

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Medizinische Universitätsklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

Untersuchung von myokardialen Verletzungen und ventrikulärer Funktion bei Marathonläufern in Abhängigkeit von genetischen Parametern

Anna Lisa Berberich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Halle
2. apl. Prof. Dr. I. V. Ott

Die Dissertation wurde am 16.08.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.10.2012 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Marathon- und Langstreckenlauf.....	1
1.1.1	Vorteil körperlicher Ertüchtigung	1
1.1.2	Zeitkritische Einschätzung	1
1.1.2.1	Belastungen und kardiovaskuläre Veränderungen durch Langstreckenlauf: Bisheriger Wissenstand	2
1.2	Genetischer Einfluss auf die Leistungsfähigkeit.....	4
1.3	Marathon-Genetik-Studie	4
1.3.1	Ausgewählte Laborparameter.....	4
1.4	Kandidatengene	6
1.4.1	β -adrenerge Rezeptoren.....	6
1.4.1.1	β -1-adrenerge Rezeptoren und -Polymorphismen.....	7
1.4.1.2	β -2-adrenerge Rezeptoren und -Polymorphismen.....	8
1.4.2	Angiotensin-Converting-Enzyme und I/D-Polymorphismus	9
1.4.2.1	Genetische Zusammenhänge der Kandidatengene mit kardiovaskulären Veränderungen: Bisheriger Wissensstand	10
1.5	Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	12
2	Material und Methodik	13
2.1	Studiendesign.....	13
2.2	Probanden	13
2.3	Studienverlauf.....	14
2.4	Material und Methodik zur Untersuchung der genetischen Parameter	14
2.4.1	Materialien zur Untersuchung der genetischen Parameter	14
2.4.1.1	Chemikalien.....s. Anhang	14
2.4.1.1.1	Lösungen.....s. Anhang	14
2.4.1.2	Geräte.....s. Anhang	14
2.4.1.3	Primer.....	15
2.4.1.4	Enzyme.....	15
2.4.1.5	Agarose-Gelelektrophorese.....	16

2.4.2	Allgemeine Methodik zur Untersuchung der genetischen Parameter	16
2.4.2.1	DNA-Extraktion.....	16
2.4.2.1.1	Erythrozytenlyse.....	17
2.4.2.1.2	Kernlyse der Leukozyten.....	17
2.4.2.1.3	Proteinverdau	17
2.4.2.1.4	DNA-Waschung.....	17
2.4.2.1.5	Rehydratation	17
2.4.2.1.6	Konzentrationsbestimmung.....	17
2.4.2.2	Allgemeine Methodik der Genotypisierung.....	18
2.4.2.2.1	Polymerase-Ketten-Reaktion.....	18
2.4.2.2.2	Restriktionsverdau.....	18
2.4.2.2.3	Agarose-Gelelektrophorese und Ultraviolett-Lichtbild-Darstellung.....	19
2.4.3	Genotypisierung des Kollektivs	20
2.4.3.1	β -1-adrenerger Rezeptor	20
2.4.3.1.1	Ser49Gly-Polymorphismus	20
2.4.3.1.1.1	Primer für den Ser49Gly-Polymorphismus (s. unter Material)	20
2.4.3.1.1.2	PCR-Bedingungen für den Ser49Gly-Polymorphismus.....	20
2.4.3.1.1.3	Restriktionsenzymverdau für den Ser49Gly-Polymorphismus	21
2.4.3.1.1.4	UV-Lichtbild-Darstellung des Ser49Gly-Polymorphismus	21
2.4.3.1.2	Arg389Gly-Polymorphismus	21
2.4.3.1.2.1	Primer für den Arg389Gly-Polymorphismus (s. unter Material)	21
2.4.3.1.2.2	PCR-Bedingungen für den Arg389Gly-Polymorphismus.....	21
2.4.3.1.2.3	Restriktionsenzymverdau für den Arg389Gly-Polymorphismus	22
2.4.3.1.2.4	UV-Lichtbild-Darstellung des Arg389Gly-Polymorphismus	22
2.4.3.2	β -2-adrenerger Rezeptor	23
2.4.3.2.1	Arg16Gly-Polymorphismus	23
2.4.3.2.1.1	Primer für den Arg16Gly-Polymorphismus (s. unter Material)	23
2.4.3.2.1.2	PCR-Bedingungen für den Arg16Gly-Polymorphismus.....	23
2.4.3.2.1.3	Restriktionsenzymverdau für den Arg16Gly-Polymorphismus	23
2.4.3.2.1.4	UV-Lichtbild-Darstellung des Arg16Gly-Polymorphismus	24
2.4.3.2.2	Glu27Gln-Polymorphismus.....	24
2.4.3.2.2.1	Primer für den Glu27Gln-Polymorphismus (s. unter Material)	24
2.4.3.2.2.2	PCR-Bedingungen für den Glu27Gln-Polymorphismus.....	24
2.4.3.2.2.3	Restriktionsenzymverdau für den Glu27Gln-Polymorphismus	25
2.4.3.2.2.4	UV-Lichtbild-Darstellung des Glu27Gln-Polymorphismus.....	25

2.4.3.2.3	Arg19Cys-Polymorphismus	25
2.4.3.2.3.1	Primer für den Arg19Cys-Polymorphismus (BUP) (s. unter Material).....	25
2.4.3.2.3.2	PCR-Bedingungen für den Arg19Cys-Polymorphismus.....	25
2.4.3.2.3.3	Restriktionsenzymverdau für den Arg19Cys-Polymorphismus	26
2.4.3.2.3.4	UV-Lichtbild-Darstellung des Arg19Cys-Polymorphismus	26
2.4.3.3	Angiotensin-Converting-Enzyme	27
2.4.3.3.1	Primer für den Insertions-/Deletions-Polymorphismus (s. unter Material).....	27
2.4.3.3.2	PCR-Bedingungen für den Insertions-/Deletions-Polymorphismus.....	27
2.4.3.3.3	UV-Lichtbild-Darstellung des Insertions-/Deletions-Polymorphismus	27
2.4.4	Fehlerkontrolle	28
2.5	Material und Methodik zur Untersuchung der phänotypischen Parameter.....	28
2.5.1	Laborparameter	28
2.5.2	Elektrokardiogramm.....	29
2.5.3	Kardiale Dimensionen (Echokardiographie).....	29
2.5.4	Bestimmung des Augmentationsindex und des zentralen Drucks	32
2.5.5	Augenhintergrundmessung.....	33
2.6	Statistische Methoden	33
2.6.1	Statistische Tests für verbundene Stichproben	s. Anhang 36
2.6.1.1	t -Test für verbundene Stichproben.....	36
2.6.1.2	Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben	36
2.6.1.3	McNemar-Test	36
2.6.2	Statistische Tests bei quantitativen Merkmalen.....	s. Anhang 36
2.6.2.1	Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Genotypen	36
2.6.2.1.1	Univariate Varianzanalyse	36
2.6.2.1.2	Kruskal-Wallis-Test	36
2.6.2.2	Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Allel-Carriern	36
2.6.2.2.1	t -Test für unverbunden Stichproben.....	36
2.6.2.2.2	Lineare Regression.....	36
2.6.2.2.3	Mann-Whitney-U-Test	36
2.6.3	Statistische Test bei qualitativen Merkmalen: Abhängigkeit von Genotypen und Allel- Carriern.....	s. Anhang 36
2.6.3.1	Kreuztabellen mit χ^2 -und Fisher-Exakt-Test.....	36

3	Ergebnisse.....	37
3.1	Untersuchungsergebnisse der genetischen Parameter.....	37
3.1.1	Genotyp-, Carrier- und Allel-Häufigkeiten	38
3.1.2	Genetische Linkages des Glu27Gln- und Arg19Cys-Polymorphismus	39
3.2	Untersuchungsergebnisse der phänotypischen Parameter	39
3.2.1	Ergebnisse der Anamnese	39
3.2.1.1	Vorerkrankungen	39
3.2.1.2	Trainingsverhalten und Wettkampferfahrung.....	39
3.2.2	Ergebnisse der Wettkampfparameter	40
3.2.3	Ergebnisse der körperlichen Untersuchung.....	40
3.2.3.1	Anthropometrie	40
3.2.3.2	Kreislaufparameter: Herzfrequenz und Blutdruck.....	40
3.2.3.3	Laborparameter: C-Reaktives Protein, kardiales Troponin T und N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide	41
3.2.3.4	Elektrokardiogramm	45
3.2.3.5	Echokardiographie	46
3.2.3.6	Vaskuläre Messungen	48
3.2.3.7	Augenhintergrundmessungen.....	49
3.3	Zusammenhänge zwischen Geno- und Phänotyp bzw. Veränderungen der phänotypischen Parameter in Assoziation mit den genetischen Parametern	50
3.3.1	Abhängigkeit von Genotypen und Carriern	50
3.3.1.1	β -1-adrenerger Rezeptor	50
3.3.1.1.1	Ser49Gly-Polymorphismus	50
3.3.1.1.1.1	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide.....	50
3.3.1.1.1.2	E/A-Ratio und E/E'-Ratio	52
3.3.1.1.1.3	Augmentationsindex.....	54
3.3.1.1.1.4	Arteriovenöse Ratio.....	54
3.3.1.1.2	Arg389Gly-Polymorphismus	56
3.3.1.1.2.1	Minimales Vorhofvolumen	56
3.3.1.1.2.2	Zentraler Blutdruck	57
3.3.1.2	β -2-adrenerger Rezeptor	58
3.3.1.2.1	Arg16Gly-Polymorphismus	58
3.3.1.2.1.1	Herzfrequenz	59
3.3.1.2.1.2	C-Reaktives Protein und N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide	60
3.3.1.2.1.3	Long-QT-Syndrom.....	65
3.3.1.2.1.4	E/A-Ratio	66

3.3.1.2.2	Glu27Gln-Polymorphismus.....	67
3.3.1.2.2.1	E/A-Ratio	67
3.3.1.2.2.2	Total Ejection Fraction und True Ejection Fraction.....	68
3.3.1.2.2.3	Augmentationsindex.....	69
3.3.1.2.2.4	Zentraler Druck	71
3.3.1.2.3	Arg19Cys-Polymorphismus	72
3.3.1.2.3.1	E/A-Ratio und E/E'-Ratio	72
3.3.1.2.3.2	True Ejection Fraction.....	74
3.3.1.3	Angiotensin-Converting-Enzyme	76
3.3.1.3.1	ACE-I/D-Polymorphismus.....	76
3.3.1.3.1.1	Systolischer Blutdruck	77
3.3.1.3.1.2	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide.....	77
3.3.1.3.1.3	EKG-Auffälligkeiten.....	80
3.3.1.3.1.4	E/A-Ratio und E/E'-Ratio	81
3.3.1.3.1.5	Total Ejection Fraction.....	85
3.3.1.3.1.6	Zentraler Druck	86
3.4	Kardiales Troponin T.....	87
4	Diskussion.....	88
4.1	Probandenrekrutierung.....	88
4.2	Laborparameter	89
4.3	Anthropometrische Daten	90
4.4	Das adrenerge System.....	92
4.4.1	β -1-adrenerger Rezeptor.....	92
4.4.1.1	Ser49Gly-Polymorphismus.....	92
4.4.1.1.1	Laborparameter: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide	92
4.4.1.1.2	Diastolische Funktion: E/A-Ratio und E/E'-Ratio	93
4.4.1.1.3	Makrozirkulation: Augmentationsindex.....	95
4.4.1.1.4	Mikrozirkulation: Arteriovenöse Ratio	95
4.4.1.2	Arg389Gly-Polymorphismus	97
4.4.1.2.1	Diastolische Funktion: Vorhofvolumen	97
4.4.1.2.2	Makrozirkulation: Zentraler Blutdruck	98
4.4.2	β -2-adrenerger Rezeptor.....	100
4.4.2.1	Arg16Gly-Polymorphismus	100
4.4.2.1.1	Kreislaufparameter: Herzfrequenz	101
4.4.2.1.1.1	Laborparameter: C-Reaktives Protein und N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide	101
4.4.2.1.2	EKG: Long-QT-Syndrom.....	104

4.4.2.1.3	Diastolische Funktion: E/A-Ratio	106
4.4.2.2	Glu27Gln-Polymorphismus	107
4.4.2.2.1	Diastolische Funktion: E/A-Ratio, Total Ejection Fraction und True Ejection Fraction	108
4.4.2.2.2	Makrozirkulation: Augmentationsindex und zentraler Blutdruck.....	109
4.4.2.3	Arg19Cys-Polymorphismus.....	112
4.4.2.3.1	Diastolische Funktion: E/A-Ratio, E/E'-Ratio und True Ejection Fraction.....	112
4.5	Das Renin-Angiotensin-System.....	115
4.5.1	ACE-I/D-Polymorphismus.....	115
4.5.1.1	Kreislaufparameter: Systolischer Blutdruck	115
4.5.1.2	Laborparameter: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide.....	116
4.5.1.3	EKG: EKG-Auffälligkeiten	117
4.5.1.4	Diastolische Funktion: E/A-Ratio, E/E'-Ratio und Total Ejection Fraction.....	117
4.5.1.5	Makrozirkulation: Zentraler Blutdruck	119
4.6	Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit sowie auf Gefahr und Prophylaxe myokardialer Ereignisse beim Marathon- und Langstreckenlauf	121
5	Zusammenfassung	123
Anhang.....	125
Zu 2	Material und Methodik	125
Zu 2.4.1.1	Chemikalien.....	125
Zu 2.4.1.1.1	Lösungen	125
Zu 2.4.1.2	Geräte	125
Zu 2.6.1.2	Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben.....	126
Zu 2.6.1.3	McNemar-Test.....	126
Zu 2.6.2	Statistische Tests bei quantitativen Merkmalen	126
Zu 2.6.2.1	Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Genotypen.....	126
Zu 2.6.2.1.1	Univariate Varianzanalyse.....	126
Zu 2.6.2.1.2	Kruskal-Wallis-Test	127
Zu 2.6.2.2	Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Allel-Cariern.....	127
Zu 2.6.2.2.1	t-Test für unverbundene Stichproben	127
Zu 2.6.2.2.2	Lineare Regression	127
Zu 2.6.2.2.3	Mann-Whitney-U-Test	128
Zu 2.6.3	Statistische Test bei qualitativen Merkmalen: Abhängigkeit von Genotypen und Allel-Cariern	128
Zu 2.6.3.1	Kreuztabellen mit χ^2 -Test und Fisher-Exakt-Test	128

Zu 3 Ergebnisse	129
3.1. Genotyp-Häufigkeiten.....	129
3.1.1 β -1-adrenerger Rezeptor	129
3.1.1.1 Ser49Gly	129
3.1.1.2 Arg389Gly.....	131
3.1.2 β -2-adrenerger Rezeptor	129
3.1.2.1 Arg16Gly	129
3.1.2.2 Glu27Gln	129
3.1.2.3 Arg19Cys	130
3.1.3 Angiotensin-Converting-Enzyme: I/D	130
3.2.1.1 Ser49Gly-Polymorphismus.....	131
3.2.1.2 Arg389Gly-Polymorphismus.....	131
3.2.2 β -2-adrenerger Rezeptor	132
3.2.2.1 Arg16Gly-Polymorphismus.....	132
3.2.2.2 Glu27Gln-Polymorphismus	132
3.2.2.3 Arg19Cys-Polymorphismus.....	133
3.3 Angiotensin-Converting-Enzyme	133
Literaturverzeichnis	134
Tabellenverzeichnis	150
Abbildungsverzeichnis	153
Abkürzungsverzeichnis	157
Ehrenwörtliche Erklärung	160
Lebenslauf	161
Danksagung	163

1 Einleitung

1.1 Marathon- und Langstreckenlauf

1.1.1 Vorteil körperlicher Ertüchtigung

« ... aliquam partem corporis inbecillam habet. (...) succurrendumque semper parti maxime laboranti est. Implet autem corpus modica exercitatio...»

Celsus, A.C. (25 v.Chr. - 50), De Medicina, Liber 3, 14 - 15

« <wenn> bei jemandem irgendein Körperteil schwach ist. (...) man muss immer den Teil des Körpers kurieren, der seine Funktion am wenigsten erfüllt. Den Körper baut aber maßvolles Üben auf ... »

Schon in der Antike wusste man um die positiven Einflüsse von regelmäßigem körperlichem Training auf Körper und Geist. Eine gesunde DIAITA (gr. *diaita*: Lebensweise) ist unabdingbar für die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Gesundheit. Heute ist belegt, dass sportliche Aktivität zu einer Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Arteriosklerose oder metabolischem Syndrom führt und das Überleben verlängert. Das Ausmaß der Risikosenkung wird von Art, Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität bestimmt ⁽¹³²⁾⁽¹⁵⁹⁾.

Es finden sich positive Effekte auf Blutdruck (BP), Triglycerid-Werte und Cholesterinfraktionen neben reduzierter Insulinresistenz ⁽⁹⁵⁾. Körperliche Ertüchtigung dient als Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Offizielle Leitlinien empfehlen eine tägliche moderate Aktivität über eine Dauer von mindestens 30 Minuten. Williams konnte 1997 in einer Studie z.B. Folgendes aufzeigen: Bei Läufern korreliert – bei Vergleich von weniger als 16 km bis über 80 km zurückgelegter Distanz pro Woche – die Streckenlänge direkt mit der Reduktion von oben genannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse ⁽²⁰⁵⁾. Bei Olympioniken mit Sportarten im Ausdauerbereich, wie z.B. Langdistanzläufen, wurde im Gegensatz zu Team- oder Kraftsportarten die deutlichste Steigerung der Lebenserwartung verzeichnet ⁽¹⁵⁹⁾.

Trotz der günstigen Auswirkungen auf Gesundheit und Fitness muss die hohe körperliche Belastung eines Marathonlaufs auch kritisch betrachtet werden.

1.1.2 Zeitkritische Einschätzung

« Wenn du laufen willst, lauf eine Meile. Wenn du ein neues Leben kennenlernen willst, dann laufe einen Marathon.»

Emil Zátopek, tschechischer Langstreckenläufer und Olympiasieger im 5.000, 10.000 und Marathonlauf, Helsinki 1952

Der Drang des Menschen zu körperlicher Ertüchtigung ist seit der Antike bekannt. Schon immer gehen Menschen dabei aber an ihre Grenzen, suchen das Extreme. Es liegt wohl in der Natur des

Menschen, die eigenen Fähigkeiten zu testen und Grenzen auszureizen, oft zu überschreiten. Leistungs- wie Hobbysportler setzen ihre Ziele immer höher und der Körper hat die immer härtere Belastung zu ertragen. In den siebziger Jahren galten Menschen, die sich einen Marathonlauf vorgenommen hatten, noch als Exoten. Die Langdistanz von 42,195 km ist aber schon lange nicht mehr nur Spitzensportlern vorbehalten. Der Zeitgeist treibt neue Blüten. Marathonlaufen ist in Mode. Die Euphorie dafür ist seit einigen Jahren kaum zu bremsen. In Großstädten wie New York bis in ländliche Provinzen findet heutzutage eine solche Veranstaltung statt und entwickelt sich dort zum Event. Auch in München boomt der „Marathontourismus“; die Organisatoren sorgen für den kulturellen Erlebnischarakter auf der Strecke und der Sport wird zum Aushängeschild der Stadt. Der Hype um den Marathonlauf lässt auch den Freizeit- und Breitensportler diese Herausforderung wagen. Ob dieses Ausmaß der sportlichen Aktivität zur „Natur des Menschen“ passt und ob diese Art von Sport überhaupt noch gesundheitsförderlich ist oder eher eine Bedrohung für Herz und Kreislauf darstellt, ist fraglich. Mit der nachfolgenden Untersuchung wird versucht, der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen.

1.1.2.1 Belastungen und kardiovaskuläre Veränderungen durch Langstreckenlauf: Bisheriger Wissenstand

In seiner „*adhortatio ad artes discendas*“ behauptet Galenos, einer der bedeutendsten griechischen Ärzte der Antike, unter Berufung auf Hippokrates, dass „das Hochleistungstraining der Athleten keine zur Gesundheit, sondern eher zur Krankheit führende Betätigung sei. Und ich glaube, dass auch Hippokrates selbst dieser Ansicht ist, wenn er sagt, „der Zustand der Athleten sei nicht natürlich, besser sei eine gesunde Haltung“ (...) Denn die gesunde Haltung ist von Dauer und kein Zustand, der leicht ins Negative umschlägt, die Spitzenform der Athleten hingegen ist schnell vorbei, denn sie ermöglicht eben wegen der Höchstform keine weitere Steigerung mehr, und aufgrund der Tatsache, dass sie einerseits unmöglich im gleichen Zustand bleiben kann, andererseits keine Möglichkeit zum Nachlassen der Anstrengung besteht, verschlechtert sie sich für den Rest des Weges. Der Körper der Athleten ist also während des Wettkampfes in diesem Zustand, in einem noch schlechteren aber nach Wettkampfe. Denn einige sterben schon nach kurzer Zeit, einige erreichen ein etwas höheres Alter, aber auch diese werden nicht alt ...“

Galenos (129 – 199), *Adhortatio ad artes discendas*, Opera 4; 13, 35 ff.

Aber Galenos erkannte schon früh die Nachteile extremer körperlicher Belastung auf Geist und Körper. Muskuloskelettale Müdigkeit ist dabei ein bekanntes Phänomen; kardiale Müdigkeit, die sogenannte „belastungsinduzierte Herzmüdigkeit“ – *engl.* exercise-induced cardiac fatigue – ist weitgehend unerforscht und eröffnet neue Forschungsbereiche ⁽⁴⁰⁾. Folgende unterschiedlichen Aspekte bzgl. schwerer körperlicher Belastung wurden bereits in einzelnen Studien untersucht.

Die Extrembelastung eines Marathonläufers stellt einen akuten Inflammationsschub mit Freisetzung von Entzündungsparametern wie dem C-Reaktiven Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrose-Faktor alpha (TNF- α) dar ⁽¹²³⁾. V.a. der Anstieg des TNF- α und IL-1 können, neben anderen Mediatoren wie Endotoxin und Sauerstoffradikalen, kardiodepressiv im Sinne einer inflammatorischen

Kardiomyopathie wirken ⁽¹³⁾ ⁽⁹⁰⁾. Diese Faktoren hemmen den Calcium-Einstrom in die Kardiomyozyten und führen zu einer Steigerung der Stickstoffmonoxid-(NO)-Produktion. Sie verändern das β -Rezeptor-Adenylatzyklase-(AC)-System, sodass es zu reduzierter Inotropie und verminderter Sensitivität gegenüber sympathischen Signalen trotz Stimulation der Herzmuskelzelle kommt ⁽¹²¹⁾. Es kommt zu Vasoplegie mit konsekutivem Blutdruckabfall ⁽¹⁵⁴⁾.

Es konnten bereits funktionelle kardiale Einbußen – systolisch reversibel sowie diastolisch teilweise persistierend – nach einer solch schweren körperlichen Belastung festgestellt werden ⁽¹²⁴⁾. Es existieren Hinweise, dass die Abnahme der Sensitivität der myokardialen β -Rezeptoren eine Ursache für kardiale, v.a. systolische, Ermüdung bei Ausdauerbelastungen sein kann ⁽⁷²⁾.

Bereits bei den Boston-Marathonläufen 2004 und 2005 wurden in einer Studie von Neilan et al. 60 Teilnehmer vor und nach dem Lauf echokardiographisch und laborchemisch untersucht. Dabei wurden erhöhte Werte von kardialem Troponin T (cTNT) und N-terminalem pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) gefunden, die als myokardiale Verletzungen gedeutet wurden. Diese Parameter korrelierten bei gesunden Sportlern – in Abhängigkeit vom Trainingszustand – mit der ventrikulären Funktionseinschränkung während der Diastole. Maß dafür war eine gesunkene E/A-Ratio ⁽¹²³⁾.

Verschiedene Autoren beschäftigten sich bisher mit positiven wie negativen kardialen Veränderungen während und nach besonders langen Belastungen, v.a. im Ausdauerbereich ⁽⁶⁴⁾ wie z.B. bei Langdistanztriathlon-Veranstaltungen (Ironman®-Wettkämpfe). Es bestand eine verringerte E/A-Ratio als Hinweise auf eine Abnahme der Compliance des linken Ventrikels (LV). Außerdem wurden vermehrt Regurgitationen an den einzelnen Klappen beobachtet ⁽⁴¹⁾.

