bei den Läuferinnen ein Belastungs-EKG (Ergometrie) durchgeführt werden.

Tabelle 1:

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

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

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

#### **Datenschutz:**

Durch Ihre Unterschrift auf der Probanden-Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten (z.B. Geburtsdatum, Geschlecht usw.) zum Zweck der o.g. Studie erheben und für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie zur statistischen Auswertung der Forschungsergebnisse verwenden darf. Ihre Blutproben werden verschlüsselt an das kardiologische Labor der Charité Campus Mitte (Prof. Dr. Schimke) weitergegeben, welches weitere Untersuchungen durchführt Die an den vorgenannten Empfänger weitergebenen 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: <a href="mailto:echo.studie@charite.de">echo.studie@charite.de</a>) oder die wissenschaftliche Mitarbeiterin Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh (Telefon: 450-513039 oder e-mail: <a href="mailto:echo.studie@charite.de">echo.studie@charite.de</a>) kontaktieren.

#### Freiwilligkeit der Teilnahme:

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

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

#### Honorar und Kosten

Es werden keine Honorare oder Aufwandsentschädigungen an die Studienteilnehmer bezahlt.

#### Ansprechpartner

Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh und Claudia Kuhn

(Tel: 030-450-513039 oder e-mail: echo.studie@charite.de).

#### 17.1.3 Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich,

#### EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR STUDIE:

"Veränderung der myokardialen Funktion während eines Marathonlaufs bei älteren Läufern: Echokardiographische Studie beim 33.*real.*- Berlin Marathon 2006/Echokardiografische Studie beim 34.*real.*- Berlin Marathon 2007"

dass ich über die Art, die Bedeutung, das Vorgehen und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der echokardiographischen 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

# 17.1.4 Baseline Fragebogen



# **Medizinische Klinik und Poliklinik** Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baum	ann
Frage - und Anamnesebogen	
	Berlin, den
Name:	Vorname:
Geburtsdatum:	Straße:
Startnummer:	Wohnort, PLZ:  Telefonnummer:  Email:
Körpergewicht:	
Körpergröße:	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? wenn ja, wieviele?	Ja Nein
d) Wie oft laufen Sie in der Woche?	
e) Wieviele Kilometer laufen Sie in der Woche?	
f) Welche Laufzeit streben Sie für den 33.realBerlin Marathon 2006 an?	
2.a) <u>aktuell:</u> Betreiben Sie noch <b>weitere Sportarten</b> regelmäßig? wenn ja, Art und Zeitraum?	Ja Nein
b) <u>früher:</u> Haben Sie früher regelmäßig weitere Sportarten betrieben? wenn ja, Art und Zeitraum?	Ja Nein

3.Besteht bei Ihnen eine <b>Grunderkrankung / chronische Erkrankung?</b> wenn ja, welche, seit wann, bisherige Behandlung?					Ja	Nein
4. Nikotin	e. seit wann?				Ja	Nein
wenn ja, Art, Menge, seit wann?						
5. <u>Alkohol</u> wenn ja, Art, Menge	e, seit wann?				Ja	Nein
			en, Operationen, Krankenhausaufenth., laufsystem, Niere etc.) ?			
wenn ja, Art und Ja	hresangabe der Erkra	ankung			Ja	Nein
Verletzungen	Operationen	Krankenhaus aufenthalte	Schilddrüse	Atemwege	Herz	Niere
_	elmäßig <b>Medikament</b>				Ja	Nein
wenn ja, welche?						
	en Allergien bzw. U	_	n? 		Ja	Nein
	it aktuelle Beschwer				Ja	Nein
wenn ja, welche, se	eit wann und bisherige	e Behandlung?				
10. Wie <b>häufig</b> sind	d bei Ihnen <b>Infekte de</b>	er oberen Luftweg	ge (Husten, Schnupfen, Halsschmerzen)?			
mal pro Ja	hr					
11. Wurden Sie sch	non einmal <b>kardiolog</b>	isch untersucht?			Ja	Nein
a) wenn ja, wurde d	) wenn ja, wurde damals ein <b>EKG unter Belastung</b> durchgeführt?				Ja	Nein