Ashley et al. ließen 2006 in einer Studie 86 Ausdauerathleten vor und nach 90 bzw. 120 Stunden nahezu ununterbrochener Aktivität über 300 Meilen auf Einflüsse des Insertions-/Deletions-Polymorphismus (I/D-Polymorphismus) des Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Gens auf kardiale Veränderungen hin untersuchen ⁽⁸⁾. Wie auch bei Neilans` Boston-Marathon-Studie ⁽¹²³⁾ gab es laborchemische Hinweise für reversible kardiale Schäden: erhöhtes NT-proBNP und Troponin I. Weiterhin wurde echokardiographisch zum einen eine Reduktion der systolischen sowie diastolischen LV-Funktion gemessen. Zum anderen fand man eine erhöhte mitrale E-Welle ohne eine Veränderung der Vor- bzw. Nachlast, d.h., es wurde keine Veränderung des LV-enddiastolischen Durchmessers und des totalen peripheren Widerstands (TPR) verzeichnet ⁽⁸⁾.

Ideengrundlage der Marathon-Genetik-Studie sind die Untersuchungen von Ashley et al. ⁽⁸⁾, die kardiale Veränderungen im Zusammenhang mit Polymorphismen untersuchten. Die Kandidatengene der Marathon-Genetik-Studie werden in Abschnitt 1.4. näher betrachtet.

1.2 Genetischer Einfluss auf die Leistungsfähigkeit

Nicht nur Disziplin und Ehrgeiz bestimmen die Leistungsfähigkeit eines Sportlers, sondern auch seine genetische Disposition.

2000 wurde die erste Version der „Human gene map for physical performance and health-related fitness phenotypes“ veröffentlicht und seither jährlich aktualisiert. Diese komplexe Genkarte umfasst autosomale, X-chromosomale und mitochondriale Gene und Marker, die mit dem Phänotyp im Bereich der Fitness und Leistung assoziiert sind bzw. im Zusammenhang mit Reaktionen auf körperliche Aktivität und Training stehen ⁽¹²⁾.

1.3 Marathon-Genetik-Studie

Multiple Studien haben sich bereits mit dem Thema des Marathons und den dadurch bedingten Schäden auf das Herz-Kreislauf-System beschäftigt. Diese Untersuchungen sollen nun aus molekulargenetischer Sicht in der „Marathon, Genetics, Inflammation and the Cardiovascular System“ (MaGIC)-Studie weitergeführt werden.

Zu den moderneren Untersuchungen zählen die hochsensitive (hs) Messung der kardialen Inflammationsmarker, die 3D-Echokardiographie, die Messung des Augmentationsindex (AIx) und die Bestimmung der Durchmesser der Augenhintergrundgefäße.

1.3.1 Ausgewählte Laborparameter

CRP

Zur Einschätzung des systemischen Inflammationsschubs wurde das CRP als Marker bestimmt ⁽⁵⁹⁾. Es wird primär von Hepatozyten sezerniert ⁽⁷⁹⁾. Man vermutet, dass z.B. beim akuten Koronarsyndrom sowohl Plaques in koronaren Gefäßen als auch das Myokard selbst Quellen für CRP sein können ⁽⁸¹⁾ ⁽²⁰⁹⁾. Dieses Protein besitzt viele kardiovaskuläre Effekte: Blutgerinnung, Erzeugung von Sauerstoffradikalen, Plaquestabilisierung, Erhöhung der Expression von Adhäsionsmolekülen und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-I. Zur Therapie und Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse wirken viele Medikamente wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril) und β -Adrenozeptor-Antagonisten (z.B. Propranolol) senkend auf die CRP-Konzentration ⁽¹⁴⁵⁾. Dies ließe die Möglichkeit zu, dass auch unterschiedliche genetische Grundlagen für β -Rezeptoren und das ACE einen Einfluss auf die CRP-Sekretion unter körperlicher Belastung haben könnten.

Für das CRP konnte so auch eine Assoziation zum metabolischen Syndrom, zum Body-Mass-Index (BMI), zum BP, zu Leptin und zu Lipiden gefunden werden ⁽²⁰⁰⁾.

cTNT

In dieser Studie wurden Herzmuskelenzyme, sogenannte kardiale Marker, gemessen, um die Schädigung des Myokards zu beurteilen. Dazu gehören Creatinkinase (CK), Herzmuskel-spezifische CK (CK-MB), cTNT, NT-proBNP ⁽¹⁾ ⁽²⁰⁶⁾. In dieser Studie wurde das cTNT als Marker für kardiale Schäden dem CK-MB vorgezogen, da dies myokardial spezifischer ist und nicht durch periphere Muskelschäden entsteht ⁽¹⁾.

Dabei sei eine Studie von Scharhag et al. zu erwähnen, in der die kardialen Troponin-Anstiege an 46 Marathonläufern auf die klinische Bedeutung hin untersucht wurden. Dabei wurde nur in einem Fall bei der kardiologischen Nachuntersuchung (Echokardiographie, Gewebe-Doppler, Elektrokardiogramm (EKG)) eine Pathologie festgestellt. Aus diesem Grund wiesen die Autoren darauf hin, dass es sich bei cTNT-Anstiegen von Ausdauerläufern nicht zwangsweise um einen irreversiblen myokardialen Zellschaden, sondern möglicherweise ein physiologisches Geschehen handeln könnte ⁽¹⁶⁴⁾. Bei eben dieser Untersuchung konnten cTNT-positive Läufer in Personengruppen mit transienten und prolongierten Anstiegen unterteilt werden. Die unterschiedlichen cTNT-Kinetiken können möglicherweise helfen, reversible Membranstabilitäten von relevanten strukturellen Myokardschäden zu unterscheiden ⁽⁷⁴⁾.

NT-proBNP

Das Brain Natriuretic Peptide (BNP) wird als proBNP, bestehend aus 108 Aminosäuren (ASs), zum großen Teil im LV synthetisiert. Geringe Anteile werden in auch in Lunge, Gehirn und Niere gebildet. Der Ort der Spaltung von pro-BNP in BNP-32 (77.-108. AS) und das N-terminale pro-BNP (1.-76. AS) ist bisher noch unklar ⁽⁷⁸⁾. Das BNP gilt als hochsensibler Marker für die Einschätzung einer LV-Dysfunktion, da eine erhöhte Wandspannung in der Kammern die Freisetzung dieses Peptids fördert ⁽¹⁰⁷⁾.

Das NT-proBNP wurde in dieser Studie gegenüber der Messung des BNP präferiert, da dieses Spaltprodukt im entnommenen Blut stabiler ist, nämlich drei Tage gegenüber vier Stunden bei Raumtemperatur oder 24 Stunden bei 4 °C ⁽¹⁶⁶⁾. Die Freisetzung dieses Peptids wirkt durch Förderung der Natriurese, Vasodilatation und sympathoinhibitorischer Eigenschaften als Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) vor- und nachlastsenkend und kann somit den myokardialen Wandstress verringern ⁽⁷¹⁾.

Foot et al. bestätigten gegenüber dem EKG (Sensitivität 37%) BNP als sensitiveren Marker (80 - 90%) für eine Ischämie unter Belastung. So kann bei einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer chronischen Herzinsuffizienz (*engl.* chronic heart failure: CHF) bereits eine moderate Belastung NT-proBNP-Werte erhöhen – ohne begleitenden Troponin-T-Anstieg ⁽⁵⁶⁾. Nach Scharhag et al. resultiert die Erhöhung des NT-proBNP nach langandauernder körperlicher Belastung zwar nicht aus einem myokardialen Schaden, kann aber zytoprotektive und wachstumsregulierende Wirkungen haben ⁽¹⁶²⁾. Nach Herrmann et al. sind der NT-proBNP- und cTNT-Anstieg unter einer Marathonbelastung

nicht miteinander assoziiert. Das würde bedeuten, dass, da durch Wandspannung NT-proBNP freigesetzt wird, die Troponine aber unabhängig von der mechanischen Beanspruchung sind ⁽⁷³⁾.

1.4 Kandidatengene

Genetische Polymorphismen sind als Sequenzvariationen in der Desoxyribonukleinsäure (*engl.* desoxyribonucleic acid: DNA) definiert. Der Begriff beinhaltet, dass das Allel, d.h. die unterschiedliche Zustandsform eines Gens an einem Locus auf einem Chromosom, mindestens mit einer Frequenz von 1% in der untersuchten Population vorkommt. Bei der Mehrzahl der untersuchten Polymorphismen handelt es sich um Einzelbasen-Polymorphismen, sogenannte *engl.* „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), die im Abstand von durchschnittlich ca. 1.000 Basen im menschlichen Genom vorkommen ⁽¹⁷⁴⁾.

Polymorphismen können zu dem Austausch einer AS und dadurch zu einer Veränderung der AS-Sequenz des Genproduktes (z.B. Rezeptoren oder Enzyme) führen. Dies kann zu erheblichen Veränderungen der Funktion des Proteins führen und somit Einfluss auf pathophysiologische Mechanismen nehmen, die das individuelle Risiko für Erkrankungen bestimmen.

1.4.1 β -adrenerge Rezeptoren

Als β -Adrenozeptoren (ADRBs) wird eine in vielen Geweben vorkommende Gruppe phylogenetisch verwandter G-Protein-gekoppelter Rezeptoren bezeichnet, die insbesondere durch das Hormon Adrenalin und andere Katecholamine aktiviert werden ⁽²⁶⁾. Ahlquist klassifizierte 1948 die Familie der Adrenozeptoren nach ihrer Funktion in den Blutgefäßen in α – exzitatorisch (Vasokonstriktion) – und β – inhibitorisch (Vasodilatation) ⁽²⁾. Neben den α -1- und α -2-Adrenozeptoren werden die β -Adrenozeptoren aufgrund ihrer pharmakologischen und molekularbiologischen Eigenschaften in drei Subtypen weiter unterteilt: β -1 (ADRB1), β -2 (ADRB2) und β -3. Die Existenz eines vierten Subtyps, des " β -4-Adrenozeptors", wird kontrovers diskutiert ⁽¹⁷⁾. β -Adrenozeptoren bestehen aus drei intra- und drei extrazellulären Schleifen und kommen in hoher Dichte im Herzen, in der glatten Muskulatur und im Fettgewebe vor ⁽¹⁸⁵⁾. Im Herz konnte eine Koexistenz von β -1- und β -2-Adrenozeptoren nachgewiesen werden. Dort führt primär eine Aktivierung von β -1-Adrenozeptoren zu einer Erhöhung der Herzkraft und Herzfrequenz (HF) ⁽¹⁷⁾. In der glatten Muskulatur der Bronchien, des Uterus und der Blutgefäße ist der β -2-Subtyp der dominierende Adrenozeptor ⁽⁴⁵⁾. Der β -3-Adrenozeptor scheint für die Lipolyse in Fettgewebe verantwortlich zu sein ⁽¹⁸²⁾.

Sportliche Betätigung steigert die Aktivität des sympathischen Systems und somit auch die Konzentration der Katecholamine ⁽¹⁷⁰⁾. Die Wirkungsweise des Sympathikus, dessen Aktivität zur Katecholamin-Freisetzung und damit zur Rezeptoraktivierung am Herzmuskel führt, ergibt sich aus folgender Signalkaskade: Intrazellulär sind stimulierende G-Proteine an den Rezeptor gekoppelt, die

über Induktion der AC den cyclic-Adenosin-Mono-Phosphat-(cAMP)-Spiegel steigern und die Proteinkinase A (PKA) aktivieren ⁽²⁰⁷⁾. Diese phosphoryliert einen L-Typ-Calcium-Kanal in der Zellmembran sowie Phospholamban, einen Inhibitor der sarkoendoplasmatischen Reticulum-ATPase (SERCA). In der Konsequenz wird zum einen der Calcium-Einstrom durch den Kanal in die Zelle und damit die Kontraktionskraft erhöht (s. Muskelkontraktion). Zum anderen geht die inhibitorische Wirkung des Phospholamban verloren, sodass das Calcium nach Kontraktion schneller in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt werden kann und der Herzmuskel schneller relaxiert (positiver lusitroper Effekt). In den glatten Muskelzellen der Bronchien und der Arteriolen der Skelettmuskulatur vermitteln β -1- bzw. β -2-Rezeptoren in gleicher Weise die Aktivierung der PKA, die dort die Myosin-Leichte-Ketten-Kinase (MLCK) durch Phosphorylierung inhibiert und so eine Dilatation zur Folge hat ⁽⁶¹⁾.

Die Wirkungen durch Aktivierung der β -Adrenozeptoren sind somit vielfältig, jedoch primär mit dem Ziel, Energie rasch bereitstellen zu können. Dies geschieht durch die Steigerung der Pulsfrequenz, des Herzminutenvolumens und des systolischen BP sowie durch Erweiterung der Luftwege für den erhöhten Sauerstoffbedarf.

1.4.1.1 β -1-adrenerge Rezeptoren und -Polymorphismen

Im Jahre 1987 konnte das intronlose β -1-Adrenozeptor-Gen erstmals geklont und auf dem Chromosom 10q24 - 26 lokalisiert werden ⁽¹⁷⁾. Das Gen besteht aus einer kurzen 5' untranslated region (UTR) aus 86 Basenpaaren (bp), einem offenen Leseraster, das für ein Protein mit 477 ASs kodiert, und einer 3' UTR aus 900 bp ⁽⁵⁸⁾. Im Jahre 2000 wurden 18 SNPs des β -1-Adrenozeptors entdeckt, wovon sieben einen Austausch von ASs in der kodierenden Region zur Folge haben. Aus den Mutationen resultieren elf verschiedene Genotypen des β -1-Adrenozeptors ⁽¹⁴²⁾.

In unserer Studie werden die zwei wichtigsten Varianten des ARDB1, nämlich Ser49Gly und Arg389Gly, betrachtet. Der Ser49Gly-Polymorphismus findet sich in der extrazellulären aminoterminalen Region des Rezeptors ⁽⁹¹⁾. Er wird durch eine Punktmutation von Adenin zu Guanin im 145. Nukleotid in der DNA, die für den β -1-Rezeptor kodiert, verursacht ⁽⁸⁶⁾. Durch die Kontrolle des sympathischen Systems in den kardialen Myozyten ist eine Beeinflussung von Arrhythmien bei exzessiver Aktivität sowie auch Veränderungen der inotropen und dromotropen Wirkung möglich ⁽⁸⁴⁾. Der Polymorphismus Arg389Gly, bedingt durch einen Basenaustausch von Guanin zu Cytosin an der Nukleotidstelle 1165 der Rezeptor-DNA, befindet sich am intrazellulären, also am zytoplasmatischen C-terminalen Ende in der Nähe der siebten transmembranären Schlinge des ARDB1 ⁽⁸⁶⁾. Diese repräsentiert mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Gs-Protein-Bindungsstelle und könnte damit Auswirkungen auf die Ansprechbarkeit des Rezeptors auf Agonistenstimulation haben ⁽¹⁰⁹⁾.

1.4.1.2 β -2-adrenerge Rezeptoren und -Polymorphismen

Im Gegensatz zu β -1-Rezeptoren beeinflussen β -2-Rezeptoren eher die Relaxation der glatten Muskulatur, werden aber genauso am Herzen gefunden⁽⁷⁰⁾. Dies geschieht ebenfalls über Aktivierung der PKA und Phosphorylierung der Myosin-Leicht-Ketten-Kinase, was deren Hemmung bewirkt und zur Dilatation in Bronchien und Arteriolen führt. Darüber hinaus kommt es zur Reduktion der Motilität des Gastrointestinaltraktes, Relaxation des Blasensphinkters, Senkung des Uterustonius, Stimulation der Insulinsekretion, Steigerung der Lipolyse in Fettzellen, Steigerung der Glykogenolyse in der Leber und präsynaptischer Noradrenalin-Freisetzung⁽⁷⁶⁾.

Des Weiteren finden sich v.a. β -2-Rezeptoren auf natürlichen Killerzellen, B- und T-Lymphozyten und hemmen vermutlich bei Aktivierung die Immunantwort. Diese These wurde aufgrund des positiven Effekts von β -2-Blockern bei Patienten mit CHF aufgestellt. Die Substanzen schienen nämlich den eben stressinduzierten Abfall der Immunabwehr blockieren zu können⁽⁵⁷⁾.

Das menschliche β -2-adrenerge Rezeptor-Gen ist ein auf dem langen Arm des Chromosoms 5q31-32 lokalisiertes intronloses Gen. In der β -2-Adrenozeptor-kodierenden Region wurden insgesamt 17 Polymorphismen identifiziert. Davon sind 13 degeneriert und funktionell unbedeutend. Die übrigen vier stellen Punktmutationen mit resultierenden AS-Substitutionen in den Positionen 16, 19 und 27 und 164 des insgesamt 413 ASs großen ADRB2-Proteins dar⁽¹⁵⁰⁾.

Scott et al. identifizierten in der 1470 bp langen 5'-Promotor-Region bis zum Startcodon des β -2-Adrenozeptor-Gens acht Polymorphismen⁽¹⁷²⁾. In dieser Studie wird von diesen acht diejenige Punktmutation, die 42 Nukleotidpositionen oberhalb des eigentlichen β -2-Rezeptor-Gens⁽¹¹²⁾ liegt, auf ihren Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter unter Extrembelastung getestet.

Die 16. (Arg16Gly) und 27. (Glu27Gln) AS-Stelle im Rezeptor befinden sich in der extrazellulären amino-terminalen Region⁽⁹¹⁾. Der betrachtete Arg16Gly-Polymorphismus führt zu einem Austausch der AS Glycin gegen Arginin an AS-Position 16 (Arg16Gly), bedingt durch den Austausch des 46. Nukleotid in der DNA von Adenin zu Guanin. An der AS-Position 27 (Glu27Gln) wird Glutamat durch Glutamin ersetzt. Grund ist eine Punktmutation an der 79. Nukleotidstellen von Cytosin zu Guanin⁽⁸⁶⁾.

Die Expression des ADRB2 wird z.T. durch ein 19 AS langes Peptid kontrolliert⁽¹³³⁾. Es greift in die Expression des Rezeptor-Proteins und nicht in die messenger-Ribonukleinsäure (*engl.* messenger ribonucleic acid: mRNA) ein. Dies stimmt mit der These überein, dass die Rezeptor-Expression auf der Translations-Ebene, d.h. bei der Übersetzung der mRNA in das Protein, reguliert wird. Die dieses Peptid kodierende Sequenz liegt 102 bis 42 Basenpaare oberhalb (5') der für den ADRB2 kodierenden

Region in einem offenem Lesefenster und wird als „ β -adrenergic-receptor re-upstream peptide“ (BUP) oder 5`Leader-Cistron bezeichnet ^{(112) (172)}. Die DNA-Sequenz des BUP weist einen Polymorphismus auf, der zum Austausch von Arginin gegen Cystein an Position 19 (Arg19Cys) führt ⁽¹⁷⁸⁾.

Was bei Betrachtung von 13 SNPs in der Promotor- und kodierenden Region Drysdale et al. auffiel, war, dass unter den 8192 möglichen Kombinationen nur zwölf Haplotypen gefunden wurden und davon wiederum nur vier wirklich häufig vorkommen ⁽⁵⁰⁾.

1.4.2 Angiotensin-Converting-Enzyme und I/D-Polymorphismus

Es finden sich zwei funktionell identische RASs: das „endokrine“ im Blut, das über den juxtaglomerulären Apparat der Niere gesteuert wird, und das „lokale“, das über die Endothelien moduliert wird ⁽³⁹⁾. Am Anfang des RAS steht das aktivierte Renin, das die Kaskade in Gang bringt. Dieses wandelt Angiotensinogen in das Dekapeptid Angiotensin I um. Das sogenannte Angiotensin-Konversions-Enzym kann durch Abspaltung des C-terminalen Dipeptids das Angiotensin I in das vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin II umwandeln ⁽¹³⁷⁾. Das ACE inaktiviert aber auch Bradykinin, das vaskuläre Mediatoren fördert, inklusive NO, Prostaglandin I₂ und Gewebe-Plaminogen-Aktivator. Auf diese Weise beeinflusst das ACE die vaskuläre Homöostase ⁽⁵¹⁾. Das Enzym findet sich folglich im Blut, besonders in der Lunge, im Herz sowie an Gefäßwänden und wird über die Niere reguliert ⁽⁴³⁾.

Angiotensin II bindet an zwei verschiedenen Rezeptoren. Der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor wird hauptsächlich in der glatten Muskulatur der Gefäße und im Myokard exprimiert und vermittelt die kardiovaskulären Einflüsse von Angiotensin II. Der Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor bremst die Zellproliferation und vermittelt u.a. die Apoptose ⁽¹⁷⁸⁾.

Der ACE-Insertions-/Deletions-Polymorphismus resultiert in der An- oder Abwesenheit eines 287 bp langen Alu-repetitiven Fragments, eine typische sich wiederholende Sequenz bei Primaten im Intron 16 des ACE-Gens auf dem Chromosom 17q23 ^{(89) (152)}. Dieser Polymorphismus scheint der einzige Faktor zu sein, der die ACE-Expression beeinflussen kann ⁽²⁸⁾.

1.4.2.1 Genetische Zusammenhänge der Kandidatengene mit kardiovaskulären Veränderungen: Bisheriger Wissensstand

Aufgrund der hohen Dichte von β -Rezeptoren am Herzen und an Gefäßen und deren Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktionsweise wurden zahlreiche Untersuchungen an den 18 beschriebenen Varianten des β -1- und vier bedeutenden Polymorphismen des β -2-Adrenozeptors unternommen.

Bei *in-vitro*-Studien unterlagen ADRB1 vom Gly49-Typ bei Stimulation einer stärkeren Regulation gegenüber dem Ser49-Typ im Sinne einer höheren Desensibilisierung des Rezeptors und einer erhöhten AC-Aktivierung ⁽⁹⁸⁾⁽¹⁴⁸⁾.

Auch bei dem Arg389Gly-Polymorphismus des β -1-Adrenozeptors konnte der Arg-Variante eine dreifach höhere Interaktion am Gs-Protein und damit verbundener cAMP-Anstieg im Gegensatz zum Gly-Wildtyp nachgewiesen werden. D.h., bei dem Gly-Polymorphismus fällt die Bindungsaffinität am Rezeptor wesentlich geringer aus, wirkt also negativ chrono- und inotrop. Danach müsste eine β -Blocker-Therapie bei CHF-Patienten mit dem Arg389-Genotyp zu besserem Ansprechen aufgrund stärkerer Hemmung der Aktivierungskaskade führen ⁽¹⁰⁹⁾. Dieser Zusammenhang könnte auch bei Ausdauerbelastung und damit verbundenen kardialen Schäden von Bedeutung für die intrazelluläre Desensibilisierung der β -Rezeptoren sein.

Im Vergleich der beiden Genvarianten konnte in einer anderen Studie für diesen Gly389-Polymorphismus ein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten linksventrikulären Masse aufgezeigt werden, welcher bei pathologischer Erhöhung einen wichtigen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod darstellt ⁽¹⁷⁹⁾. Sandilands et al. belegten für herzinsuffiziente Patienten mit der Arg389-Genvariante gegenüber dem Wildtyp im ADRB1 eine höhere Leistungsfähigkeit, die anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme und Belastungszeit gemessen wurde ⁽¹⁵⁷⁾.

Bei den β -2-Adrenozeptoren werden v.a. die Stellen 16 und 27 der bekannten Polymorphismen betrachtet. Kommt an Position 27 die Variante mit Glutamin bzw. an Position 16 mit Arginin vor, so konnte eine Reduktion der Rezeptordichte nach pharmakologischer Belastung (24-h-Isoproterenol-Exposition) festgestellt werden. Eine noch stärkere Downregulation von Adrenozeptoren zeigte sich bei der mutierten Gly-Variante an Position 16. Bei Substitution an der Stelle 27 durch die AS Glutamat hingegen schien der Rezeptor gegenüber der Downregulation resistent. Diese Veränderungen sind nicht durch Unterschiede in der Rezeptorsynthese bedingt, sondern vielmehr durch variable Degradation der Rezeptor-Proteine, z.B. durch Unterdrückung der Expression der Adrenozeptoren während der Agonisten-Exposition, verursacht ⁽⁶⁹⁾. So scheint dieser Glu27Gln-Polymorphismus bei langer Stimulation wie bei einem Marathon von besonderer Bedeutung zu sein.

In einer Studie von Schultz et al. wurde bereits im Jahre 1989 an Marathonläufern nachgewiesen, dass die durch körperliche Belastung erhöhten endogenen Katecholaminspiegel im Blut β -2-Adrenozeptoren auf Blutzellen downregulieren ⁽¹⁷⁰⁾.

Sottriffer konnte in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Arg16Gly-Polymorphismus und der Veränderung der Leistungsfähigkeit nach körperlichem Training feststellen ⁽¹⁷⁸⁾.

Aus den hier genannten bisherigen Erkenntnissen, könnte vermutet werden, dass die Polymorphismen das Antwortverhalten und die Regulation der β -Adrenozeptoren unterschiedlich beeinflussen. Dem soll in der MaGIC-Studie nachgegangen werden.

In den letzten Jahren wurden Varianten der Gene des RAS mit kardiovaskulären Prozessen assoziiert. Der I/D-Polymorphismus im Intron 16 des ACE-Gens beeinflusst die Konzentration des ACE. Individuen, die Deletions-homozygot sind, zeigen sowohl eine höhere zirkulierende Konzentration als auch eine erhöhte Gewebekonzentration von ACE im Vergleich zu den Individuen, die Insertions-homozygot oder heterozygot sind ⁽¹⁵²⁾. Der ACE-I/D-Polymorphismus soll laut Carluccio et al. zu 45% für den ACE-Plasma-Spiegel verantwortlich sein ⁽²⁸⁾. Es wird angenommen, dass dies auch mit dem unterschiedlichen Antwortverhalten auf ACE-Hemmer in Verbindung steht ⁽¹⁶¹⁾. Das zirkulierende ACE spielt eine wichtige Rolle für das Angiotensin II sowie Bradykinin, welche den Gefäßtonus und die Proliferation von glatten Muskelzellen modulieren. Dies sind Schritte, die an der Entstehung einer KHK beteiligt sind. So ist die Deletions-Variante des ACE-Gens zum einen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Myokardinfarkts, v.a. bei Personen, die sonst keine Risikofaktoren aufweisen, assoziiert ⁽²⁷⁾. Zum anderen wird sie mit einer Zunahme der linksventrikulären Masse unter Training, mit Kardiomyopathie und KHK in Verbindung gebracht ^{(47) (93) (102)}

Außerdem haben sich schon viele Studien bereits mit dem Insertions-Deletions-Polymorphismus des ACE und der Assoziation mit der Ausdauerleistungsfähigkeit beschäftigt ^{(122) (204)}.

Motivation zur Durchführung der Marathon-Genetik-Studie waren die Untersuchungen Ashleys aus dem Jahre 2006. Die unter 1.1.2.1 beschriebenen kardialen Veränderungen bei der Extrembelastung des British Adventure Racing Championship wurden auf einen Zusammenhang mit dem Polymorphismus des ACE-Gens hin untersucht. Es hatte sich keine Beziehung zwischen dem ACE-Gen und der linksventrikulären Masse, jedoch zu der systolischen Funktion ergeben. Im Besonderen hatten die I-Homozygoten gegenüber den D-Homozygoten eine signifikant höhere Änderung der systolischen Funktion und Ejektionsfraktion (EF) im Vergleich zu den Verhältnissen vor der Extrembelastung. Somit wären I-Carrier bei dieser Extrembelastung kardial - zwar subklinisch – aber stärker negativ beeinflusst. Die Merkmale der Heterozygoten befanden sich zwischen den Extremen der Homozygoten. Dieser Effekt wurde nicht für die diastolische Funktion gefunden. Ashley et al führen diesen Zusammenhang auf das unterschiedliche Ansprechen auf sympathiko-vagale Reize

zurück. Weiterhin wurde kein Zusammenhang zwischen Genotyp und Leistungsfähigkeit bei Betrachtung der für die zu laufende Strecke benötigten Zeit entdeckt ⁽⁸⁾.

Die unter 1.4 genannten sechs verschiedenen Polymorphismen ADRB1 Ser49Gly, ADRB1 Arg389Gly, ADRB2 Arg16Gly, ADRB2 Glu27Gln, ADRB2 Arg19Cys und ACE I/D werden im Zuge dieser Studie untersucht, um mögliche Zusammenhänge zu den Schädigungen des Herz-Kreislauf-Systems nach akuter Extremlastung aufzeigen zu können.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Ziel der Studie ist es, den Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und einem erhöhten Risiko für das Auftreten myokardialer und vaskulärer Dysfunktion im Rahmen eines Marathonlaufs zu untersuchen.

Welche Zusammenhänge ergeben sich zwischen den Polymorphismen der Gene der adrenergen Rezeptoren β -1 und β -2 sowie des ACE und der myokardialen Schädigung, der ventrikulären Funktion und den inflammatorischen Parametern vor, direkt nach und am Tag nach der Belastung durch einen Marathonlauf?

Hypothese 1: Es besteht kein Zusammenhang zwischen myokardialen Schäden und dem Polymorphismus Ser49Gly des ADRB1.

Hypothese 2: Es besteht kein Zusammenhang zwischen myokardialen Schäden und dem Polymorphismus Arg389Gly des ADRB1.

Hypothese 3: Es besteht kein Zusammenhang zwischen myokardialen Schäden und dem Polymorphismus Arg16Gly des ADRB2.

Hypothese 4: Es besteht kein Zusammenhang zwischen myokardialen Schäden und dem Polymorphismus Glu27Gln des ADRB2.

Hypothese 5: Es besteht kein Zusammenhang zwischen myokardialen Schäden und dem Polymorphismus Arg19Cys des ADRB2.

Hypothese 6: Es besteht kein Zusammenhang zwischen myokardialen Schäden und dem Polymorphismus Insertion/Deletion des ACE.

Diese Frage soll im Folgenden beantwortet sowie die Hypothesen widerlegt werden.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der MaGIC-Studie um eine offene monozentrische explorative Beobachtungsstudie. Um bei der angenommenen Streubreite der Messwerte eine ausreichende Power mit entsprechendem – für multiples Testen angepasstem – Signifikanzniveau erreichen zu können, wurde die Zahl der Probanden in dieser Studie auf 140 angesetzt.

An diesen insgesamt 140 Sportlern wurde der Effekt der akuten Extrembelastung eines Marathons auf die myokardiale und vaskuläre Funktion und Struktur mittels bildgebender Verfahren und kardialer sowie inflammatorischer Serummarker in Abhängigkeit genetischer Varianten untersucht.

2.2 Probanden

Für die Marathon-Genetik-Studie wurden Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren ausgewählt. Um eine niedrige Drop-out-Rate während des Marathonlaufs zu erreichen, mussten sie bereits mindestens einen Halbmarathon erfolgreich absolviert haben. Die Teilnehmer umfassten Leistungssportler mit hohem Trainingsumfang, Freizeitsportler sowie (prä-)adipöse Probanden.

Eine ausgiebige Anamnese und körperliche Untersuchung inkl. Anthropometrie wurden vorgenommen. Dies diente zum Ausschluss körperlicher Erkrankungen oder Beschwerden, die der Belastung eines Langstreckenlaufs entgegenstehen. Ausgeschlossen wurden Personen mit floriden oder schweren chronischen Erkrankungen, die die körperliche Belastung nicht ermöglichen: so z.B. manifeste Herzerkrankungen wie Angina Pectoris, insulinabhängiger Diabetes mellitus, medikamentöse Mehrfachtherapie eines Diabetes mellitus Typ II oder einer Hypertonie, Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert über 1,5 mg/dl sowie muskuloskeletale Erkrankungen.

Die Untersuchung von myokardialen Verletzungen und der ventrikulären Funktion in Abhängigkeit von den Genotypen bei Marathonläufern wurde im Rahmen der MaGIC-Studie durch die Ethikkommission der Universitätsklinik München begutachtet und genehmigt. Von allen Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung vor Teilnahme an dieser Studie abgegeben.

2.3 Studienverlauf

Die Untersuchungen des Phänotyps der Probanden fanden nach folgendem Schema statt:

- Visite 1: 1 bis 7 Wochen vor dem Marathon (Eingangsuntersuchung / Kardiovaskuläre Diagnostik)
- Visite 2: Unmittelbar nach dem Marathonlauf (Kardiovaskuläre Diagnostik) (maximal zwei Stunden nach dem Zieleinlauf)
- Visite 3: Follow-up-Tag 1 post Marathon (Kardiovaskuläre Diagnostik)

Zur Gewährleistung der aufwendigen Untersuchungen – v.a. der Echokardiographie – unmittelbar nach Beendigung des Marathons, wurden die 140 Probanden auf mehrere Einzelläufe aufgeteilt.

Wissenschaftsmarathon 1, 2, 3	16./ 23./ 30. September 2007
München-Marathon	14. Oktober 2007 (n _{Gesamt 2007} =49)
München-Marathon	12. Oktober 2008 (n _{Gesamt 2008} =91)

Wissenschaftsmarathon 1-3 wurden vom Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin und von der Fakultät für Sportwissenschaft der Technischen Universität München organisiert. Diese fanden im Englischen Garten in unmittelbarer Nähe zum Klinikum rechts der Isar statt. Es nahmen jeweils 20 Probanden teil, um einen unverzüglichen Transport der Sportler zu den technisch-medizinischen Untersuchungseinrichtungen zu gewährleisten.

Während 2007 nur weitere 20 Studienteilnehmer den offiziellen Marathon durch die Innenstadt Münchens absolvierten, nahmen in der Teilstudie 2008 alle rekrutierten 96 Probanden am offiziellen München-Marathon teil, da hier ein reibungsloser Ablauf der Messungen direkt nach dem Wettkampf durch gleichzeitige Nutzung von zehn 3D-Echokardiographen ermöglicht wurde.

2.4 Material und Methodik zur Untersuchung der genetischen Parameter

2.4.1 Materialien zur Untersuchung der genetischen Parameter

- 2.4.1.1 Chemikalien.....s. Anhang
- 2.4.1.1.1 Lösungen.....s. Anhang
- 2.4.1.2 Geräte.....s. Anhang

2.4.1.3 Primer

Primer für den Ser49Gly-Polymorphismus

	Primer Forward	Primer Reverse
Name	ADRB1 Ser49Gly F	ADRB1 Ser49Gly R
Sequenz	CCG GGC TTC TGG GGT GTT CC	GGC GAG GTG ATG GCG AGG TAG C

Tabelle 1: Darstellung der Primer für den Ser49Gly-Polymorphismus des ADRB1-Gens

Primer für den Arg389Gly-Polymorphismus

	Primer Forward	Primer Reverse
Name	ADRB1 Arg389Gly F	ADRB1 Arg389Gly R
Sequenz	CGC TCT GCT GGC TGC CCT TCT TCC	TGG GCT TCG AGT TCA CCT GCT ATC

Tabelle 2: Darstellung der Primer für den Arg389Gly-Polymorphismus des ADRB1-Gens

Primer für den Arg16Gly-Polymorphismus

	Primer Forward	Primer Reverse
Name	ADRB2 Arg16Gly F	ADRB2 Arg16Gly R
Sequenz	CTT CTT GCT GGC ACG CAA T	CCA GTG AAG TGA TGA AGT AGT TGG

Tabelle 3: Darstellung der Primer für den Arg16Gly-Polymorphismus des ADRB2-Gens

Primer für den Glu27Gln-Polymorphismus

	Primer Forward	Primer Reverse
Name	ADRB2 Glu27Gln F	ADRB2 Glu27Gln R
Sequenz	GAA TGA AGG CTT CCA GGC GTC	GGC CCA TGA CCA GAT CAG CA

Tabelle 4: Darstellung der Primer für den Glu27Gln-Polymorphismus des ADRB2-Gens

Primer für den Arg19Cys-Polymorphismus (BUP)

	Primer Forward	Primer Reverse
Name	ADRB2 Arg19Cys F	ADRB2 Arg19Cys R
Sequenz	GAA GCG GCT TCT TCA GAG	TGA TGA CCA GCA CAT TGC

Tabelle 5: Darstellung der Primer für den Arg19Cys-Polymorphismus des ADRB2-Gens (BUP)

Primer für den ACE I-/D-Polymorphismus

	Primer ACE 1 (außerhalb der Insertion)	Primer ACE 2 (innerhalb der Insertion)	Primer ACE 3 (außerhalb der Insertion ⁽¹²⁹⁾)
Sequenz	CAT CCT TTC TCC CAT TTC TC	TGG GAT TAC AGG CGT GAT ACA G	ATT TCA GAG CTG GAA TAA AAT T

Tabelle 6: Darstellung der Primer für den Insertions-/Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens

2.4.1.4 Enzyme

Bei den Enzymen für den Restriktionsverdau der Produkte der Polymerase-Ketten-Reaktion (*engl.* polymerase chain reaction: PCR) handelt es sich um folgende Substanzen:

Polymorphismus	Restriktions-enzym	Konzentration	Hersteller
Ser49Gly ADRB1	<i>Eco</i> 0109 I	20 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Arg389Gly ADRB1	<i>Bst</i> NI	10 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Arg16Gly ADRB2	<i>Bsr</i> DI	50 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Glu27Gln ADRB2	<i>Fnu</i> 4HI	5 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Arg19Cys ADRB2	<i>Msp</i> A1I	10 U/μl	New England BioLabs Deutschland

Tabelle 7: Darstellung der verwendeten Restriktionsenzyme

2.4.1.5 Agarose-Gelelektrophorese

Durch die Agarose-Gelelektrophorese konnten die DNA-Fragmente nach ihrer Größe und Ladung aufgetrennt werden. Die Konzentration des Gels ist an die Länge des aufzutrennenden DNA-Abschnitts angepasst.

Die Anleitung zur Herstellung des 5 x Trishydroxymethylaminomethan(Tris)-Borat-Ethylendiamintetraacetat (EDTA) [TBE]-Puffers ist im Anhang beschrieben. Die Anfertigung des 2%-igen Gels zur Beurteilung der PCR-Produkte von ca. 40 Proben findet nach folgendem Schema statt:

Substanz	Konzentration	Menge
Agarose	3:1	2,4 g
TBE-Puffer	5:1; 10 x	120 ml
H ₂ O		10 ml
Ethidiumbromid 1%ig	10 mg/ml	8 µl

Tabelle 8: Darstellung der verwendeten Substanzen zur Anfertigung von 2%-igem Agarose-Gel

Nach dem Verdau mit Restriktionsenzymen wird die Elektrophorese in einem 3%-igen Gel durchgeführt. Die Herstellung für ca. 40 Proben erfolgt nach diesem Protokoll:

Substanz	Konzentration	Menge
Agarose	3:1	3,6 g
TBE-Puffer	5:1; 10 x	120 ml
H ₂ O		10 ml
Ethanol	70%	8 ml
Ethidiumbromid	10 mg/ml	8 µl

Tabelle 9: Darstellung der verwendeten Substanzen zur Anfertigung von 3%-igem Agarose-Gel

2.4.2 Allgemeine Methodik zur Untersuchung der genetischen Parameter

Die Untersuchungen der Probanden erfolgten nach einem festgelegten Zeitschema zu den Visiten 1 bis 3. Das Blut der Langstreckenläufer, das bei Visite 1 entnommen wurde, wurde im Labor auf die verschiedenen Kandidatengene (s.o. unter 1.4) untersucht. Dabei wurden folgende Schritte durchgeführt, um die Genotypen zu entschlüsseln: DNA-Extraktion und Genotypisierung.

2.4.2.1 DNA-Extraktion

Zunächst wurde die DNA aus 1 ml EDTA-Blut isoliert. Für die einzelnen Schritte wurde der Wizard[®] Genomic DNA Purification Kit von Promega verwendet. Für alle Zentrifugenschritte wurde die Heraeus Labofuge 400 mit Ausschwingrotor (# 8179) verwendet. Es waren mehrere Vorgänge nötig:

2.4.2.1.1 Erythrozytenlyse

Nach Auftauen von 1 ml EDTA-Blut wurde 3 ml Lysispuffer zugegeben und zehn Minuten inkubiert. Danach wurde die Lösung mit 2300 Umdrehungen/Minute (*engl.* rounds per minute: rpm) zentrifugiert, der Überstand abgegossen sowie resuspendiert. Der Vorgang wurde wiederholt.

2.4.2.1.2 Kernlyse der Leukozyten

Zur Kernlyse der sich im Pellet befindenden Leukozyten wurde 1 ml Nuclei Lysis Solution dazugegeben. Nach mehrmaligem Auf- und Abpipettieren wurde die Probe anschließend 45 Minuten im Wasserbad bei 37 °C inkubiert und weitere 20 Minuten bei 4 °C abgekühlt.

2.4.2.1.3 Proteinverdau

Durch Zugabe von 330 µl Protein Precipitation Solution wurden die Proteine gefällt und danach durch 20-minütiges Zentrifugieren bei 3400 rpm sedimentiert.

2.4.2.1.4 DNA-Waschung

Der Überstand mit der Leukozyten-DNA wurde zu 1 ml Isopropanol gegeben. Durch vorsichtiges Invertieren wurde der DNA-Faden sichtbar. Nach zwei Minuten bei 3500 rpm in der Zentrifuge wurde der Überstand dekantiert und 1 ml 70%-iger Ethanol auf das Pellet gegeben, vorsichtig gewaschen und anschließend wiederum zwei Minuten bei 3500 rpm zentrifugiert. Der Ethanol wurde möglichst gründlich entfernt und die DNA an der Luft ca. 45 Minuten getrocknet.

2.4.2.1.5 Rehydratation

Die Rehydratation der DNA wurde durch Inkubation über Nacht bei 4 - 8 °C mit 150 µl DNA-Rehydratationslösung erreicht und in diesem Zustand aufbewahrt.

2.4.2.1.6 Konzentrationsbestimmung

Um die DNA-Konzentration und -Reinheit zu bestimmen, wurde die aus der DNA-Extraktion erhaltene DNA-Lösung mit H₂O 1:10 verdünnt und anschließend die optische Dichte (OD) mithilfe des Photometers Ultrospec 2000 (Pharmacia Biotech) bei 260 und 280 nm (OD_{260nm} und OD_{280nm}) bestimmt. Danach wurde mit Hilfe von Rehydratationslösung eine 10-ng/µl-konzentrierte DNA-Arbeitslösung geschaffen.

Für einen störungsfreien Ablauf der PCR ist eine Lösung mit geringer Proteinverunreinigung vonnöten, welche durch einen Quotienten aus OD_{260nm} und OD_{280nm} zwischen 1,7 und 2,0 beschrieben wird.

2.4.2.2 Allgemeine Methodik der Genotypisierung

Für die Genotypisierung kamen folgenden Methoden zum Einsatz: 1.) die Polymerase-Ketten-Reaktion zur Amplifizierung spezifischer DNA-Sequenzen, 2.) der Verdau mit Restriktionsenzymen zur Unterscheidung der DNA-Variationen und 3.) die Agarose-Gelelektrophorese zur Auftrennung der DNA-Fragmente entsprechend ihrer Größe sowie zur Detektion der verschiedenen Genotypen.

Die Durchführung der Polymerase-Ketten-Reaktion und des Restriktionsverdau der untersuchten Polymorphismen fand im Whatman Biometra Thermocycler T-Gradient sowie Thermocycler T1 statt.

2.4.2.2.1 Polymerase-Ketten-Reaktion

Die Polymorphismen wurden anhand der Standard Polymerase-Chain-Reaction-Restriction (PCR)-Fragment-Length-Polymorphism-Analyse untersucht. In der PCR wurde ein ausgewählter Genabschnitt amplifiziert (vervielfältigt). Dies geschah durch Zugabe sogenannter Primer. Das sind synthetische Oligonukleotidsequenzen, die sich komplementär an die Enden des gesuchten Genfragments anlegen und damit die Vervielfältigung nur dieses Abschnitts – ausgehend von einer geringen DNA-Menge – ermöglichen. Die computergesteuerten Thermogeräte wurden mit einem bestimmten PCR-Profil programmiert, sodass folgende Schritte zyklisch aufeinanderfolgen:

1.) Denaturierung (Trennung des DNA-Doppelstrangs) bei 95 °C; 2.) Annealing (Anlagerung der Primer) bei 50 - 65 °C und 3.) Synthese (DNA-Synthese mit Hilfe der Taq-Polymerase) bei 72 °C.

Für die PCR wurde verwendet: DNA-Template, spezifisch bindende Primer, die Taq-Polymerase, Desoxynukleotidtriphosphate (dNTP), Bovines Serumalbumin (BSA), Puffer, Magnesium-Chlorid ($MgCl_2$) und H_2O .

Die Erfolgskontrolle geschah durch Gelelektrophorese.

2.4.2.2.2 Restriktionsverdau

Bei dem sogenannten Restriktionsverdau handelt es sich um ein Verfahren, um nach Vervielfältigung des DNA-Abschnitts in der PCR die verschiedenen Genotypen von Polymorphismen zu bestimmen. Das Restriktionsenzym, das jeweils für diesen Vorgang verwendet wurde, wird aus Bakterien gewonnen und schneidet den DNA-Abschnitt immer nur an einer ganz spezifischen Stelle, d.h. einer Stelle, die einem ganz bestimmten Muster der Aneinanderreihung von Basen folgt. Diese Stellen sind

meist so konfiguriert, dass die Basenfolge ein sogenanntes Palindrom bildet, sodass das Enzym die DNA-Stelle von beiden Seiten erkennen kann.

Durch Mutationen sind im Laufe der Entwicklung bestehende Schnittstellen verloren gegangen, d.h., das Restriktionsenzym schneidet hier nicht mehr. Auf der anderen Seite sind auch neue Schnittstellen mit der spezifischen Basensequenz entstanden, sodass der DNA-Strang im Restriktionsverdau mindestens einmal mehr geschnitten wird und dadurch mehr und kürzere DNA-Fragmente entstehen. Die in der PCR amplifizierten Genstellen können nun auf den jeweils zwei vorhandenen Allelen entweder gleich (homozygot) oder unterschiedlich (heterozygot) aussehen. Am Beispiel des untersuchten Polymorphismus Arg389Gly soll dies verdeutlicht werden. Im Protein des ADRB1 ist an der AS-Stelle 389 entweder Arginin oder Glycin zu finden. Auf DNA-Ebene bedeutet dies: Arginin: AGG oder AGA bzw. für Glycin: GGG oder GGA. Die möglichen Kombinationen von ASs, die von den zwei Allelen kodiert werden, sind dementsprechend: Arg/Arg und Gly/Gly (homogen) bzw. Arg/Gly (heterogen). Die dazugehörigen unterschiedlichen Basensequenzen bieten dem entsprechenden Restriktionsenzym BstNI unterschiedliche Schnittstellen. Bei dem homozygoten Genotyp Arg389Arg entstehen fünf DNA-Fragmente mit Längen von 317, 85, 58, 46 und 24 bp. Das 530 bp lange PCR-Produkt bei Gly389Gly wird aufgrund einer weiteren Schnittstelle in genau sechs Fragmente gespalten: 179 + 138 + 85 + 58 + 46 + 24 bp. Der heterozygote Genotyp Arg389Gly umfasst dann alle sieben Fragmente nach Verdau durch das Enzym, da auf dem einen Allel die zusätzliche Schnittstelle besteht und auf dem anderen nicht (317+ 179 + 138 + 85 + 58 + 46 + 24 bp). Durch diese bestimmte Schnittstelle auf dem DNA-Strang entstehen DNA-Fragmente, die unterschiedlich lang sind und dementsprechend in der späteren Agarose-Gelelektrophorese unterschiedlich schnell und dadurch unterschiedlich weit laufen. Somit können die individuellen Genotypen für die einzelnen Polymorphismen bestimmt werden.

Folgende Substanzen werden für den Enzymverdau benötigt: das PCR-Produkt, das spezifische Restriktionsenzym, Enzypuffer, H₂O und evtl. noch Additiva wie BSA.

2.4.2.2.3 Agarose-Gelelektrophorese und Ultraviolett-Lichtbild-Darstellung

Durch die Agarose-Gelelektrophorese können die DNA-Fragmente nach ihrer Größe und Ladung aufgetrennt werden. Die Konzentration des Gels ist an die Länge des aufzutrennenden DNA-Abschnitts angepasst. Die Herstellung des Gels erfolgt mit oben genannten Substanzen und Konzentrationen nach folgendem Prozedere, das als bekannt vorausgesetzt werden darf: Erhitzen und Auflösen der Agarose in dem Puffer, Abkühlung, Hinzufügen von Ethidiumbromid, Gießen in die Platte, Festigung des Gels; danach Einpipettieren der Mischung aus PCR- bzw. Restriktionsverdau-Produkten und 3 - 5µl eines blauen Puffers in die Geldaschen (dies dient dem Absinken und der farblichen Kennzeichnung); daraufhin Einbringen der DNA-Leiter in die Taschen neben den Proben

zur Zuordnung der Fragmentlänge; zuletzt Anlegen von 130 - 150 V Spannung über 45 bis 75 Minuten – je nach Größe der aufzutrennenden Fragmente.