wenn ja, welche und Zeitangabe		Ja	Nein
		_	_
o) wenn ja, wurde damals ein <b>Ultr</b>	aschall des Herzens (Echo) durchgeführt?		
	nderungen am Herzen festgestellt (z.B. Herzvergrößerung,		
eingeschränkte Klappenfunktioner	n?)		
wenn ja, welche und Zeitangabe		Ja	Nein
12. Warum waren Sie zuletzt beim	Arzt?		
13. Familie	0		
	Geschwistern oder Kindern irgendwelche Grunderkrankungen		
bekannt?	manifest and hairman		
venn ja, Art der Erkrankung, Lebe	nsalter 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			

## 17.1.5 Zusätzliche Anamnese Frauen

# Ernährung:

Fisch:x/Woche		
Fleisch: x/Woche	Wurst: x/Woche	
Obst:x/Woche	Gemüse/Salat:x/Woche	
Tee: Tassen/Tag		
Welcher Tee: grüner Tee	schwarzer Tee	Kräuter-
/Früchtetee		
Kaffee: Tassen/Tag		
Sonstige Getränke:		_
<u>Alkohol:</u> Ja Nein	1	
Bier: Flaschen Bier/Woo	che	
Wein:Glas Wein/Woche		
Vitaminpräparate:		
Pflanzliche Mittel:		
Nikotin/Rauchen: Raucher	Ja Nein	Ex-
Beginn (Alter): Jahı	reZiga	retten/Tag

Marke:			mit Filter	
Filter				
Gewicht:				
konstant	zugenommen		abgenomm	en
häufige Gewic	htsschwankungen: <sub>-</sub>			
<u>Gynäkolog</u>	ische Anamne	se:		
Wann trat die er	rste Regel auf (Alter) _			
Menstruations	szyklus/Länge:	(	Dauer zwischen 28-	-34 Tage)
Menses Länge	: (zwischen	3-5 Tage; keine	Blutungsanomalien)	
Datum des 1. T	Tages der letzten Me	nstruation:	/ /	
Anzahl Schwa	ngerschaften:			
Anzahl Geburt	cen:	_ wenn ja, wa	nn:	_
Anzahl Fehlge	burten:	wenn ja, w	ann:	
Anzahl Abtreil	bungen:	_ wenn ja, w	ann:	
Aktuelle Verhi	ütung:			
Nehmen Sie di	ie Pille ein?			
Pillen-Zeitrau	m: von bis	s	Jahı	re
Regelbeschwe	erden: gering	mittel	stark	

mittel

stark

Blutungsstärke: gering

Menopause : seit w	vann?			
Erhalten Sie eine H	Iormonersatztherap	e ?:	ja	nein
•	edikamente nehmer		in?	
<u>Psychosoziale</u>	e Anamnese:			
Beruf:	Familie	nstand:		
Arbeitslos seit:	Anza	hl Kinder:		
Streß:				
Beruflich: kein	gering	mittel		stark
Privat: kein	gering	mittel	stark	
Bekannte Depressi	ion/depressive Verst	cimmung? J	a	Nein
Wenn ia. Behandlu	ing?			