Ethidiumbromid ist ein interkalierender Fluoreszenzfarbstoff, der der Sichtbarmachung der DNA-Proben unter Ultraviolett(UV)-Licht dient, welche im Anschluss erfolgt.

2.4.3 Genotypisierung des Kollektivs

Um die entsprechenden Polymorphismen zu analysieren, wurde in allen Fällen eine PCR mit den jeweiligen Primern durchgeführt. Mit Ausnahme des ACE-I/D-Polymorphismus wurde danach mittels eines spezifischen Restriktionsenzym (s.o. unter 2.4.1.4) auf die entsprechenden Genvarianten hin untersucht. Mit Hilfe spezieller Markerbanden erfolgte eine Zuordnung der Größe der gewonnenen Fragmente. Die kleinsten abgespaltenen Fragmente liegen z.T. unterhalb der Nachweisgrenze (s. Abbildung 2 bis Abbildung 4).

2.4.3.1 β -1-adrenerger Rezeptor

2.4.3.1.1 Ser49Gly-Polymorphismus

2.4.3.1.1.1 Primer für den Ser49Gly-Polymorphismus (s. unter Material)

2.4.3.1.1.2 PCR-Bedingungen für den Ser49Gly-Polymorphismus

Für die PCR wurde ein festgelegtes Protokoll erstellt: Ansatz (20 μ l): 0,5 ng/ μ l oder 10 ng DNA-Template, 0,5 x Go-Taq-Puffer, 0,4 μ M Forward Primer, 0,4 μ M Reverse Primer, 0,1 mM dNTPs, 1 mg/ml BSA, 1,5 mM MgCl₂, 7% Dimethylsulfoxid (DMSO), 0,25 U Go-Taq-Polymerase, H₂O.

Thermocycler-Programm:

Phasen	Temperatur	Dauer
Denaturierung	95 °C	5 min.
Über 30 Zyklen		
Denaturierung	95 °C	1 min.
Annealing	62 °C	30 sek.
Elongation	72 °C	1 min.
Terminale Elongation	72 °C	5 min.

Tabelle 10: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Ser49Gly-SNP

Es entstand ein PCR-Fragment mit der Länge von 562 bp; Kühlung der Proben bei 4 - 6 °C.

2.4.3.1.1.3 Restriktionsenzymverdau für den Ser49Gly-Polymorphismus

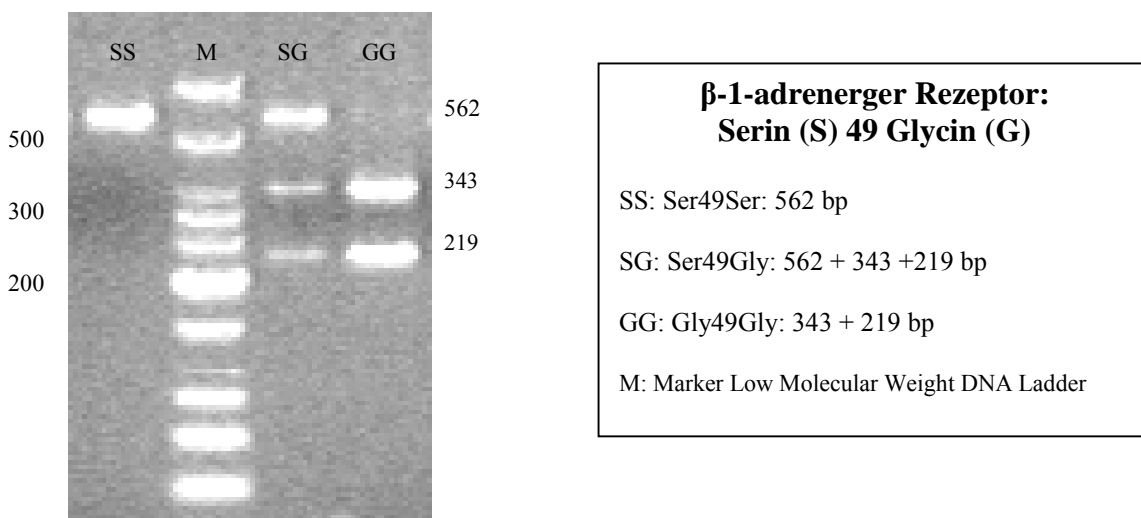
Für den Restriktionsverdau wurden folgende Substanzen verwendet:

Substanz	Konzentration	Menge
PCR-Produkt		10 µl
Puffer (NEB 4)	10 x	2 µl
BSA	10 mg /ml	0,2 µl
Eco 0109 I (NEB)	20 U/µl	0,1 µl
H ₂ O		7,7 µl

Tabelle 11: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Ser49Gly-SNP

Dieser Verdau lief über eine Zeit von zwei Stunden bei 37 °C. Das Ser-Allel (Allel 1) wurde nicht verdaut und hatte somit die Größe von 562 bp. Das Gly-Allel (Allel 2) wurde in zwei Fragmente mit der Größe von 343 bzw. 219 bp gespalten.

2.4.3.1.1.4 UV-Lichtbild-Darstellung des Ser49Gly-Polymorphismus



Phasen	Temperatur	Dauer
Denaturierung	95 °C	5 min.
Über 30 Zyklen		
Denaturierung	95 °C	1 min.
Annealing	60 °C	45 sek.
Elongation	72 °C	1 min.
Terminale Elongation	72 °C	10 min.

Tabelle 12: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Arg389Gly-SNP

Es entstand ein PCR-Fragment mit der Länge von 530 bp; Kühlung der Proben bei 4 - 6 °C.

2.4.3.1.2.3 Restriktionsenzymverdau für den Arg389Gly-Polymorphismus

Für den Restriktionsverdau wurden folgende Substanzen verwendet:

Substanz	Konzentration	Menge
PCR-Produkt		10 µl
Puffer (NEB 2)	10 x	2 µl
BSA	10 mg /ml	0,2 µl
Bst NI (NEB)	20 U/µl	0,1 µl
H ₂ O		7,7 µl

Tabelle 13: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Arg389Gly-SNP

Dieser Verdau lief über eine Zeit von zwei Stunden bei 60 °C. Das Arg-Allel (Allel 1) wurde in fünf Fragmente verdaut: 317 + 85 + 58 + 46 + 24 bp. Das Gly-Allel (Allel 2) wurde in sechs Fragmente mit der Größe von 179, 138, 85, 58, 46 bzw. 24 bp gespalten.

2.4.3.1.2.4 UV-Lichtbild-Darstellung des Arg389Gly-Polymorphismus

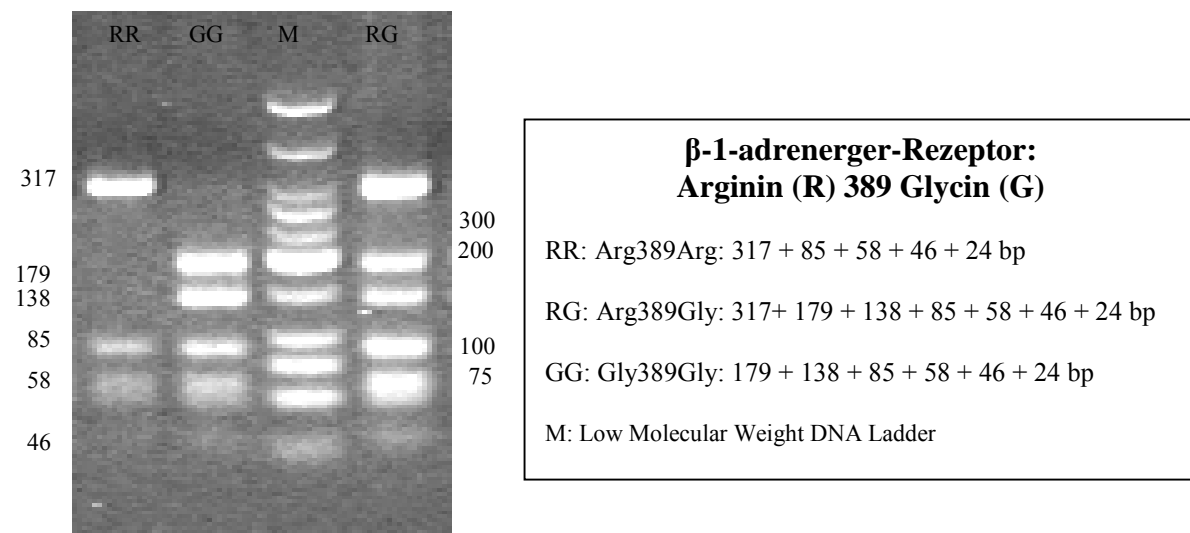


Abbildung 2: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Arg389Gly-SNP

2.4.3.2 β -2-adrenerger Rezeptor

2.4.3.2.1 Arg16Gly-Polymorphismus

2.4.3.2.1.1 Primer für den Arg16Gly-Polymorphismus (s. unter Material)

2.4.3.2.1.2 PCR-Bedingungen für den Arg16Gly-Polymorphismus

Folgendes Protokoll wurde für die PCR verwendet: Ansatz (20 μ l): 0,5 ng/ μ l oder 10 ng DNA-Template, 0,5 x Go-Taq-Puffer, 0,5 μ M Forward Primer, 0,5 μ M Reverse Primer, 0,1 mM dNTPs, 1 mg/ml BSA, 1,5 mM MgCl₂, 0,25 U Go-Taq-Polymerase, H₂O.

Thermocycler-Programm:

Phasen	Temperatur	Dauer
Denaturierung	95 °C	3 min.
Über 35 Zyklen		
Denaturierung	95 °C	45 sek.
Annealing	62 °C	1 min.
Elongation	72 °C	1 min.
Terminale Elongation	72 °C	10 min.

Tabelle 14: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Arg16Gly-SNP

Es entstand ein PCR-Fragment mit der Länge von 200 bp; Kühlung der Proben bei 4 - 6 °C.

2.4.3.2.1.3 Restriktionsenzymverdau für den Arg16Gly-Polymorphismus

Für den Restriktionsverdau wurden folgende Substanzen verwendet:

Substanz	Konzentration	Menge
PCR-Produkt		16 μ l
Puffer (NEB 2)	10 x	2 μ l
Bsr DI (NEB)	20 U/ μ l	0,5 μ l
H ₂ O		1,5 μ l

Tabelle 15: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Arg16Gly-SNP

Dieser Verdau lief über eine Zeit von zwei Stunden bei 65 °C. Das Arg-Allel (Allel 1) wurde in drei Fragmente verdaut: 128 + 56 + 16 bp. Das Gly-Allel (Allel 2) wurde in vier Fragmente mit der Größe von 108, 56, 20 bzw. 16 bp gespalten.

2.4.3.2.1.4 UV-Lichtbild-Darstellung des Arg16Gly-Polymorphismus

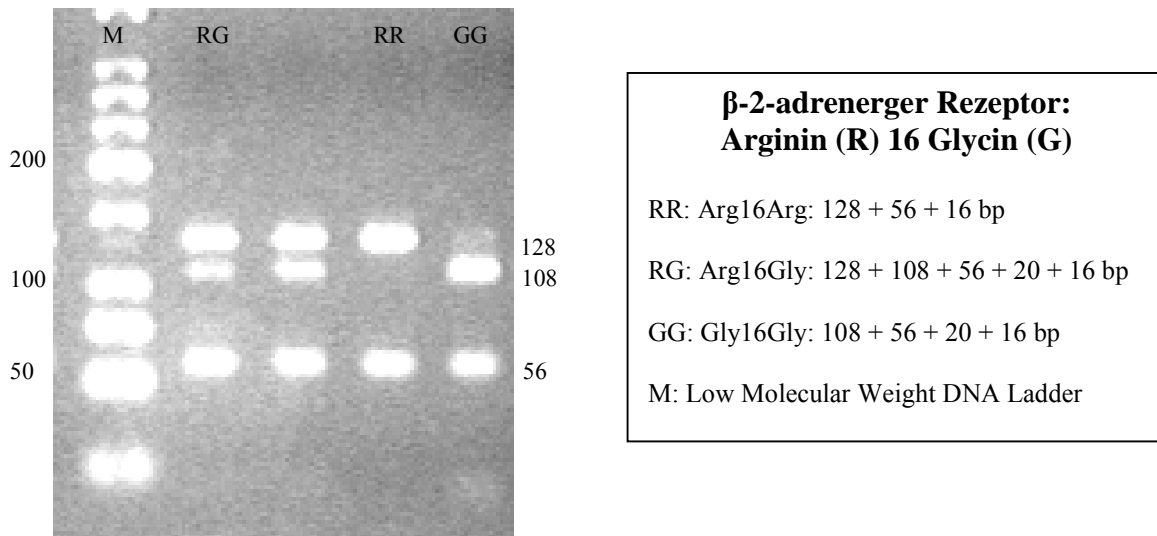


Abbildung 3: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Arg16Gly-SNP

2.4.3.2.2 Glu27Gln-Polymorphismus

2.4.3.2.2.1 Primer für den Glu27Gln-Polymorphismus (s. unter Material)

2.4.3.2.2.2 PCR-Bedingungen für den Glu27Gln-Polymorphismus

Für die PCR wurde ein festgelegtes Protokoll verwendet: Ansatz (20 µl): 0,5 ng/µl oder 10 ng DNA-Template, 1 x PCR-Puffer, 0,5 µM Forward Primer, 0,5 µM Reverse Primer, 0,1 mM dNTPs, 1 mg/ml BSA, 2,5 mM MgCl₂, 0,5 U Taq-Polymerase, H₂O.

Thermocycler-Programm:

Phasen	Temperatur	Dauer
Denaturierung	95 °C	5 min.
Über 35 Zyklen		
Denaturierung	95 °C	1 min.
Annealing	62 °C	1 min.
Elongation	72 °C	1 min.
Terminale Elongation	72 °C	10 min.

Tabelle 16: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Glu27Gln-SNP

Es entstand ein PCR-Fragment mit einer Länge von 353 bp; Kühlung der Proben bei 4 - 6 °C.

2.4.3.2.2.3 Restriktionsenzymverdau für den Glu27Gln-Polymorphismus

Für den Restriktionsverdau wurden folgende Substanzen verwendet:

Substanz	Konzentration	Menge
PCR-Produkt		8 µl
Puffer (NEB 4)	10 x	2 µl
BSA	10 mg/ml	4 µl
Fnu 4HI (NEB)	20 U/µl	0,5 µl
H ₂ O		5,5 µl

Tabelle 17: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Glu27Gln-SNP

Dieser Verdau lief über zwölf Stunden bei 37 °C. Das Glu-Allel (Allel 1) wurde in drei Fragmente verdaut: 229 + 97 + 27 bp. Das Gln-Allel (Allel 2) wurde in vier Fragmente mit der Größe von 174, 97, 55 bzw. 27 bp gespalten.

2.4.3.2.2.4 UV-Lichtbild-Darstellung des Glu27Gln-Polymorphismus

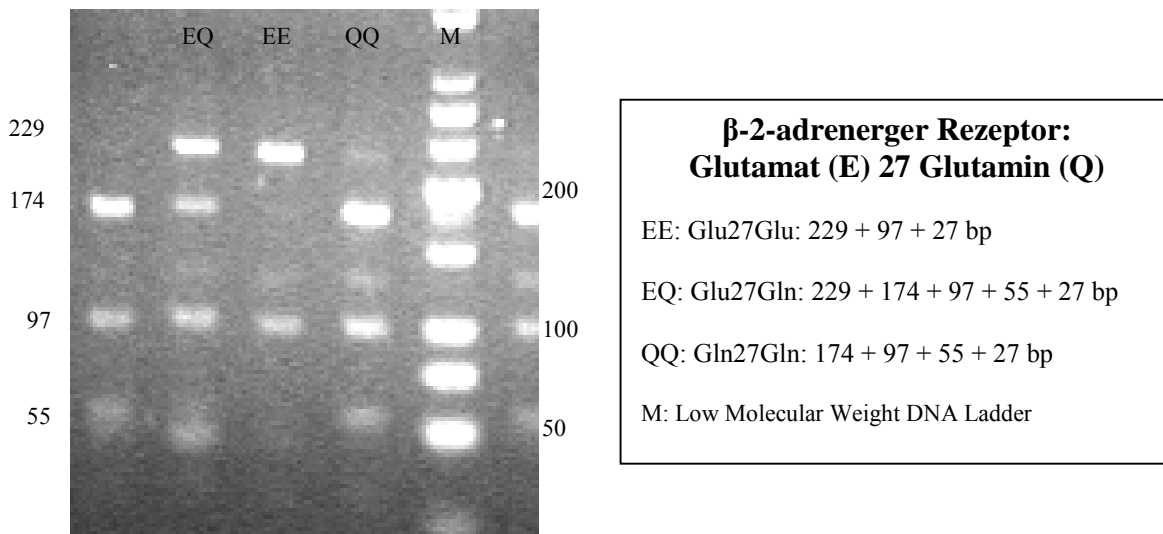


Abbildung 4: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Glu27Gln-SNP

2.4.3.2.3 Arg19Cys-Polymorphismus

2.4.3.2.3.1 Primer für den Arg19Cys-Polymorphismus (BUP) (s. unter Material)

2.4.3.2.3.2 PCR-Bedingungen für den Arg19Cys-Polymorphismus

Für die PCR wurde ein festgelegtes Protokoll verwendet: Ansatz (20 µl): 0,5 ng/µl oder 10 ng DNA-Template, 1 x Go-PCR-Puffer, 0,5 µM Primer Forward, 0,5 µM Primer Reverse, 0,1 mM dNTPs, 1 mg/ml BSA, 2,5 mM MgCl₂, 7% DMSO, 0,25 U Go-Taq-Polymerase, H₂O.

Thermocycler-Programm:

Phasen	Temperatur	Dauer
Denaturierung	95 °C	3 min.
Über 35 Zyklen		
Denaturierung	95 °C	45 sek.
Annealing	59 °C	1 min.
Elongation	72 °C	1 min.
Terminale Elongation	72 °C	10 min.

Tabelle 18: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Arg19Cys-SNP

Es entstand ein PCR-Fragment mit der Länge von 379 bp; Kühlung der Proben bei 4 - 6 °C.

2.4.3.2.3.3 Restriktionsenzymverdau für den Arg19Cys-Polymorphismus

Für den Restriktionsverdau wurden folgende Substanzen verwendet:

Substanz	Konzentration	Menge
PCR-Produkt		16 µl
Puffer (NEB 4)	10 x	2 µl
Msp AII (NEB)	20 U/µl	0,1 µl
H ₂ O		1,9 µl

Tabelle 19: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau der Arg19Cys-SNP

Dieser Verdau lief über eine Zeit von zwei Stunden bei 37 °C. Das Arg-Allel (Allel 1) wurde in drei Fragmente verdaut: 211 + 108 + 60 bp. Das Cys-Allel (Allel 2) wurde in zwei Fragmente mit der Größe von 271 bzw. 108 bp gespalten.

2.4.3.2.3.4 UV-Lichtbild-Darstellung des Arg19Cys-Polymorphismus

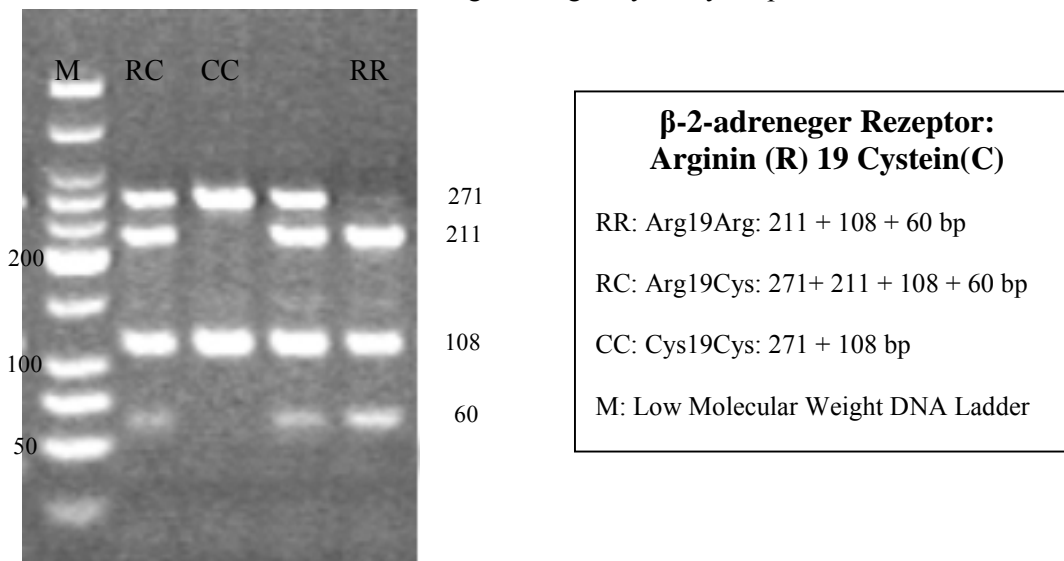


Abbildung 5: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Arg19Cys-SNP

2.4.3.3 Angiotensin-Converting-Enzyme

2.4.3.3.1 Primer für den Insertions-/Deletions-Polymorphismus (s. unter Material)

2.4.3.3.2 PCR-Bedingungen für den Insertions-/Deletions-Polymorphismus

Der ACE-Insertions-/Deletions-Polymorphismus wurde anhand der Drei-Primer-Methode bestimmt. Primer 1 und 3 lagern sich außerhalb, Primer 2 innerhalb der Insertions-Sequenz an.

Für die PCR wurde ein festgelegtes Protokoll verwendet: Ansatz (20 µl): 15 ng Template, 1 x PCR-Puffer, 10 pmol Primer 1 und 3, 7,5 pmol Primer 2, 0,1 mM dNTPs, 1 mg/ml BSA, 1,5 mM MgCl₂, 0,5 U Taq-Polymerase, H₂O.

Thermocycler-Programm:

Phasen	Temperatur	Dauer
Denaturierung	95 °C	3 min.
Über 35 Zyklen		
Denaturierung	95 °C	20 sek.
Annealing	56 °C	1 min.
Elongation	72 °C	1 min.
Terminale Elongation	72 °C	10 min.

Tabelle 20: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des ACE-I/D-SNP

Bei dieser PCR-Auswertung wird ein 3%-iges Agarose-Gel statt eines 2%-igen verwendet. Es entsteht ein PCR-Produkt mit zwei Fragmenten für das Insertions-Allel (371 bp + 65 bp) und mit einem für das Deletions-Allel (84 bp).

2.4.3.3.3 UV-Lichtbild-Darstellung des Insertions-/Deletions-Polymorphismus

Bei dem ACE-I/D-SNP wird kein Restriktionsverdau durchgeführt, da hier die PCR bereits Aufschluss über die Genvariante der Probanden gibt.

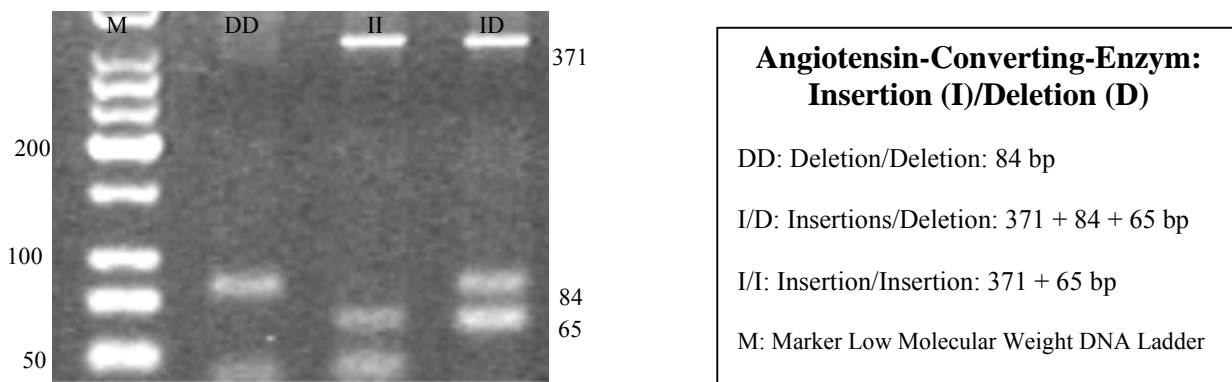


Abbildung 6: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den ACE-I/D-SNP

2.4.4 Fehlerkontrolle

10% des Kollektivs wurde erneut genotypisiert und mit den ersten Ergebnissen verglichen. Es fand sich jeweils das identische Ergebnis.

2.5 Material und Methodik zur Untersuchung der phänotypischen Parameter

2.5.1 Laborparameter

In den Blutproben wurden folgende Parameter gemessen: Calcium, Kalium, Natrium, Magnesium, Eisen, Glukose, Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Bilirubin, Gamma-GT, Gesamteiweiß, Creatinkinase, GOT, GPT, LDH, Erythrozyten, Leukozyten, Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin. Zusätzlich wurde der Urinstatus anhand einer Urinprobe untersucht.

hs CRP

Die hochsensitive Messung der CRP-Konzentrationen im Blut wurde durch immunchemische Reaktion mit nephelometrischer Bestimmung (latexverstärkt) mit dem BN ProSpec®-System des Herstellers Siemens Dade Behring (Eschborn, Deutschland) durchgeführt. Der Messbereich liegt zwischen 0,016 und 1 mg/dl, bei einem Referenzbereich von < 0,5 mg/dl. Der Variationskoeffizient unter Routinebedingungen liegt bei 4,3% sowohl bei einer Konzentration von 0,131 - 0,171 mg/dl als auch bei einer Konzentration von 1,168 - 1,532 mg/dl.

Der kleinst mögliche Messwert (*engl.* limits of detection: LOD; s.u. unter 2.6) für das CRP lag bei 0,190 mg/dl.

cTNT

Die Messung der Konzentrationen des kardialen Troponin T wurde durch das Prinzip ECLIA mit dem System Elecsys 2100 durch den Hersteller Roche (Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Der Messbereich liegt zwischen 0,003 und 10 ng/ml, bei einem Referenzbereich von < 0,03 ng/ml. Der Variationskoeffizient unter Routinebedingungen liegt bei 3,4% bei einer Konzentration von 0,058 - 0,088 ng/ml, bei 2,5% bei einer Konzentration von 0,627 - 0,961 ng/ml und bei 2,0% bei einer Konzentration von 0,780 - 1,200 ng/ml.

Die LOD für cTNT betrug 0,009 ng/ml.

NT-proBNP

Die quantitative Messung der Konzentrationen im Blut wurde durch die ECLIA-Methode mit Hilfe des Systems Elecsys 2100 der Firma Roche (Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Die Messgrenzen dieses Assays sind 0,49 - 35.000 pg/ml. Der Variationskoeffizient unter Routinebedingungen liegt bei

5,23 - 6,15% bei einer Konzentration von 92,4 pg/ml, bei 4,19 - 6,95% bei einer Konzentration von 397 pg/ml sowie bei 4,49 - 5,38% bei einer Konzentration von 844 pg/ml. Der obere Referenzwert für gesunde Menschen hängt von Alter und Geschlecht ab. Für Männer ≤ 50 Jahren lautet er ≥ 88 pg/ml, ab 50 Jahren ≥ 227 pg/ml.

Für NT-proBNP war die LOD bei 0,49 pg/ml.

2.5.2 Elektrokardiogramm

Im Allgemeinen wurde bei der Analyse der EKGs neben der Beurteilung von Herzrhythmus, Lagetyp und eventuellen Extraschlägen bzw. Rhythmusstörungen folgende Abweichungen entdeckt und entsprechend auf genetische Abhängigkeit hin untersucht. Die Definitionen der EKG-Auffälligkeiten wurden aus dem European-Society-of-Cardiology-Report aus dem Jahr 2005 ⁽³⁵⁾ entnommen: komplette Links- wie Rechtsschenkelblöcke (LSBs, RSBs) (QRS-Intervall ≥ 120 ms ⁽³⁵⁾), atrioventrikuläre Blöcke (AV-Block) 1. Grades (PQ-Intervall ≥ 200 ms ⁽²⁵⁾), T-Negativierung (≥ 2 mm inverse T-Welle in V2-V6 ⁽¹³⁸⁾) und Long-QT-Syndrom (LQTS) (nach der Bazett-Formel korrigiertes verzögertes QT-Intervall von ≥ 450 ms ⁽¹⁴¹⁾).

Nur selten wurde z.B. ein linksanteriorer Hemiblock (Überdrehter Linkslagetyp) oder eine negative P-Welle ($> 0,25$ mV ⁽³⁵⁾) gefunden. Eine genetische Abhängigkeit wurde hier aufgrund des geringen Vorkommens nicht untersucht.

In der Analyse werden folgende Verläufe der EKG-Veränderungen betrachtet: „keine Änderung“ bedeutet dabei, dass die Zustände bei den zwei verglichenen Visiten identisch waren. „Verbesserung“ steht für Normalisierung des Zustands und Wegfall der Auffälligkeit, gegenüber „Verschlechterung“ die das Neuauftreten einer Auffälligkeit im EKG anzeigt.

2.5.3 Kardiale Dimensionen (Echokardiographie)

Die Messungen der Herzdimensionen wurden mit Hilfe von Echokardiographie-Geräten von Philips® in zwei (2D) - und dreidimensionalen (3D) Bildern (Medical Imaging, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Verwendet wurden Echokardiographie-Geräte vom Typ iE33, 2D-Schallköpfe mit S5-1Sector Array Schallkopf mit PureWave Crystal Technology (Sendefrequenz: 1.7 MHz, empfangene Frequenz 3.4 MHz) sowie 3D-Schallköpfe mit X3-1 Broadband xMATRIX Array Transducer (3.0 MHz), die Software QLAB Advanced sowie TomTec Image Arena mit Volumetrie des linken Atriums (LA).

Außerdem können durch die sogenannte E/A-Ratio die diastolische Relaxationsfähigkeit berechnet werden. Zum Einsatz kommt ergänzend der Gewebe-Doppler, der die Geschwindigkeit der Relaxation des Myokards (E') am Septum misst. Dadurch kann die E/E'-Ratio angegeben werden. Diese ist zur Beurteilung der diastolischen und regionalen Myokard-Funktion von Bedeutung, v.a. wenn die

linksventrikuläre EF (LVEF) im Normbereich liegt ⁽¹⁰⁴⁾. In der MaGIC-Studie wurden die Parameter der diastolischen Funktion denen der systolischen Funktion vorgezogen, da eine LVEF im Normbereich noch keine kardiale Dysfunktion vollständig ausschließt: Heart Failure with Normal Ejection Fraction (HFNEF) ⁽²¹⁾.

E/A-Ratio

Die Diastole mit ventrikulärer Füllung setzt sich aus zwei Teilen zusammen: Zum einen aus der frühen (*engl.* early, E-Welle) passiven Entleerung des Vorhofs durch Höherentreten der Klappenebene, zum anderen aus der späten (*engl.* atrial, A-Welle) aktiven Kontraktion der Vorhofmuskulatur. Die Grenze zeigt der Doppelschlag der Mitralklappe an. Das Verhältnis der beiden Wellen zueinander, als Einstrommuster über der Mitralklappe, liegt bei normaler diastolischer Funktion bei > 1 (E-Welle $>$ A-Welle) ⁽¹⁰⁴⁾. Eine diastolische Dysfunktion resultiert in einem höheren enddiastolischen Volumen durch eine überwiegend späte Füllung aus dem Vorhof (E-Welle $<$ A-Welle) und damit einhergehender niedrigerer E/A-Ratio ⁽²⁰⁾.

E/E'-Ratio

Als Parameter einer gestörten Ventrikelfüllung sollte bevorzugt der LV-Füllungsdruck mittels Gewebe-Doppler anhand der Mitralanulusgeschwindigkeit E' und der Bestimmung des Verhältnisses von früher Mitralfüllungsgeschwindigkeit (E) zu E' (E/E'-Ratio) abgeschätzt werden ⁽¹³¹⁾. Die Ratio gilt als geeignete Möglichkeit zur Beurteilung des LA-Drucks, die Rückschlüsse auf eine diastolische LV-Dysfunktion zulässt ⁽¹⁰⁴⁾. Vorteil der E/E'-Ratio ist des Weiteren, dass sie gegenüber der E/A-Ratio vorlastunabhängig ist ⁽¹⁸¹⁾.

E' hängt dabei v.a. von der linksventrikulären Relaxation und vom Alter ab, E zusätzlich vom linksatrialen Druck ⁽¹³⁵⁾. Aufgrund von erhöhtem Füllungsdruck kommt es über die mangelnde Relaxation zu einer Erhöhung der mitralen Geschwindigkeit und einem Anstieg dieser Ratio ⁽¹³⁰⁾.

Referenzwerte der E/A- und E/E'-Ratio

Ein E' von über 8 cm/s und ein Verhältnis von E zu E' unter 8 weisen auf einen normalen LV-Füllungsdruck hin und gelten als Normwerte eines gesunden Herzens ⁽¹⁹³⁾. Von einer Relaxationsstörung spricht man bei unter 60-Jährigen, was für das Kollektiv der MaGIC-Studie zutrifft, wenn $A > E$ und dadurch die E/A-Ratio < 1 , sowie bei E/E' von 8 bis 15. Dieser weite Bereich eines E/E'-Verhältnisses deutet zwar auf eine diastolische Dysfunktion hin, ist aber kein sicherer Hinweis und erfordert weitere nicht-invasive Untersuchungen (Blutflussdoppler, LV-Masse-Index, LA-Volumen-Index, E-Wave-Deceleration-Time, Pulmonalarterieller Druck, Pulmonalvenengeschwindigkeit, BNP) ^{(135) (193)}. Personen mit einer E/E'-Ratio > 15 zeigen somit eine diagnostische Evidenz für einen erhöhten LV- und LA -Füllungsdruck und diastolische Dysfunktion ⁽¹³⁵⁾. E scheint von der Vorlast wenig beeinflusst ⁽⁵⁵⁾.

Vorhofvolumetrie: Total Ejection Fraction und True Ejection Fraction, minimales und maximales Vorhofvolumen

Bei der Vorhofvolumetrie sind die totale Ejektionsfraktion (*engl.* total ejection fraction: Total EF), die aktive Ejektionsfraktion (*engl.* true ejection fraction: True EF), sowie das minimale und maximale Volumen des Vorhofs (V_{\min} und V_{\max}) während der Herzaktion von Bedeutung. Dabei handelt es sich in diesem frühen Stadium der Forschung um experimentelle Werte, deren Aussagekraft erst noch in Studien evaluiert werden muss. So konnte z.B. sowohl bei systolischer als auch diastolischer Dysfunktion gezeigt werden, dass die Größe des linken Vorhofs selbst erhöht und die Entleerung verringert war ⁽⁶⁶⁾.

Zur Beurteilung der linksatrialen Größe ist das Volumenmaß aufgrund des asymmetrischen Aufbaus des Vorhofs am besten geeignet ⁽⁹⁶⁾. Die Messungen der Volumina orientieren sich dabei an der Phase der Diastole. Die Differenz zwischen minimalem und maximalem Vorhofvolumen entspricht dem Schlagvolumen (SV). Die Gesamt-EF, sprich die Total EF, ist – wie auch beim LV üblich – das Verhältnis von SV zum größten Volumen des Vorhofs in Prozent. D.h. analog zur EF des LV, $LVEF = [(Enddiastolisches\ Volumen\ (EDV) - Endsystolisches\ Volumen\ (ESV))/EDV] \times 100\%$, ist die Total EF des Vorhofs: $Total\ EF = [(V_{\max} - V_{\min})/ V_{\max}] \times 100\%$.

Als Neuheit wird in dieser Studie auch die „True EF“ betrachtet. Diese bezieht sich nur auf den zweiten, aktiven Teil der Vorhofentleerung. Diese aktive Arbeit verwendet anstatt des maximalen Volumens das Volumen zum Zeitpunkt preA: PreA ist der Zeitpunkt der Ventrikelfüllung, zu dem die Füllung des Ventrikels durch die aktive Vorhofkontraktion beginnt: $True\ EF = [(V_{preA} - V_{\min})/V_{preA}] \times 100\%$.

Referenzwerte der Parameter der Vorhofvolumetrie

Da diese Parameter experimentell sind, finden sich noch keine feststehenden Referenzwerte. In einer Studie von van Bracht et al. wurden mittels der Magnetresonanztomographie, die bisher als Goldstandard für die Vorhofvolumetrie gilt, folgende Durchschnittswerte unter sieben gesunden Männern gemessen: $76,1 \pm 25,7$ ml als mittleres minimales linksatriales „enddiastolisches“ Volumen sowie eine Gesamt-EF des Vorhofs von $43,1 \pm 5,5\%$ ⁽¹⁹⁴⁾. In der Framingham Heart Study mit 1099 gesunden Teilnehmern zwischen 20 und 45 Jahren hingegen ging man dem Ziel nach, u.a. für das linksatriale Volumen Referenzwerte zu eruieren. Für diese Altersgruppe fand man ein Volumen von 18 - 58 ml als physiologisch. Abnormalitäten wurden in milde ab 59 ml, moderat ab 69 ml und schwer ab 79 ml eingeteilt ⁽¹⁹⁵⁾.

2.5.4 Bestimmung des Augmentationsindex und des zentralen Drucks

Um die elastischen Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems zu beurteilen, wurde nicht-invasiv der zentrale Druck sowie die Pressure Augmentation (AP) ermittelt und daraus resultierend der Augmentationsindex bestimmt. Dies geschah mithilfe des SphygmoCor® Pulswellenanalyse-Systems SCOR-Px und SCOR-Vx von Atcor Medical. Die Messungen sind gut reproduzierbar und untersucherunabhängig ⁽²⁰²⁾.

AIx

Die Drucksteigerung nach dem Inflektionspunkt (diastolisches Druckminimum) bis zum maximalen BP nennt man Augmentationsdruck ⁽¹⁹⁸⁾. Der Index ist der Anteil des Augmentationsdrucks am systolischen BP. Der AIx gilt als indirektes Maß für die arterielle Steife ⁽⁹²⁾.

Die wesentlichen Determinanten des AIx sind Alter, Körpergröße, HF, Geschlecht, Herzfunktion, BP (peripherer Widerstand), kardiovaskuläre Risikofaktoren (BMI) und Medikamente ⁽¹¹¹⁾⁽¹⁹⁸⁾. Normwerte des AIx sind alters- sowie geschlechtsabhängig und belaufen sich für gesunde Männer laut Herstellerangaben auf nachfolgende Mittelwerte (MWs); in Klammern sind die Konfidenzintervalle angegeben: mit 30 Jahren 4,0 (-7,0 bis 16,0), mit 40 Jahren 11,0 (0,0 bis 22,5), mit 50 Jahren 17,0 (6,0 bis 28,0) und mit 60 Jahren 21,0 (10,0 bis 32,0). Damit liegen sie im Rahmen von 4 bis 21.

Zentraler Blutdruck

Der systolische BP in der Aorta determiniert die kardiale Nachlast. Der diastolische BP ist für die koronare Perfusion relevant. Der zentrale Druck, d.h. der BP in den herznahen- und ZNS-versorgenden zentralen Gefäßen ⁽⁶⁰⁾, ist ein Schlüsselparameter für physiologische (Alter) und pathologisch-akzelerierte (Hypertonie und Diabetes) degenerative Veränderungen der großen Arterien. Damit verbunden findet man eine stärkere Pulswellenreflexion mit Folge einer Zunahme des systolischen und des zentralen sowie einer Abnahme des diastolischen BP ⁽¹⁹⁸⁾. Die Aussagekraft des zentralen Blutdrucks zur kardiovaskulären Risikostratifizierung ist höher als der periphere am Oberarm gemessene BP ⁽⁶⁰⁾.

2.5.5 Augenhintergrundmessung

Arteriovenöse Ratio

Bei der Augenhintergrunddarstellung wurde mit Hilfe einer Kamera namens Topcon der Firma Imedos computerunterstützt die Durchmesser der Arterien und Venen in einem digitalisierten Netzhautbild identifiziert und die arteriovenöse Ratio (AV-Ratio) ermittelt. Dies geschieht, indem man den Quotient bildet, der aus der Summe der arteriellen sowie der venösen Durchmesser besteht. Dieser beträgt normalerweise 3:4 bzw. durchschnittlich 0,82. Mit zunehmender Verengung der Arteriolen bzw. systemischer Gefäßengstellung nimmt dieses Verhältnis ab ⁽¹¹⁵⁾.

Neben der möglichen Prädikatorrolle für altersabhängige Augenkrankheiten steht dieser Parameter mit den Faktoren Bluthochdruck, Alter, systolischer und diastolischer BP sowie BMI in Zusammenhang ⁽⁸⁷⁾ ⁽¹¹⁴⁾. Die Abnahme dieser Ratio ist zum einen von der generalisierten Arterienengstellung, z.B. in Form erhöhter Intima-Media-Dicke durch hohen BP, beeinflusst ⁽¹¹⁵⁾. Zum anderen hängt sie auch mit einer Erweiterung der Venen zusammen, die mit Arteriosklerose, Inflammation und erhöhten Cholesterinwerten assoziiert ist ⁽⁸⁰⁾.

2.6 Statistische Methoden

Laborparameter

In den Fällen, in denen die Werte von Laborparametern unter den jeweiligen Nachweisgrenzen der technischen Messgeräte lagen, wurden diese auf den kleinst möglichen Messwert (LOD; s.o. unter 2.5.1) gesetzt ⁽¹¹⁷⁾, um die statistische Auswertung zu ermöglichen. Alle Ergebnisse und Auswertungen der Laborparameter beziehen sich auf diese substituierten Variablen.

Da die NT-proBNP-Werte einer schiefen Verteilung folgen, wird für diesen Laborparameter nicht der Mittelwert mit Standardabweichung, sondern der Median und die Interquartilsrange (IQR) in folgender Weise in der Tabelle angegeben: Median [25.th -75.th IQR]. Im Text findet sich ausschließlich der Median erwähnt.

Auch beim Augmentationsindex wird aus diesem Grund der Median z.T. mit angegeben.

Einteilung in Kategorien

Bei der Untersuchung des Verlaufs der kardialen und inflammatorischen Blutwerte und dessen Zusammenhang mit genetischen Parametern fand eine Einteilung der Werte in Kategorien statt: Zum einen unterteilte man nach Quartilen. Zum anderen wurden Schemata von ähnlichen Studien gewählt, die deren Autoren zur Abschätzung der Prognose und klinischen Interpretation von Herzpatienten aufstellten.

Für das hochsensitiv gemessene CRP wurde die Einteilung wie in einer Studie von Rifai et al. gewählt, in der die Perzentilen der CRP-Werte europäischer Männer evaluiert wurden ⁽¹⁵¹⁾. Für die MaGIC-Studie wurde die fünfte und zehnte Perzentile zur Unterteilung in Gruppen verwendet: < 0,3, < 0,6 und $\geq 0,6$ mg/dl.

Die Grenzen für die cTNT-Kategorien, nämlich < 0,01 ng/ml, < 0,03 ng/ml und < bzw. $\geq 0,10$ ng/ml, wurden nach Neilan et al. und Mingels et al. gewählt ⁽¹¹⁷⁾⁽¹²³⁾.

Für die NT-proBNP-Werte wurde ausschließlich die Einteilung nach Quartilen gewählt. Dieses Vorgehen wurde (im Gegensatz zur Einteilung nach den altersabhängigen Grenzwerten (s.u.)) gewählt, um eine einheitliche Auswertung des gesamten Probandenkollektives zu gewährleisten.

Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS 16.0. Anwendung fanden unten angeführte Methoden und statistische Tests.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $\alpha=5\%$ festgelegt, d.h., bei einem p -Wert von < 0,05 ist das Ergebnis signifikant. Folglich liegt die Wahrscheinlichkeit, aufgrund des Testergebnisses die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen und die Alternativhypothese anzunehmen, unter 5%. Alle Tests haben explorativen Charakter.

Verglichen wurden jeweils die Untersuchungsergebnisse der drei Visiten im Querschnitt sowie der Verlauf im Längsschnitt. Verwendet wurde der t -Test für verbundene bzw. der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben – unter Einsatz der Bonferroni-Korrektur.

Quer- und Längsschnitt wurde auf deren Abhängigkeit von den beschriebenen SNPs hin getestet. Der Einfluss von Genotypen wurde durch Vergleich von mehreren Gruppen untersucht: Die drei möglichen Kombinationen der zwei Allele eines Polymorphismus sind zwei homozygote (z.B. Arg16Arg und Gly16Gly) und eine heterozygote Variante (Arg16Gly). Hierzu wurde der χ^2 -Test, die univariate Varianzanalyse bzw. Regression (*engl.* Analysis of Variance: ANOVA) und der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Die Abschlussprozedur (ASP) fand Anwendung bei der Subgruppenanalyse.

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit von Genträgern, den sogenannten Carriern, erfolgte ein Vergleich von zwei Gruppen: Carrier bzw. Non-Carrier eines Allels (z.B. Arg16-Carrier: Arg16Arg und Arg16Gly, Non-Arg16-Carrier: Gly16Gly) unter Verwendung von χ^2 -Test bei qualitativen Merkmalen. Für quantitative Merkmale wurde der Mann-Whitney-U- und der t -Test sowie die lineare Regression angewandt.

Im Folgenden sind p -Werte ohne und mit Adjustierung (p bzw. p^*) für multiples Testen gegeben. Dabei kommen verschiedene Korrekturverfahren zu Anwendung. Für die Bonferroni-Korrektur werden p -Werte mit der Anzahl der sich wiederholenden Tests (k) multipliziert. Demnach ergibt sich $p^*=p \times k$. Aufgrund der Betrachtung von sechs verschiedenen SNPs erschien eine Bonferroni-Korrektur mit $p \times 6$ sowohl unter Betrachtung von Genotypen als auch Carriern als geeignet.

In einer nachfolgenden Abschlussprozedur (ASP) wurden die paarweisen Unterschiede zwischen den Genotypen (AA vs. AB, AA vs. BB und BB vs. AB; A und B stehen hier als Beispiel für mögliche Allelkombinationen eines Genotyps) untersucht. Da es sich hier um ein sequentielles Verfahren handelt, das nur bei einem vorangegangenen signifikanten Test auf globale Gruppenunterschiede weitere paarweise Differenzen prüft, ist hier eine zusätzliche Bonferroni-Korrektur nicht notwendig. Bei einer Betrachtung von drei Visiten im Verlauf kommen diese Korrekturverfahren ebenfalls zur Anwendung.

Alle Test erfolgen zu einem Signifikanzniveau von 5%⁽⁹⁾. Die unkorrigierten Werte genügen bereits der explorativen Analyse dieser Studie. Um jedoch auch die nach Korrektur noch signifikanten p^* -Werte gesondert hervorzuheben, sind diese im Text unterstrichen.

Aufgrund der schiefen Verteilung des Ser49Gly-SNPs durch die sehr kleine Gruppe von Gly49-Homozygoten mit $n=4$ wurde ausschließlich der p -Wert zwischen den Gruppen mit dem Genotyp Ser49Ser und Ser49Gly untersucht und aufgeführt. Somit werden Auffälligkeiten bzgl. des Auftretens von AV-Blockierung, T-Negativierung und allgemeinen EKG-Veränderungen, die v.a. Gly49-Homozygoten betrafen, nicht dargestellt.

Zur besseren Illustration wurden in die Tabellen nur relevante Zahlenwerte aufgenommen, wodurch z.T. leere Tabellenfelder entstehen.

Im Anhang sind die folgenden statistischen Test sowie ihre Anwendungsbereiche genauer dargestellt.