## 17.1.6 Follow-up Fragebogen Frauen

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

# Fragebogen nach dem Marathon

Name:		
Vorname:		
Geburtsdatum:		
Laufzeit:		
Strecke:		
Hatten Sie Laufprobleme auf der Strecke?	Ja	Nein
wenn ja, welche?		
wenn ja, ab welchem Kilometer?		
Hatten Sie andere körperliche Beschwerden auf der Strecke?		Nein
wenn ja, welche?		
Ziel:		
Haben Sie unser Studienzelt schnell gefunden?	Ja	Nein
Hat sich das Personal schnell um Sie gekümmert?	Ja	Nein
Haben Sie schnell ein Getränk bekommen?	Ja	Nein
Haben Sie längere Wartezeiten gehabt?	Ja	Nein
Waren Sie mit Ihrer sportlichen Leistung zufrieden?	Ja	Nein
Sind die Untersuchungen nach dem Lauf anstrengend gewesen?	Ja	Nein
Gesundheitszustand nach dem Lauf im Zelt:		
Waren Sie körperlich sehr erschöpft?	Ja	Nein
Hatten Sie Muskelschmerzen?	Ja	Nein
Hatten Sie Wadenkrämpfe?	Ja	Nein
Hatten Sie andere Schmerzen	Ja	Nein
wenn ja, welche?		_
Trat Übelkeit und Erbrechen auf?	Ja	Nein
Trat Schwindel auf?	Ja	Nein
Trat Luftnot auf?	Ja	Nein
114. Tag nach dem Lauf:	-	
Waren Sie körperlich müde?	Ja	Nein
Hatten Sie Muskelschmerzen?	Ja	Nein
Hatten Sie Wadenkrämpfe?	Ja	Nein
Hatten Sie andere Schmerzen?	Ja	Nein
wenn ja, welche?		_
Trat Übelkeit auf?	Ja	Nein
Trat Schwindel auf?	Ja	Nein
Trat Luftnot auf?	Ja	Nein
Wann hatten Sie Ihre letzte Mensis?		_
Traten andere Ereignisse auf?	Ja	Nein
Wenn ja, welche?		
Waren Sie nach dem Lauf beim Arzt?	Ja	Nein
Waren Sie nach dem Lauf im Krankenhaus?	Ja	Nein
wenn ja, mit welchen Beschwerden?		_
Planen Sie im Jahr 2008 wieder am Marathon teilzunehmen?	Ja	Nein
Würden Sie sich nochmal nach dem Lauf einer Studie unterziehen?	Ja Ja	
	Ja	Nein
Persönliche Anmerkungen		

# 17.1.7 Auswertungsbogen Echokardiografie

Marathon-Studie				j	Name		
waratiioii-Studie			HF				
2D Faha	d. (M MODE)		HF		Datum		
2D Echo und m-mo	<u>ае (<i>IM-IMODE</i>):</u>				Auswerter		
50.50					prä, post, FU?		
FS [%]					MOD		
LV-Masse d [g]					U-Nummer		
Tissue Doppler link	er Ventrikel (g	elbe Kurve T	<u>VI)</u>	A4CH-TVI	septal	lateral	
pw (sepal)	E' (m/s)		Farbe	Ef' (m/s)			
	A' (m/s)			Af' (m/s)			
	S' (m/s)			Sf' (m/s)			
			volocity			Tracking	
			velocity (m/s)	strain (%)	strain rate (/s)	Tracking (mm)	
		septal basal	S.O.				
		lateral	3.0.				
		basal					
				İ		Ī	
LV-Myocardial Perfo	mance Index ((	B-A)/A)=Tei-In	ndex	Α		ms	
aus pw-TVI				В		ms	
Transmitraler Fluß	(PW-transmitr	a <i>l</i> )					
E							
Α							
DT							
E/E'	wird berechnet						
		!					
Tissue Doppler rec	hter Ventrikel	(RV-TVI)	velocity	strain	strain rate	tracking	
		basal				<b>3</b>	
Er' (m/s)		lateral medial	Sr'				
Ar' (m/s)		lateral					
Sr' (m/s)		apikal lateral					
						•	
Tei-Index RV	Α		A4CH. M-mod	de TK, Distan	z		
aus TVI-Farbe	Б			-	_		
offline	В		TAPSE	(0/)	(mm)		
			RVEF Simpson (%)		()		
			RVSD (TK Eb	ene)	(mm)		
			RVDD		(mm)		
2D-Strain							
LV-longitudinal (A4C	•						
	strain (SL)	strain rate (S	rL)				
septal-basal							
septal-medial							
lateral-medial							
lateral-basal							
LV-radial, zirkumferentiell (SAX-PM)							
	radial			zirkumferenti	ell		

Strain (Sr)

Strain rate (SrR)

Strain (Sc) Strain rate (SrC)

ant-sept			
Ant			
Lat			
Post			
Inf			
Sept			
	•	•	
Twist			
RotRate (°/s)	Mittelwert	Kommentar:	
Rot (°)	Mittelwert		