2.6.1	Statistische Tests für verbundene Stichproben	s. Anhang
2.6.1.1	<i>t</i> -Test für verbundene Stichproben	
2.6.1.2	Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben	
2.6.1.3	McNemar-Test	
2.6.2	Statistische Tests bei quantitativen Merkmalen.....	s. Anhang
2.6.2.1	Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Genotypen	
2.6.2.1.1	Univariate Varianzanalyse	
2.6.2.1.2	Kruskal-Wallis-Test	
2.6.2.2	Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Allel-Carriern	
2.6.2.2.1	<i>t</i> -Test für unverbunden Stichproben	
2.6.2.2.2	Lineare Regression	
2.6.2.2.3	Mann-Whitney-U-Test	
2.6.3	Statistische Test bei qualitativen Merkmalen: Abhängigkeit von Genotypen und Allel-Carriern.....	s. Anhang
2.6.3.1	Kreuztabellen mit χ^2 -und Fisher-Exakt-Test	

3 Ergebnisse

Das Gesamtkollektiv der Marathon-Genetik-Studie umfasst 140 männliche Probanden im Alter von durchschnittlich $42,8 \pm 6,7$ Jahren.

Die Messungen der Parameter der Makrozirkulation (zentraler BP, AIx) konnten im Jahr 2008 vor dem Lauf (Visite 1) zwar an $n=91$ Probanden durchgeführt werden, nach dem Marathon aber aufgrund des zeitlichen Aufwands für diese Untersuchung an lediglich 46 Läufern.

3.1 Untersuchungsergebnisse der genetischen Parameter

Betrachtet wurde die Verteilung der Genotypen, der Carrier und der Allele der untersuchten sechs Polymorphismen im Gesamtkollektiv: Neben den β -1-Rezeptor- (Ser49Gly, Arg389Gly) und den β -2-Rezeptor-Polymorphismen (Arg16Gly, Glu27Gln, Arg19Cys) betraf dies auch das Gen für das ACE (I/D).

Für alle SNPs wurde bzgl. der Verteilung der Genotypen überprüft, ob der Genotyp nach der Bonferroni-Korrektur mit einer Prüfgröße $> 0,0083$ ($0,05/6$ Polymorphismen) im Hardy-Weinberg-Äquilibrium (HWÄ) liegt. Dabei konnte bei den Genotypen Ser49Gly, Arg389Gly, Glu27Gln, Arg19Cys und I/D kein Hinweis für ein Abweichen vom HWÄ gefunden werden. Hingegen zeigte der Arg16Gly-Genotyp mit einem p -Wert von $< 0,001$ ein Abweichen vom HWÄ an. Wurde bei diesem SNP ein signifikanter Zusammenhang zu einem Parameter mit einer Fallzahl von nur rund 50 Personen bei bestimmten Visiten gefunden (z.B.: Zentraler Druck bei V2, V3; AIx bei V2, V3; True EF bei V2), wurde aufgrund mangelnder Aussagekraft auf eine Aufführung der Ergebnisse verzichtet. Bei den anderen SNPs, die im HWÄ lagen, wurde bei einer Fallzahl von ca. 50 Personen erneut geprüft, ob der Genotyp für dieses Kollektiv im HWÄ lag und nur dann aufgeführt.

3.1.1 Genotyp-, Carrier- und Allel-Häufigkeiten

Gen	SNP	Genotyp/Carrier/Allele	Häufigkeit	Prozent
ADRB1	Ser49Gly	Ser49Ser	104	75,9
		Ser49Gly	29	21,2
		Gly49Gly	4	2,9
		Ser49-Carrier	133	97,1
		Gly49-Carrier	33	24,1
		Ser49-Allele	237	86,5
		Gly49-Allele	37	13,5
		Gesamt	137	100
	Arg389Gly	Arg389Arg	67	49,6
		Arg389Gly	57	42,2
		Gly389Gly	11	8,1
		Arg389-Carrier	124	91,9
		Gly389-Carrier	68	50,4
		Arg389-Allele	191	70,7
		Gly389-Allele	79	29,3
		Gesamt	135	100
	ADRB2	Arg16Gly	Arg16Arg	57
Arg16Gly			35	25,5
Gly16Gly			45	32,8
Arg16-Carrier			92	67,2
Gly16-Carrier			80	58,4
Arg16-Allele			149	54,4
Gly16-Allele			125	45,6
Gesamt			137	100
Glu27Gln		Glu27Glu	19	13,9
		Glu27Gln	55	40,1
		Gln27Gln	63	46,0
		Glu27-Carrier	74	54,0
		Gln27-Carrier	118	86,1
		Gln27-Allele	181	66,1
		Glu27-Allele	93	33,9
		Gesamt	137	100
Arg19Cys		Arg19Arg	17	12,5
		Arg19Cys	70	51,5
		Cys19Cys	49	36,0
		Arg19-Carrier	87	64,0
		Cys19-Carrier	119	87,5
		Arg19-Allele	104	38,2
	Cys19-Allele	168	61,8	
	Gesamt	136	100	
ACE	ACE-I/D	II	36	26,7
		ID	60	44,4
		DD	39	28,9
		I-Carrier	96	71,7
		D-Carrier	99	73,3
		I-Allele	132	48,9
		D-Allele	138	51,1
		Gesamt	135	100

Tabelle 21: Darstellung der relativen und prozentualen Häufigkeiten der Genotypen, Carrier und Allele der untersuchten SNPs (Ser49Gly, Arg389Gly, Arg16Gly, Glu27Gln, Arg19Cys, ACE-I/D)

Im Anhang ist die prozentuale Verteilung des jeweiligen Genotyp- und Carrier-Status in Diagrammen dargestellt (s. Abbildung 70 bis Abbildung 79).

3.1.2 Genetische Linkages des Glu27Gln- und Arg19Cys-Polymorphismus

Gen	SNP-Kombination	Genotyp	Häufigkeit	Prozent
ADRB2	Glu27Gln/Arg19Cys			
		Glu27Glu/Arg19Arg	17	12,5
		Glu27Glu/Arg19Cys	2	1,5
		Glu27Gln/Arg19Cys	53	39,0
		Gln27Gln/Arg19Cys	15	11,0
		Glu27Gln/Cys19Cys	1	0,7
		Gln27Gln/Cys19Cys	48	35,3
Gesamt		136	100	

Tabelle 22: Darstellung der relativen und prozentualen Häufigkeiten des relevanten Gen-Linkage zwischen dem Glu27Gln- und Arg19Cys-SNP

Wird nun der 5' Leader-Cistron in der Promotorregion des β -2-Rezeptor-Gens in seiner Kombination mit dem Codon 27 betrachtet, so fällt in diesem Kollektiv (n=136) Folgendes auf: Fehlend sind Probanden mit a) Glu27Glu/Cys19Cys, mit b) Gln27Gln/Arg19Arg und mit c) Glu27Gln/Arg19Arg.

Hier auch noch zu erwähnen ist, dass der Cys19-homozygote Genotyp (n=49), der fast immer auch Gln27-homozygot ist (s. Tabelle), fast auch immer Arg16-homozygot oder heterozygot (89,8% aller Cys19-Homozygoten) ist.

Der Glu27-homozygote Genotyp ist auch fast immer Arg19-homozygot (89,5% aller Glu27-Homozygoten); und wenn Probanden Arg19-homozygot sind, dann sind sie in diesem Kollektiv durchweg Glu27-homozygot (100% aller Arg19-Homozygoten).

Zusammengefasst ist also die Arg19-Homozygotie mit der Glu27-Homozygotie verbunden.

3.2 Untersuchungsergebnisse der phänotypischen Parameter

3.2.1 Ergebnisse der Anamnese

3.2.1.1 Vorerkrankungen

Von 92 Probanden war bei n=31 die Anamnese über kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv. Von n=94 war bei 72 Probanden eine orthopädische Erkrankung in der Vorgeschichte zu finden.

3.2.1.2 Trainingsverhalten und Wettkampferfahrung

Die Trainingsdauer betrug im Durchschnitt $2,8 \pm 1$ (1 - 7) Monate. Die Distanz, die dabei pro Woche gelaufen wurde, lag bei $52,4 \pm 24,9$ (12,5 - 130) km. Die bisherigen Marathonerfahrungen lagen im Mittel bei 6,1 (0 - 56) absolvierten Marathons. Die zurückgelegten Distanzen pro Jahr wurden in fünf

Kategorien eingeteilt: Bei n=90 waren folgende Häufigkeiten festzustellen: 2 Probanden (2,2%) < 500 km/Jahr, 18 Probanden (20%) 500 - 1000 km/Jahr, 19 Probanden (21,1%) 1000 - 1500 km/Jahr, 29 Probanden (32,2%) 1500 - 2000 km/Jahr und 22 Probanden (24,4%) > 2000 km/Jahr.

3.2.2 Ergebnisse der Wettkampfparameter

Die 42,195 km absolvierten die Läufer (n=94) im Mittel in 3:56:19 ± 0:33:39 Stunden. Der schnellste Läufer benötigte für die Strecke 2:47 h. Die maximale Nettozeit betrug 5:37 h. Die für diese Strecke beanspruchte Zeit stand mit den durchlaufenen Kilometern pro Trainingswoche ($p < 0,001$; $r=-0,402$) und dem Körperfettanteil ($p < 0,001$; $r=-0,545$) im inversen Zusammenhang.

Die mittlere HF während des Marathonlaufs (n=54 Läufer mit Pulsgurt) lag bei 157,7 ± 10,8 Schlägen pro Minute. Dies entspricht bei einer erwarteten maximalen Durchschnitts-HF von 177,2 ± 6,7/min einer durchschnittlichen Ausnutzung der maximalen Herzfrequenz von 90 ± 6%.

3.2.3 Ergebnisse der körperlichen Untersuchung

3.2.3.1 Anthropometrie

Die Bestimmung der Körpermaße ergab folgende Ergebnisse im Mittelwert: Der BMI lag bei 24,2 ± 2,7 (16,3 - 36,2) kg/m², bei einem durchschnittlichen Bauchumfang von 85,1 ± 8,9 (60,0 - 124,0) cm und Körperfettanteil von 14,9 ± 4,6 (5,3 - 30,0) %.

3.2.3.2 Kreislaufparameter: Herzfrequenz und Blutdruck

Kreislaufparameter	n	Visite 1	n	Visite 2	n	Visite 3
Herzfrequenz (Schläge/min)	138	52,3 ± 9,1	138	87,3 ± 11,0	137	59,8 ± 10,2
systol. Blutdruck (mmHg)	139	125,7 ± 12,1	137	118,8 ± 12,7	121	125,7 ± 12,1
diastol. Blutdruck (mmHg)	139	81,6 ± 7,8	137	74,7 ± 7,9	121	79,2 ± 7,1

Tabelle 23 : Darstellung der Kreislaufparameter (Herzfrequenz und Blutdruck) im Verlauf

Der Verlauf der Puls-Werte sei Tabelle 23 und Abbildung 7 zu entnehmen.

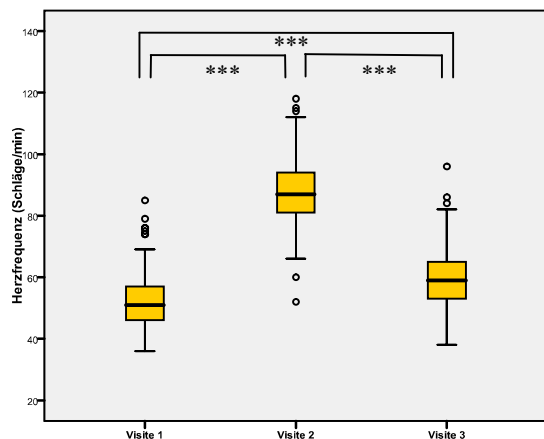


Abbildung 7: Darstellung der Herzfrequenz im Verlauf

(Im Allgemeinen gilt für die Darstellung der Signifikanzen in den Diagrammen: $p \leq 0,001$ (***) ; $p \leq 0,01$ (**); $p \leq 0,0167$ \hat{a} *signifikant nach Bonferroni-Korrektur* (\hat{s}).

Den Verlauf der BP-Werte zeigt Tabelle 23 sowie Abbildung 8 a und b.

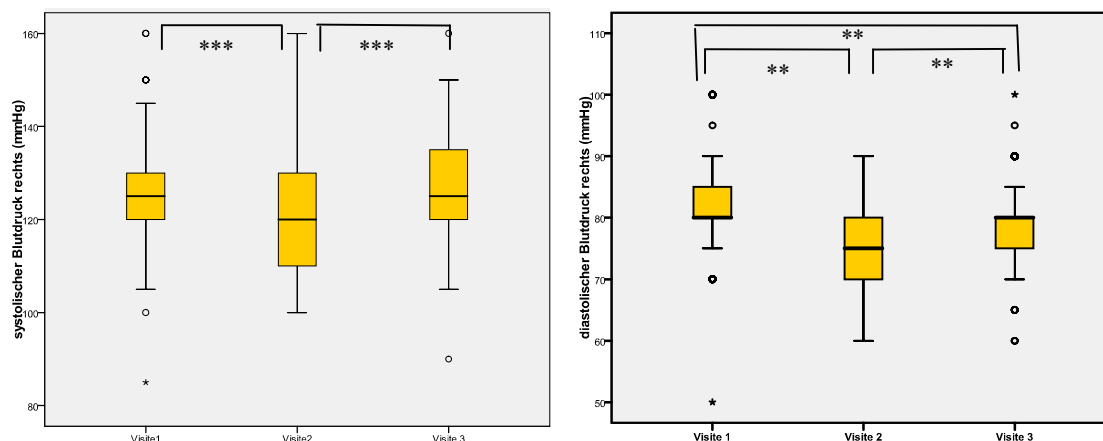


Abbildung 8: Darstellung a) des systolischen und b) des diastolischen Blutdrucks im Verlauf

3.2.3.3 Laborparameter: C-Reaktives Protein, kardiales Troponin T und N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

Laborparameter (LOD)	n	Visite 1	n	Visite 2	n	Visite 3
CRP (mg/dl)	139	0,16 ± 0,12	137	0,13 ± 0,12	136	1,40 ± 0,83
cTNT (ng/ml)	137	0,0001 ± 0,0011	137	0,0147 ± 0,0173	137	0,0004 ± 0,0031
NT-proBNP (pg/ml)	138	29,0 [18,0 - 45,0]	137	118,0 [78,5 - 188,0]	137	99,0 [64,0 - 149,5]

Tabelle 24: Darstellung der Laborparameter (CRP, cTNT, NT-proBNP) im Verlauf

Laborparameter	Visite 1		Visite 2		Visite 3	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
CRP (mg/dl) (LOD): Kategorien nach klinischer Relevanz						
< 0,3	126	90,6	130	94,9	4	2,9
0,3 - 0,59	12	8,6	6	4,4	10	7,4
≥ 0,6	1	0,7	1	0,7	122	89,7

Tabelle 25: Darstellung der Verteilung in CRP-Kategorien nach klinischer Relevanz im Verlauf

(Für alle nachfolgenden Tabellen mit quantitativen Parametern gilt, dass sich die Prozentangaben auf den Anteil am Gesamtkollektiv bzw. am jeweiligen Genotyp bzw. Carrier-Status beziehen.)

CRP

Der Verlauf der CRP-Werte sei Tabelle 24 sowie Abbildung 9 zu entnehmen.

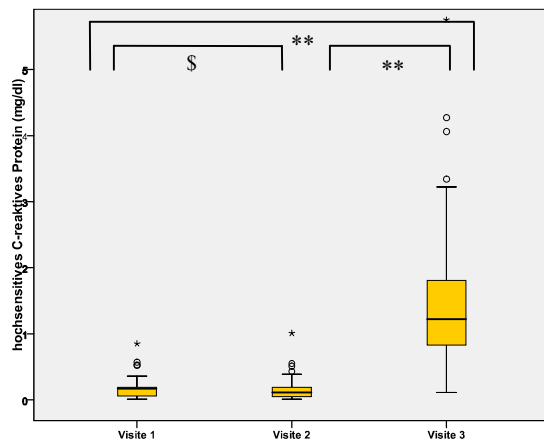


Abbildung 9: Darstellung der hochsensitiv gemessenen CRP-Werte im Verlauf

Die Einteilung in die Kategorien sei Tabelle 25 zu entnehmen. Der Wechsel zwischen den Kategorien fand v.a. im Laufe der Erholung der Sportler zwischen V2 und V3 statt (n=136).

Die Grenzen der vier Kategorien nach Quartilen lauten in Visite 1 (n=139): 0,06 mg/dl, 0,17 mg/dl und 0,19 mg/dl; in Visite 2 (n=137): 0,05 mg/dl, 0,10 mg/dl und 0,19 mg/dl; und schließlich bei Visite 3 (n=136): 0,83 mg/dl, 1,22 mg/dl und 1,82 mg/dl.

Ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,035$; $r=0,245$) bestand ebenfalls zwischen den CRP-Kategorien nach Quartilen von V1 und dem Körperfettanteil (s. Abbildung 10 a). Beim Vergleich der Kategorien in Ruhe und bei der Follow-Up-Untersuchung wurde statistisch signifikant aufgezeigt ($p=0,009$; $r=0,329$), dass mit höherem Körperfettanteil auch die CRP-Differenz zwischen der V3- und V1-Kategorie größer ausfiel. D.h., bei geringerem Fettanteil wurde die jeweilige Ausgangs-Kategorie wieder erreicht, bzw. erst gar nicht verlassen (s. Abbildung 10 b).

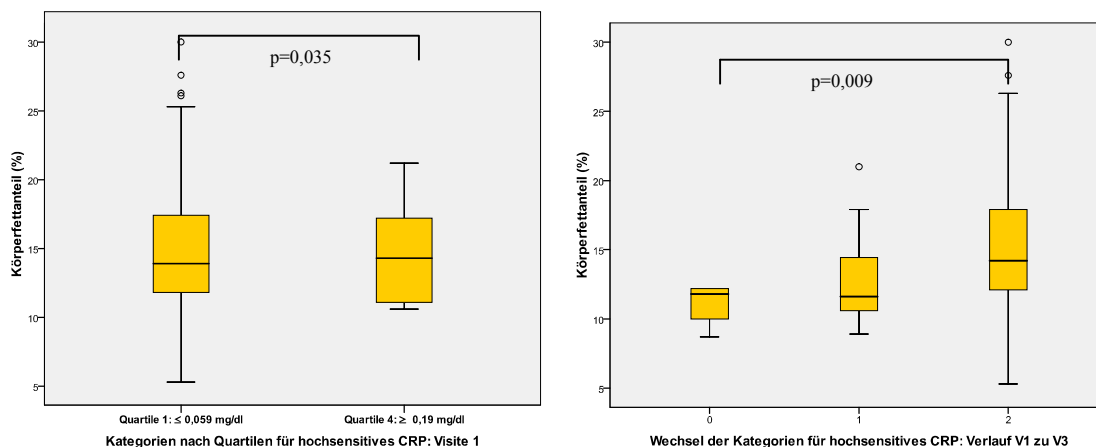


Abbildung 10: Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen Körperfettanteil und a) den CRP-Kategorien nach Quartilen bei Visite 1 bzw. b) dem Wechsel in höhere CRP-Kategorien (nach klinischer Relevanz) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3

Dies bestätigte sich auch bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen CRP-Werten bei V3 und dem Einfluss der Anzahl der bisher absolvierten Marathon-Wettkämpfe. Je mehr solcher Langstreckenläufe bereits bewältigt wurden, desto niedriger waren bzw. schneller sanken gesteigerte Entzündungswerte in der Regenerationsphase nach der Belastung wieder ($p=0,035$; $r=-0,253$; s. Abbildung 11).

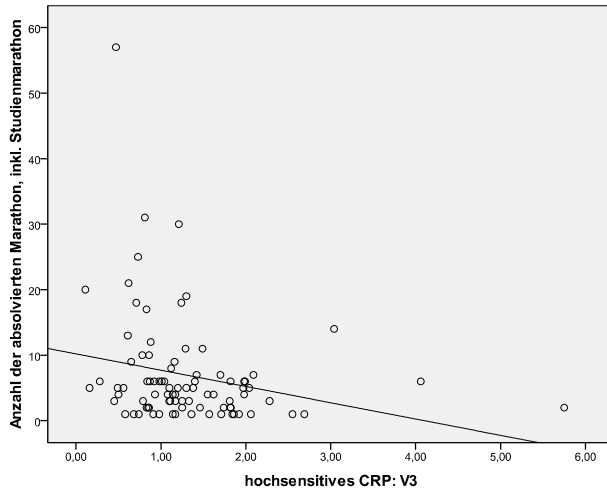


Abbildung 11: Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen der Anzahl absolvierter Marathons und den CRP-Werten bei Visite 3 ($p=0,035$; $r=-0,253$)

cTNT

Der Verlauf der cTNT-Werte sei Tabelle 24 und Abbildung 12 zu entnehmen.

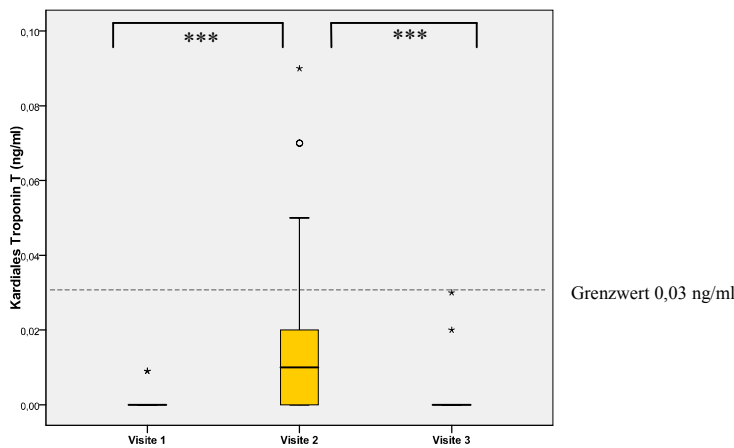


Abbildung 12: Darstellung der cTNT-Werte im Verlauf

Die Messwerte des kardialen Troponin T zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Parametern aus der Anamnese.

NT-proBNP

Der Verlauf der NT-proBNP-Werte sei Tabelle 24 und Abbildung 13 zu entnehmen.

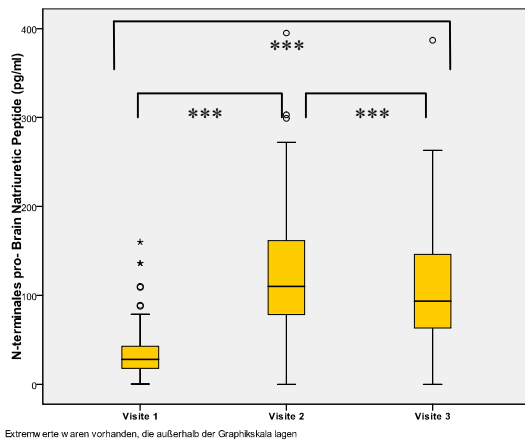


Abbildung 13: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf

Die Grenzen der einzelnen Kategorien nach Quartilen in Visite 1 (n=138) lautete: 18 pg/ml, 29 pg/ml und 45 pg/ml, in Visite 2 (n=137): 79 pg/ml, 117 pg/ml und 188 pg/ml, und schließlich in Visite 3 (n=137): 64 pg/ml, 99 pg/ml und 148 pg/ml.

Der Verlauf der NT-proBNP- und cTNT-Werte korrelierte nicht signifikant miteinander.

Die NT-proBNP-Werte zeigten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine positive Korrelation mit dem Alter. So ergaben sich signifikante Abhängigkeiten mit folgenden Prüfgrößen und Korrelationskoeffizienten: Visite 1 ($p=0,002$; $r=0,377$), Visite 2 ($p=0,009$; $r=0,319$) und Visite 3 ($p=0,007$; $r=0,339$). Das Alter ist folglich als Kovariable bei der Beurteilung der NT-proBNP-Werte zu sehen.

Man maß in der MaGIC-Studie bei einem 43-jährigen Probanden am Tag nach dem Marathon einen NT-proBNP-Wert von über 2600 pg/ml, während direkt nach dem Langstreckenlauf erst ein Wert von 376 pg/ml erreicht war, bei Visite 1 war er mit 69 pg/ml im Normbereich.

Bei einem Grenzwert von < 88 pg/ml für Männer ≤ 50 Jahre hatten bei V1 (n=120) bereits neun Personen (7,5%; 89 - 448 pg/ml) pathologische Werte, nach dem Marathon (n=119) waren es 83 (69,7%; 90 - 950 pg/ml) und am darauffolgenden Tag (n=119) dann 66 (55,5%; 88 - 2638 pg/ml). Pathologische NT-proBNP-Konzentrationen ab 227 pg/ml unter den Männern von 51 - 60 Jahren fanden sich in Ruhe (n=18) bei einem Teilnehmer (5,6%; 264 pg/ml), bei V2 (n=18) bei sieben (38,9%; 228 - 683 pg/ml) sowie bei drei (16,7%; 266 - 609 pg/ml) zur dritten Visite (n=18).

D.h., der Anteil der pathologisch erhöhten Werte war entsprechend bei V1 7,2% (n=10), bei V2 65,7% (n=90) und sank bei V3 wiederum auf 40,5% (n=69).

3.2.3.4 Elektrokardiogramm

Bei Betrachtung der EKGs wurden alle Auffälligkeiten (s.o. unter 2.5.2) zusammen und gewisse auch im Einzelnen (s.u.) sowie in deren Verlauf der drei Untersuchungszeitpunkte betrachtet. Das Auftreten dieser im Verlauf ist in Tabelle 26 und Abbildung 14 bis Abbildung 17 dargestellt.

EKG-Auffälligkeiten	Visite 1		Visite 2		Visite 3	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
EKG-Auffälligkeit pos.	27	20,3	72	56,7	26	29,2
EKG-Auffälligkeit neg.	106	79,7	55	43,3	63	70,8
Gesamt	133	100	127	100	89	100
AV-Block 1.° pos.	11	8	3	2,3	3	3,3
AV-Block 1.° neg.	127	92,0	130	97,7	87	96,7
Gesamt	138	100	133	100	90	100
T-Negativierung pos.	3	2,2	22	16,5	3	3,3
T-Negativierung neg.	135	97,8	111	83,5	89	96,7
Gesamt	138	100	133	100	92	100
Long-QT-Syndrom pos.	8	5,8	60	45,1	7	7,6
Long-QT-Syndrom neg.	129	94,2	73	54,9	85	92,4
Gesamt	137	100	133	100	92	100

Tabelle 26: Darstellung der EKG-Veränderungen (zusammen und im Einzelnen betrachtet) im Verlauf („pos.“ à positiv; „neg.“ à negativ); LSB traten bei n=1 (0,7%) bei V1, n= 0 (0,0%) bei V2, und n=2 (2,2%) bei V3 auf. RSB traten bei n=5 (3,5%) bei V1, n= 5 (3,5%) bei V2, und n=7 (8%) bei V3 auf. Es zeigte sich jedoch keine Belastungsabhängigkeit.

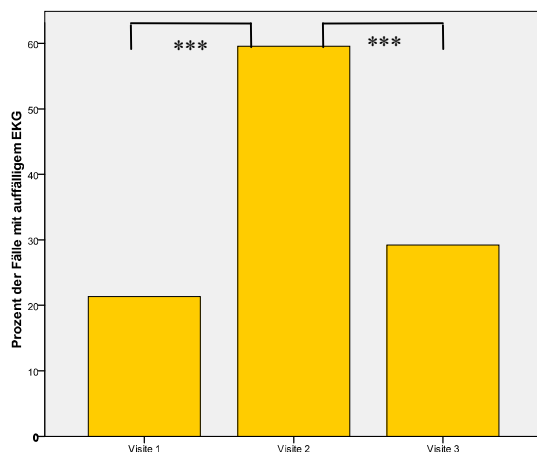


Abbildung 14: Darstellung des Anteils der Fälle mit auffälligem EKG (LSB, RSB, AV-Block 1.°, T-Negativierung, LQTS u.a.) im Verlauf

AV-Block 1. Grades

Der Verlauf des Auftretens von AV-Blöcken 1.° sei Abbildung 15 zu entnehmen.

T-Negativierung

Der Verlauf des Auftretens solch inverser T-Wellen ist in Abbildung 16 dargestellt.

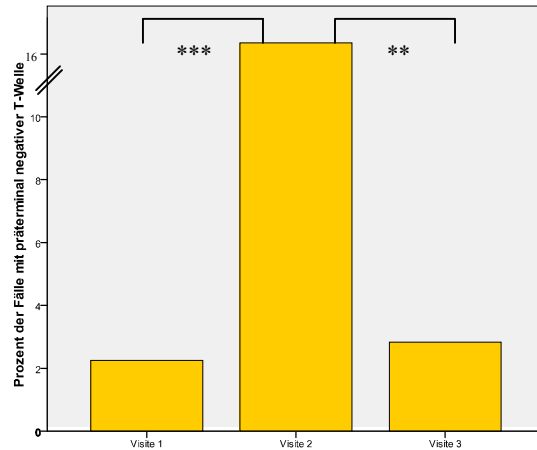
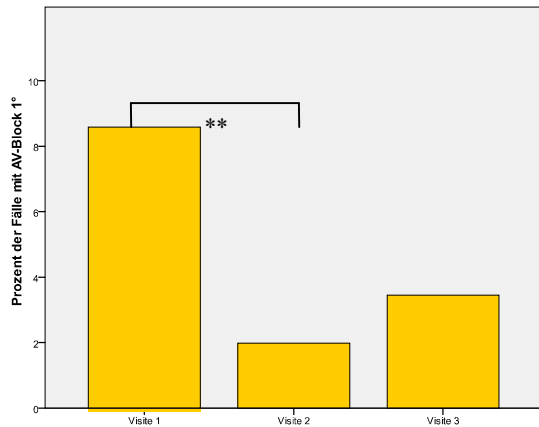


Abbildung 15: Darstellung des Anteils der Fälle mit AV-Block 1.° im Verlauf

Abbildung 16: Darstellung des Anteils der Fälle mit T-Negativierung im Verlauf

LQTS

Abbildung 17 zeigt den Verlauf des Auftretens von LQTSs im Verlauf der drei Visiten.

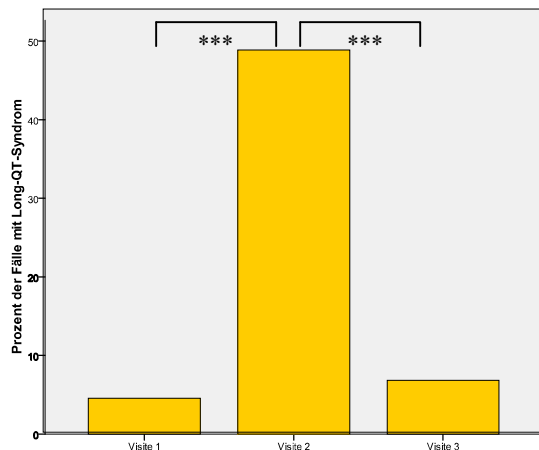


Abbildung 17: Darstellung des Anteils der Fälle mit LQTS im Verlauf

3.2.3.5 Echokardiographie

Tabelle 27 zeigt zusammenfassend die Messwerte der echokardiographischen Untersuchungen.

Echokardiographie	n	Visite 1	n	Visite 2	n	Visite 3
Diastole						
E/A-Ratio	131	1,638 ± 0,439	134	0,970 ± 0,239	136	1,507 ± 0,367
E/E'-Ratio	129	7,93 ± 1,78	136	8,60 ± 3,35	128	8,38 ± 1,70
Vorhof						
Total EF (%)	91	58,47 ± 7,65	92	58,97 ± 8,41	77	58,05 ± 8,30
True EF (%)	91	28,36 ± 8,56	52	27,80 ± 7,43	77	25,06 ± 7,14
V _{min} (ml)	91	21,31 ± 5,98	92	18,54 ± 6,03	78	24,78 ± 8,11
V _{max} (ml)	91	51,96 ± 12,41	91	45,63 ± 12,02	78	59,56 ± 15,29

Tabelle 27: Darstellung der echokardiographischen Parameter (E/A-Ratio, E/E'-Ratio, Total und True EF, V_{min} und V_{max}) im Verlauf

E/A-Ratio

Das Verhältnis von früher zu später ventrikulärer Füllung, als Einstrommuster über der Mitralklappe, lag bei V2 mit $0,970 \pm 0,239$ (n=134) unter dem Referenzwert von 1, um bis zur V3 wieder um $0,531 \pm 0,381$ (n=133) zuzunehmen und sich damit zu erholen. D.h., die Veränderungen nach der Extrembelastung waren reversibel. Abbildung 18 zeigt den Verlauf.

E/E'-Ratio

Abbildung 19 stellt den Verlauf der E/E'-Ratio dar. Ein Verhältnis von über 8 bei V2 und V3 gibt Hinweise auf eine diastolische Relaxationsstörung und war auch nach einer Erholung von ca. 24 Stunden noch nicht reversibel.

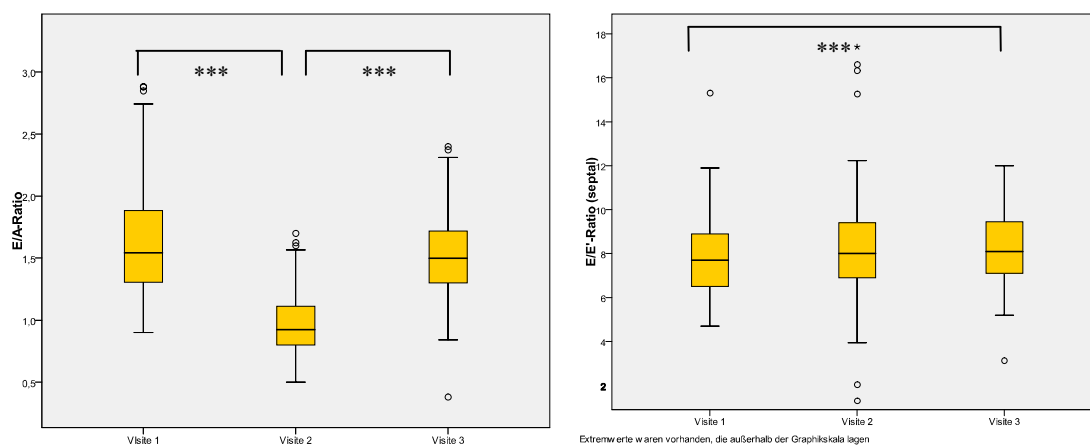


Abbildung 18: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf

Abbildung 19: Darstellung der septal gemessenen E/E'-Ratio im Verlauf

Total EF

Der Verlauf der Werte der totalen EF, die mit Hilfe der Vorhofvolumetrie bei den echokardiographisch untersuchten Patienten bestimmt wurde, wird in Tabelle 27 und Abbildung 20 aufgezeigt. Die Veränderungen waren nicht signifikant unterschiedlich.

True EF

Tabelle 27 und Abbildung 21 zeigen die Werte der True EF, die durch die aktive Vorhofkontraktion zustande kommt.

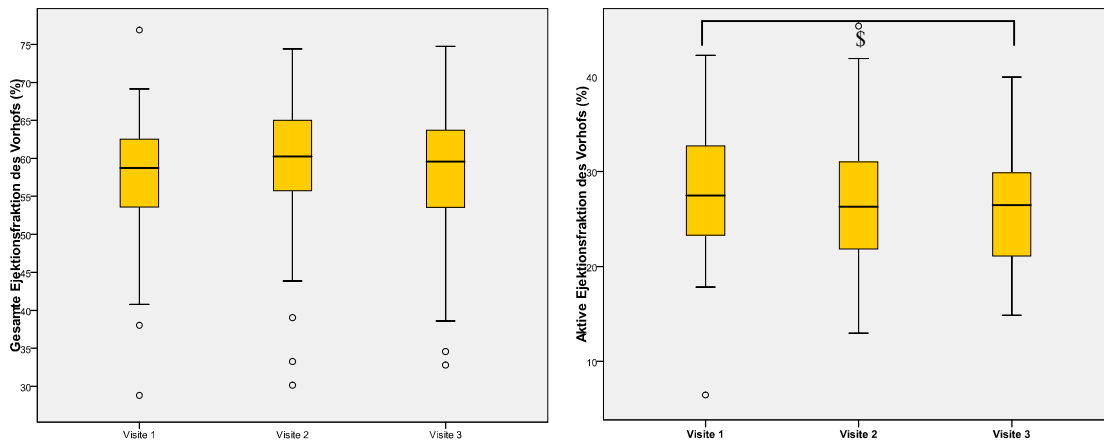


Abbildung 20: Darstellung der Total-EF-Werte im Verlauf
Abbildung 21: Darstellung der True-EF-Werte im Verlauf

V_{min} und V_{max}

Das minimale und maximale Vorhofvolumen sowie deren Verlauf ist aus Tabelle 27 sowie Abbildung 22 und Abbildung 23 abzulesen.

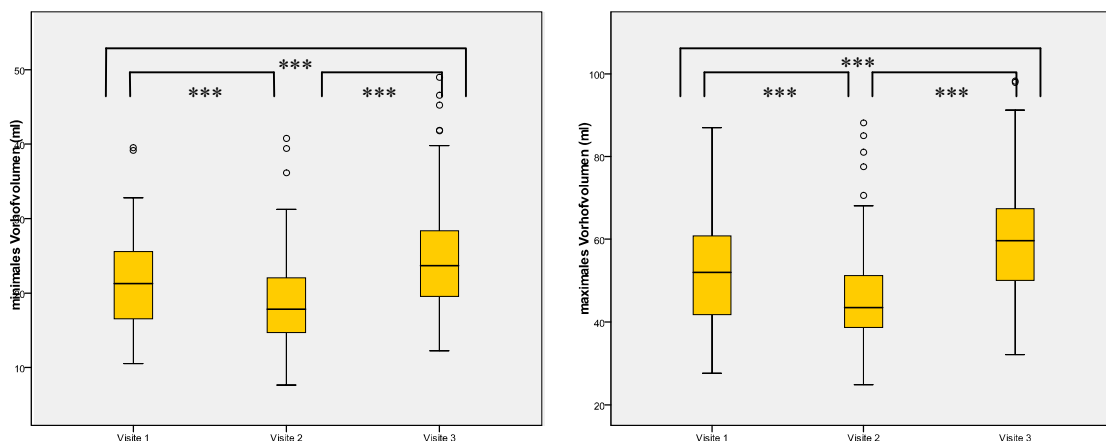


Abbildung 22: Darstellung des minimalen Vorhofvolumens im Verlauf
Abbildung 23: Darstellung des maximalen Vorhofvolumens im Verlauf

3.2.3.6 Vaskuläre Messungen

Tabelle 28 stellt eine Übersicht über die Mittelwerte aller makro- und mikrovaskulären Parameter dar.

Vaskuläre Parameter	n	Visite 1	n	Visite 2	n	Visite 3
zentraler Blutdruck (mmHg)	91	110,90 ± 10,48	49	107,36 ± 10,30	52	110,02 ± 12,46
Augmentationindex	91	5,454 ± 11,743	49	-0,891 ± 9,621	52	3,051 ± 10,240
arteriovenöse Ratio	90	0,895 ± 0,069	90	0,909 ± 0,071	90	0,935 ± 0,067

Tabelle 28: Darstellung der vaskulären Parameter (zentraler Blutdruck, AIx und AV-Ratio) im Verlauf

Zentraler Blutdruck

Der Verlauf des zentralen BP sei Tabelle 28 und Abbildung 24 zu entnehmen.

Aix

Der Augmentationsindex, aufgezeigt in Tabelle 28 und

Abbildung 25, nahm folgende Mittelwerte an: Bei Visite 1 lag dieser bei $5,454 \pm 11,743$ (n=91) (Median: 5,0 [(-)1,0 - 11,0]), sank im Laufe des Marathons um $7,063 \pm 9,179$ (n=48) auf $-0,891 \pm 9,621$ (n=49) (Median: 0,5 [(-)10,0 - 6,5]) und stieg wiederum bis zur nächsten Messung am darauf folgenden Tag auf $3,051 \pm 10,240$ (n=52) (Median: 4,5 [(-)2,8 - 9,4]). Normwerte sind hier je nach Alter 4 bis 21 (Konfidenzbereich -7 bis 32). Bei V2 und V3 lagen sie entsprechend im unteren Bereich.

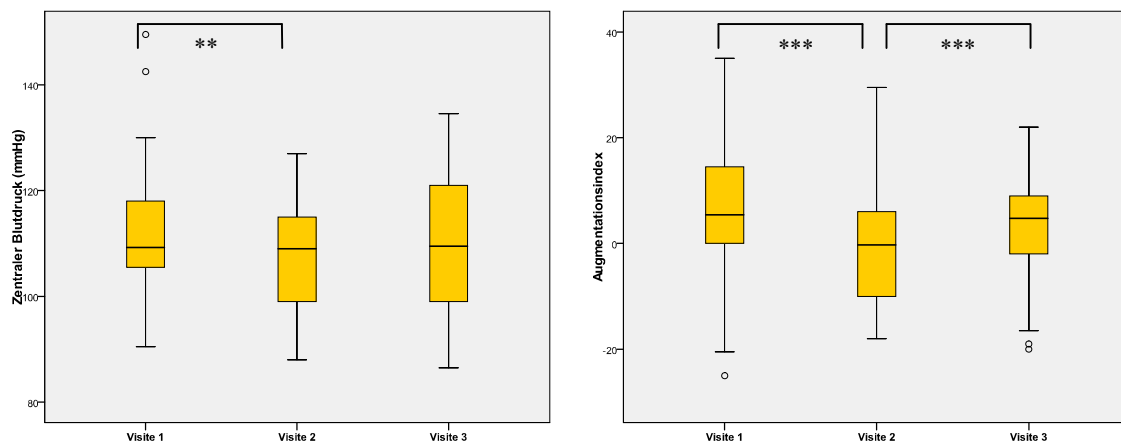


Abbildung 24: Darstellung des zentralen Blutdrucks im Verlauf

Abbildung 25: Darstellung des Aix im Verlauf

3.2.3.7 Augenhintergrundmessungen

AV-Ratio

Die Messungen zur AV-Ratio der Netzhautgefäße zeigte folgende - im Verlauf stetig steigende - Werte (s. Tabelle 28 und Abbildung 26).

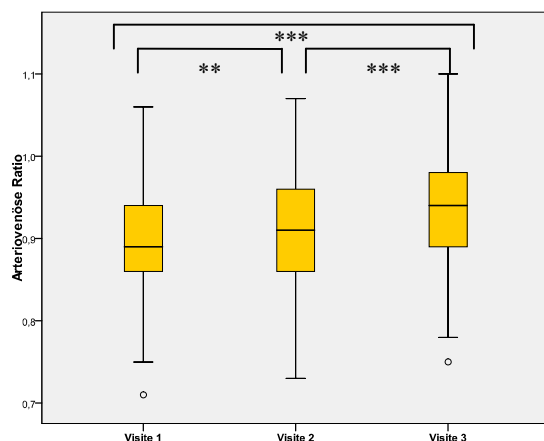


Abbildung 26: Darstellung der AV-Ratio im Verlauf

3.3 Zusammenhänge zwischen Geno- und Phänotyp bzw. Veränderungen der phänotypischen Parameter in Assoziation mit den genetischen Parametern

3.3.1 Abhängigkeit von Genotypen und Carriern

3.3.1.1 β -1-adrenerger Rezeptor

3.3.1.1.1 Ser49Gly-Polymorphismus

Bzgl. des Ser49Gly-SNP zeigten Labor, Echokardiographie sowie Makro- und Mikrozirkulation folgende Zusammenhänge:

Phänotypische Parameter	Visite	Ser49Ser = Non-Gly49-Carrier	Ser49Gly	Gly49-Carrier	p	p*
NT-proBNP (pg/ml)(LOD): Kategorie nach Quartilen						
	V2				0,047	0,282
ASP: Quartile 2: 79,0 - 116,9		17,6% (n=18)	42,9% (n=28)		0,018 ASP	0,018
	V2				0,025	0,15
ASP: Quartile 2: 79,0 - 116,9		17,6% (n=18)		43,8% (n=14)	0,012 ASP	0,012
E/A-Ratio	V3	1,46 ± 0,35		1,63 ± 0,41	0,025	0,15
E/E'-Ratio	V1	8,135 ± 1,927		7,334 ± 1,232	0,008	0,048
Aix	V1	7,32 ± 11,08		1,33 ± 11,31	0,037	0,222
AV-Ratio	V3	0,944 ± 0,066		0,910 ± 0,058	0,041	0,246
	V3-V2	0,028 ± 0,046 (↑)		0,005 ± 0,037 (↑)	0,049	0,294

Tabelle 29: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Ser49Gly-SNP

(Unter „Visite“ findet sich jeweils entweder einer der drei betrachteten Visite im Querschnitt (V1, V2, V3) oder der Längsschnitt (V2-V1, V3-V2, V3-V1) mit Zu (↑)- bzw. Abnahmen (↓) der Messwerte im Verlauf zwischen den jeweiligen Visiten. „ASP“ steht für in der durchgeführten Abschlussprozedur gefundenen Einfluss mit signifikantem Ergebnis.)

3.3.1.1.1.1 N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

Tabelle 30 gibt eine Übersicht über die Einteilung in Kategorien nach Quartilen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP.

NT-proBNP (pg/ml) (LOD)	Visite	Ser49Ser = Non-Gly49-Carrier	Ser49Gly	Gly49Gly = Non-Ser49-Carrier	Ser49-Carrier	Gly49-Carrier	Gesamt
Kategorien nach Quartilen							
V1							
< 18,0		20,6% (n=21)	20,7% (n=6)	25,0% (n=1)	20,6% (n=27)	21,2% (n=7)	20,7% (n=28)
18,0 - 28,9		30,4% (n=31)	20,7% (n=6)	25,0% (n=1)	28,2% (n=37)	21,2% (n=7)	28,1% (n=38)
29,0 - 44,9		22,5% (n=23)	34,5% (n=10)	25,0% (n=1)	25,2% (n=33)	33,3% (n=11)	25,2% (n=34)
≥ 45,0		26,5% (n=27)	24,1% (n=7)	25,0% (n=1)	26,0% (n=34)	24,2% (n=8)	25,9% (n=35)
Gesamt		100% (n=102)	100% (n=29)	100% (n=4)	100% (n=131)	100% (n=33)	100% (n=135)

V2							
< 79,0		25,5% (n=26)	21,4% (n=6)	50,0% (n=2)	24,6% (n=32)	25,0% (n=8)	25,4% (n=34)
79,0 - 116,9		17,6% (n=18)	42,9% (n=12)	50,0% (n=2)	23,1% (n=30)	43,8% (n=14)	23,9% (n=32)
117,0 - 187,9		27,5% (n=28)	17,9% (n=5)	0,0% (n=0)	25,4% (n=33)	15,6% (n=5)	24,6% (n=33)
≥ 188,0		29,4% (n=30)	17,9% (n=5)	0,0% (n=0)	26,9% (n=35)	15,6% (n=5)	26,1% (n=35)
Gesamt		100% (n=102)	100% (n=28)	100% (n=4)	100% (n=130)	100% (n=32)	100% (n=134)
V3							
<64,0		23,5% (n=24)	17,2% (n=5)	50% (n=2)	22,1% (n=29)	21,2% (n=7)	23,0% (n=31)
64,0 - 98,9		23,5% (n=24)	37,9% (n=11)	0,0% (n=0)	26,7% (n=35)	33,3% (n=11)	25,9% (n=35)
99,0 - 147,9		24,5% (n=25)	24,1% (n=7)	25% (n=1)	24,4% (n=32)	24,2% (n=8)	24,4% (n=33)
≥ 148,0		28,4% (n=29)	20,7% (n=6)	25% (n=1)	26,7% (n=35)	21,2% (n=7)	26,7% (n=36)
Gesamt		100% (n=102)	100% (n=26)	100% (n=4)	100% (n=131)	100% (n=33)	100% (n=135)

Tabelle 30: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP

Die nach Quartilen eingeteilten NT-proBNP-Werte von Visite 2 (n=134) ergaben eine signifikante Verknüpfung mit dem Ser49Gly-Genotyp ($p=0,047$; $p^*=0,282$) und dem Gly49-Carrier-Status ($p=0,025$; $p^*=0,15$) (s. Tabelle 29). Die Verteilung der Genotypen und Carrier auf die vier unterschiedlichen NT-proBNP-Kategorien ist Tabelle 30 zu entnehmen.

Für den Ser49Gly-Genotypen bzw. den Gly49-Carrier-Status ergaben sich folgende signifikante Zusammenhänge in Visite 2: In Quartile 2 (79,0 - 116,9 pg/ml) unterschieden sich die Anteile der Probanden mit dem Ser49Ser-Genotyp (n=18 von 102; 17,6%; MW: $101,8 \pm 10,7$ pg/ml) signifikant von denen mit Ser49Gly-Genotyp (n=12 von 28; 42,9%; MW: $93,7 \pm 10,1$ pg/ml) ($p=$ $p^*=0,018$) (s. Abbildung 27 a) und dem der Gly49-Carrier (n=14 von 32; 43,8%; MW: $94,9 \pm 9,9$ pg/ml) ($p=$ $p^*=0,012$) (s. Abbildung 27 b).

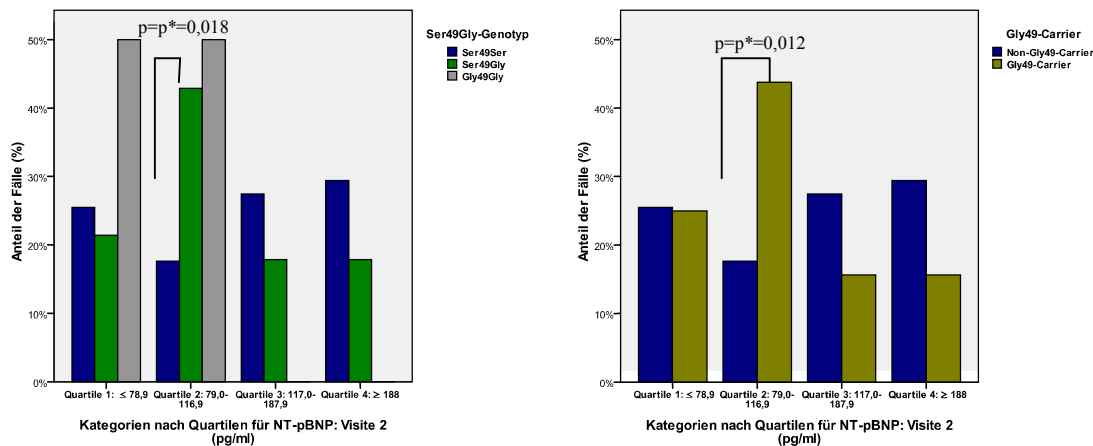


Abbildung 27: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen bei Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Ser49Gly-Genotyp ($p=0,047$; $p^*=0,282$) bzw. b) vom Gly49-Carrier-Status ($p=0,025$; $p^*=0,15$)

(Im Allgemeinen gilt bei den Balkendiagrammen, dass in den Diagrammen die kleinsten bestehenden p -Werte dargestellt sind. In der Beschriftung findet sich in Klammern dahinter jeweils die p -Werte mit und ohne Adjustierung bzgl. der Abhängigkeit von Genotypen bzw. Carriern im Allgemeinen.)

Des Weiteren zeigten die NT-proBNP-Werte signifikante Zusammenhänge mit Arg16Gly- und dem ACE-I/D-Polymorphismus (s.u.).

3.3.1.1.1.2 E/A-Ratio und E/E'-Ratio

Tabelle 31 zeigt die Zusammenhänge zwischen den echokardiographischen Parametern E/A- und E/E'-Ratio und dem Ser49Gly-SNP.

Phänotypische Parameter	Visite	Ser49Ser = Non-Gly49-Carrier	Gly49-Carrier
E/A-Ratio	V1	1,63 ± 0,44 (n=97)	1,67 ± 0,43 (n=31)
	V2	0,96 ± 0,23 (n=102)	1,00 ± 0,28 (n=29)
	V3	1,46 ± 0,35 (n=102)	1,63 ± 0,41 (n=31)
E/E'-Ratio	V1	8,135 ± 1,927 (n=94)	7,334 ± 1,232 (n=32)
	V2	8,808 ± 3,537 (n=102)	8,086 ± 2,775 (n=31)
	V3	8,429 ± 1,769 (n=95)	8,223 ± 1,542 (n=30)

Tabelle 31: Relevante Werte der E/A- bzw. E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP

E/A-Ratio

Der Gly49-Carrier-Status zeigte bei der Untersuchung der E/A-Ratio der Visite 3 (n=131) einen signifikanten Einfluss. Die E/A-Ratio der Non-Gly49-Carrier (n=102) stellte sich gegenüber den Gly49-Carrier (n=31) als signifikant niedriger heraus ($1,46 ± 0,35$ vs. $1,63 ± 0,41$; $p=0,025$; $p^*=0,150$; s. Abbildung 28) (s. Tabelle 29, Tabelle 31).

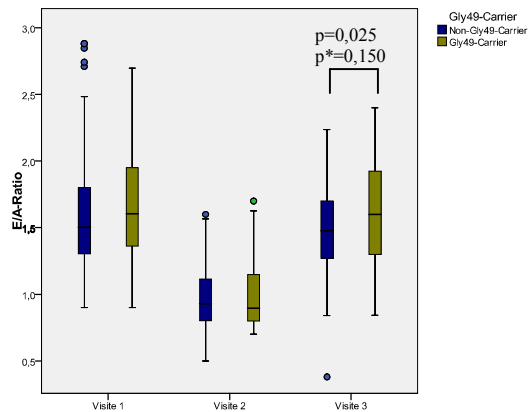


Abbildung 28: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status

Bei der Untersuchung der E/A-Ratio wurde zusätzlich eine signifikante Abhängigkeit vom ACE-Genotyp und D-Carrier-Status, sowie dem Arg16Gly-, Glu27Gln- und Arg19Cys-SNP gefunden (s.u.).

E/E'-Ratio

Eine stark signifikante Evidenz für einen Zusammenhang des Ser49Gly-SNP mit der E/E'-Ratio ergab sich bei Betrachtung der ersten Visite. In Tabelle 29 und Tabelle 31 findet man die relevanten Werte in einer Übersicht.

Bei der Auswertung erwies sich der Gly49-Carrier-Status als Einflussfaktor auf die E/E'-Ratio in Ruhe. Non-Gly49-Carrier (n=94) zeigten zu diesem Zeitpunkt höhere Mittelwerte als die Gly49-Carrier (n=32) ($8,135 \pm 1,927$ vs. $7,334 \pm 1,232$; $p=0,008$; $p^*=0,048$; s. Abbildung 29).

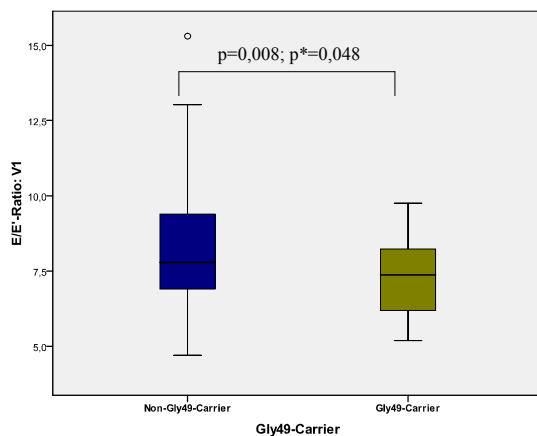


Abbildung 29: Darstellung der E/E'-Ratio in Visite 1 in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status

Die Veränderungen der E/E'-Ratio der Marathoni im Laufe der Untersuchungen zeigten sich nicht nur vom Ser49Gly-SNP, sondern auch vom ACE-I/D-Genotyp, D-Carrier- und Arg19-Carrier-Status (s.u.) beeinflusst.

3.3.1.1.1.3 Augmentationsindex

Tabelle 32 zeigt den Verlauf des AIx in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status.

Phänotypische Parameter	Visite	Ser49Ser = Non-Gly49-Carrier	Gly49-Carrier
AIx	V1	7,32 ± 11,08 (n=69)	1,33 ± 11,31 (n=20)
	V2	-0,38 ± 9,66 (n=36)	-2,31 ± 9,75 (n=13)
	V3	3,48 ± 9,69 (n=40)	1,63 ± 12,28 (n=12)

Tabelle 32: Relevante Werte des AIx im Verlauf in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP

Für die Messungen des AIx bei der ersten Visite (n=89) stellte sich ein Assoziation mit dem Gly49-Carrier-Status heraus (s. Tabelle 29). Gly49-Carrier (n=20) hatten einen niedrigeren AIx als Non-Gly49-Carrier (n=69) ($1,33 \pm 11,31$ vs. $7,32 \pm 11,08$; $p=0,037$; $p^*=0,222$; s. Tabelle 32, Abbildung 30) (Median: 5,0 [(-)1,0 - 11,0]).

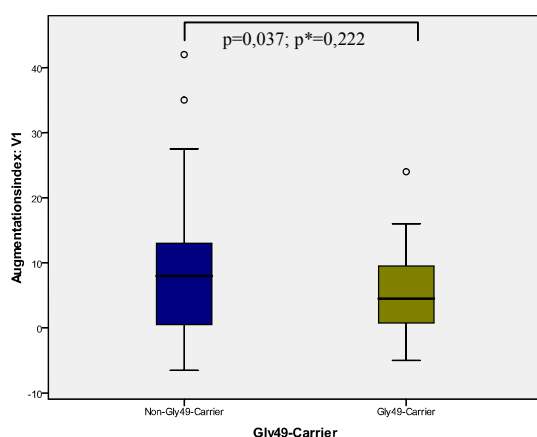


Abbildung 30: Darstellung des AIx von Visite 1 in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status

Bei den weiteren Analysen zum Zusammenhang zwischen Augmentationsindex und genetischen Parametern ergab der Glu27Gln-SNP einen signifikanten Einfluss auf die AIx-Werte (s.u.).

3.3.1.1.1.4 Arteriovenöse Ratio

In Tabelle 33 sieht man den Verlauf der AV-Ratio im Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status.

Phänotypische Parameter	Visite	Ser49Ser = Non-Gly49-Carrier	Gly49-Carrier
AV-Ratio	V1	0,900 ± 0,071 (n=68)	0,885 ± 0,063 (n=20)
	V2	0,913 ± 0,073 (n=69)	0,902 ± 0,060 (n=19)
	V3	0,944 ± 0,066 (n=68)	0,910 ± 0,058 (n=20)

Tabelle 33: Relevante Werte der AV-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP

Die AV-Ratio zeigte keine Abhängigkeit von den Genotypen. Bei den Überprüfung des Einflusses der Carrier wiesen folgende Parameter eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status auf: die Zunahme der AV-Ratio während der Erholungsphase um $0,023 \pm 0,045$ (n=86) sowie der bei V3 erreichte Mittelwert von $0,937 \pm 0,066$ (n=88).

Aus Tabelle 29 und Tabelle 33 geht hervor, dass Gly49-Carrier (n=19) einen geringeren Anstieg der AV-Ratio in der Zeitspanne zwischen Absolvierung des Marathons und dem darauf folgenden Tag hatten, als dies bei Non-Gly49-Carriern der Fall war (Zunahme um $0,005 \pm 0,037$ vs. um $0,028 \pm 0,046$; $p=0,049$; $p^*=0,294$; s. Abbildung 31 a). Dementsprechend fand sich auch eine niedrigere Ratio bei V3 ($0,910 \pm 0,058$ (n=20) vs. $0,944 \pm 0,066$ (n=68); $p=0,041$; $p^*=0,246$; s. Abbildung 31 b).

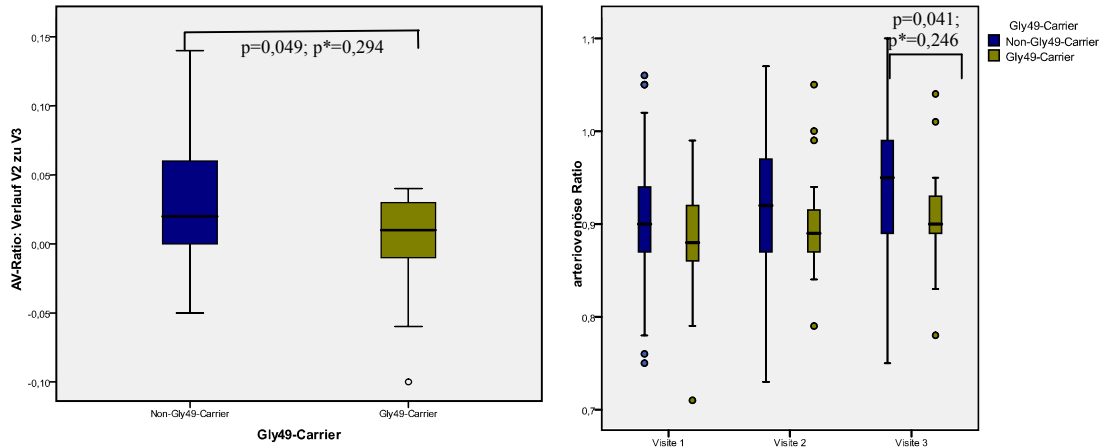


Abbildung 31: Darstellung der AV-Ratio im Verlauf a) von Visite 2 zu Visite 3 bzw. b) im Verlauf der drei Visiten in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status

Bei den übrigen Untersuchungen ergab sich keine weitere signifikante Abhängigkeit der AV-Ratio von den genetischen Parametern.

3.3.1.1.2 Arg389Gly-Polymorphismus

Bzgl. des Arg389-Carrier-Status zeigten Echokardiographie und Makrozirkulation folgende Zusammenhänge:

Phänotypische Parameter	Visite	Gly389Gly = Non-Arg389-Carrier	Arg389-Carrier	p	p*
V _{min} (ml)	V1	17,72 ± 3,34	21,91 ± 6,09	0,046	0,276
zentraler Blutdruck (mmHg)	V3	99,25 ± 5,80	110,92 ± 12,47	0,015	0,09

Tabelle 34: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Arg389Gly-SNP

3.3.1.1.2.1 Minimales Vorhofvolumen

Tabelle 35 stellt den Verlauf von V_{min} in Abhängigkeit vom Arg389-Carrier-Status dar.

Phänotypische Parameter	Visite	Gly389Gly = Non-Arg389-Carrier	Arg389-Carrier
V _{min} (ml)	V1	17,72 ± 3,34 (n=9)	21,91 ± 6,09 (n=79)
	V2	15,43 ± 5,45 (n=9)	18,92 ± 6,09 (n=80)
	V3	22,19 ± 5,37 (n=9)	25,10 ± 8,55 (n=66)

Tabelle 35: Relevante Werte des minimalen Vorhofvolumens im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg389Gly-SNP

Bei der Prüfung auf einen Einfluss der genetischen Parameter auf das minimale atriale Volumen hin wurde bei V1 Folgendes gefunden (s. Tabelle 34): Arg389-Carrier (n=79) zeigten gegenüber Non-Arg389-Carriern (n=9) ein höheres V_{min} (21,91 ± 6,09 ml vs. 17,72 ± 3,34 ml; p=0,046; p*=0,267; s. Tabelle 35, Abbildung 32). Auch für den Arg389Gly-Genotyp zeigte sich eine Tendenz, wobei das Signifikanzlevel verfehlt wurde (p=0,080).

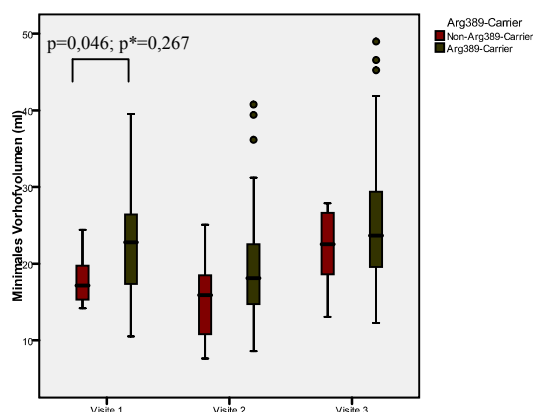


Abbildung 32: Darstellung des minimalen Vorhofvolumens im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg389-Carrier-Status

Bei den übrigen Untersuchungen des V_{min} zeigte sich weder im Quer- noch im Längsschnitt eine weitere Abhängigkeit von den in der MaGIC-Studie untersuchten genetischen Parametern.

3.3.1.1.2.2 Zentraler Blutdruck

Nachfolgende Tabelle stellt den Verlauf des zentralen BP in Abhängigkeit vom Arg389-Carrier-Status dar.

Phänotypische Parameter	Visite	Gly389Gly = Non-Arg389-Carrier	Arg389-Carrier
zentraler Blutdruck (mmHg)	V1	107,89 ± 9,65 (n=9)	111,49 ± 10,68 (n=79)
	V2	100,50 ± 4,51 (n=4)	107,97 ± 10,48 (n=45)
	V3	99,25 ± 5,80 (n=4)	110,92 ± 12,47 (n=48)

Tabelle 36: Relevante Werte des zentralen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg389Gly-SNP

Für die Untersuchungsergebnisse des zentralen BP, die einen Tag nach der starken körperlichen Belastung gemessen wurden, fand man eine statistisch signifikante Assoziation zum Arg389-Carrier-Status (s. Tabelle 34). Arg389-Carrier (n=48) wiesen einen höheren mittleren zentralen Druck bei V3 gegenüber denjenigen Athleten auf, die ausschließlich Glycin an der 389. AS-Position des β -1-Rezeptor-Proteins tragen (n=4) ($110,92 \pm 12,47$ mmHg vs. $99,25 \pm 5,80$ mmHg; $p=0,015$; $p^*=0,09$; s. Tabelle 36, Abbildung 33).

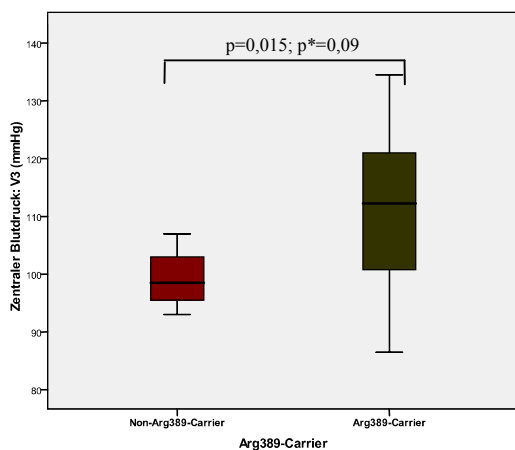


Abbildung 33: Darstellung des zentralen Blutdrucks bei Visite 3 in Abhängigkeit vom Arg389-Carrier-Status

Die zentralen Druckwerte zeigten sich neben dem Arg389Gly-SNP vom Glu27Gln- und ACE-I/D-Polymorphismus signifikant beeinflusst (s.u.).

3.3.1.2 β -2-adrenerger Rezeptor

3.3.1.2.1 Arg16Gly-Polymorphismus

Bzgl. des Arg16Gly-SNP zeigten Kreislauf, Labor und Echokardiographie folgende Assoziationen:

Phänotypisch Parameter	Visite	Arg16Arg= Non-Gly16- Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16- Carrier	Arg16- Carrier	Gly16- Carrier	p	p*
Herzfrequenz (Schläge/ min)	V3-V2	-30,75 ± 9,71 (↓)	-25,24 ± 9,96 (↓)	-25,82 ± 11,23 (↓)			0,018	0,324
<i>ASP</i>	V3-V2	-30,75 ± 9,71 (↓)	-25,24 ± 9,96 (↓)				0,012 ASP	0,036
<i>ASP</i>	V3-V2	-30,75 ± 9,71 (↓)		-25,82 ± 11,23 (↓)			0,021 ASP	0,063
	V3-V2	-30,75 ± 9,71 (↓)				-25,62 ± 10,70 (↓)	0,008	0,144
CRP (mg/dl) (LOD)	V2	0,104 ± 0,072	0,159 ± 0,086	0,129 ± 0,114			0,01	0,06
<i>ASP</i>	V2	0,104 ± 0,072	0,159 ± 0,086				0,003 ASP	0,003
<i>ASP</i>	V2		0,159 ± 0,086	0,129 ± 0,114			0,03 ASP	0,03
	V2	0,104 ± 0,072				0,142 ± 0,103	0,036	0,216
	V2-V1	-0,055 ± 0,128 (↓)				-0,129 ± 0,119 (↓)	0,028	0,504
NT-proBNP (pg/ml) (LOD)	V2	112,0 [81,0 - 168,0]	104,5 [74,5 - 153,5]	168,0 [78,5 - 253,5]			0,02	0,12
<i>ASP</i>	V2	112,0 [81,0 - 168,0]		168,0 [78,5 - 253,5]			0,031 ASP	0,031
<i>ASP</i>	V2		104,5 [74,5 - 153,5]	168,0 [78,5 - 253,5]			0,01 ASP	0,01
	V2			168,0 [78,5 - 253,5]	110,0 [76,0 - 161,5]		0,007	0,042
	V2-V1	90,5 (↑) [44,8 - 128,3]	74,0 (↑) [53,5 - 107,3]	132,0 (↑) [60,5 - 203,0]			0,017	0,306
<i>ASP</i>	V2-V1	90,5 (↑) [44,8 - 128,3]		132,0 (↑) [60,5 - 203,0]			0,019 ASP	0,057
<i>ASP</i>	V2-V1		74,0 (↑) [53,5 - 107,3]	132,0 (↑) [60,5 - 203,0]			0,014 ASP	0,042
	V2-V1			132,0 (↑) [60,5 - 203,0]	81,0 (↑) [47,5 - 117,0]		0,006	0,108
	V3-V2	-17,0 (↓) [-35,0 - + 4,0]	-3,5 (↓) [-44,5 - +30,8]	-53,0 (↓) [6,5 - 81,5]			0,004	0,072
<i>ASP</i>	V3-V2	-17,0 (↓) [-35,0 - + 4,0]		-53,0 (↓) [6,5 - 81,5]			0,011 ASP	0,033
<i>ASP</i>	V3-V2		-3,5 (↓) [-44,5 - +30,8]	-53,0 (↓) [6,5 - 81,5]			0,003 ASP	0,009
	V3-V2			-53,0 (↓) [6,5 - 81,5]	-15,0 (↓) [-39,0 - +16,5]		0,002	0,036
Long-QT-Syndrom: s. Tabelle 41, Tabelle 42								
E/A-Ratio	V2	0,907 ± 0,198	1,018 ± 0,254	1,017 ± 0,267			0,024	0,144
<i>ASP</i>	V2	0,907 ± 0,198	1,018 ± 0,254				0,024 ASP	0,024
<i>ASP</i>	V2	0,907 ± 0,198		1,017 ± 0,267			0,03 ASP	0,03
	V2	0,907 ± 0,198				1,017 ± 0,259	0,007	0,042

Tabelle 37: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen den phänotypischen Parametern und dem Arg16Gly-SNP

3.3.1.2.1.1 Herzfrequenz

Der Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP zeigte sich wie folgt:

Phänotypische Parameter	Visite	Arg16Arg = Non-Gly16-Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16-Carrier	Gly16-Carrier
Herzfrequenz (Schläge/min)	V1	51,43 ± 9,90 (n=56)	54,60 ± 8,26 (n=35)	51,50 ± 8,80 (n=44)	52,87 ± 8,68 (n=79)
	V2	88,88 ± 10,43 (n=57)	86,35 ± 12,35 (n=34)	85,57 ± 10,67 (n=44)	85,91 ± 11,36 (n=78)
	V3	58,21 ± 9,39 (n=56)	61,64 ± 10,40 (n=33)	59,69 ± 10,48 (n=45)	60,51 ± 10,42 (n=78)

Tabelle 38: Relevante Werte der Herzfrequenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP

Der Arg16Gly-Genotyp erwies sich als Einflussfaktor auf die HF im Längsschnitt zwischen der zweiten und dritten Visite ($p=0,018$; $p^*=0,324$). Tabelle 37, Tabelle 38 und Abbildung 34 zeigen die relevanten Ergebnisse im Überblick. Innerhalb der ersten 24 Stunden post Marathon nahm die HF im Gesamtkollektiv um $27,66 \pm 10,60$ Schläge/min ($n=136$) ab. Signifikant unterschieden sich die Mittelwerte der Arg16-Homozygoten ($n=56$) vs. Heterozygoten ($n=33$) (Abnahme um $30,75 \pm 9,71$ /min vs. um $25,24 \pm 9,96$ /min; $p=0,012$; $p^*=0,036$), bzw. vs. Gly16-Homozygoten ($n=44$) untereinander (Abnahme um $30,75 \pm 9,71$ /min vs. um $25,82 \pm 11,23$ /min; $p=0,021$; $p^*=0,063$) (s. Abbildung 34 a).

Bei der Untersuchung der Carrier konnte dieser Einfluss für den Gly16-Carrier-Status bestätigt werden. So fiel der Rückgang der HF nach der Extremlastung bei den Gly16-Carriern ($n=76$) weniger stark gegenüber den Testpersonen ohne Gly16-Allel ($n=55$) aus (Abnahme um $25,62 \pm 10,62$ /min vs. um $30,75 \pm 9,71$ /min; $p=0,008$; $p^*=0,144$; s. Abbildung 34 b).

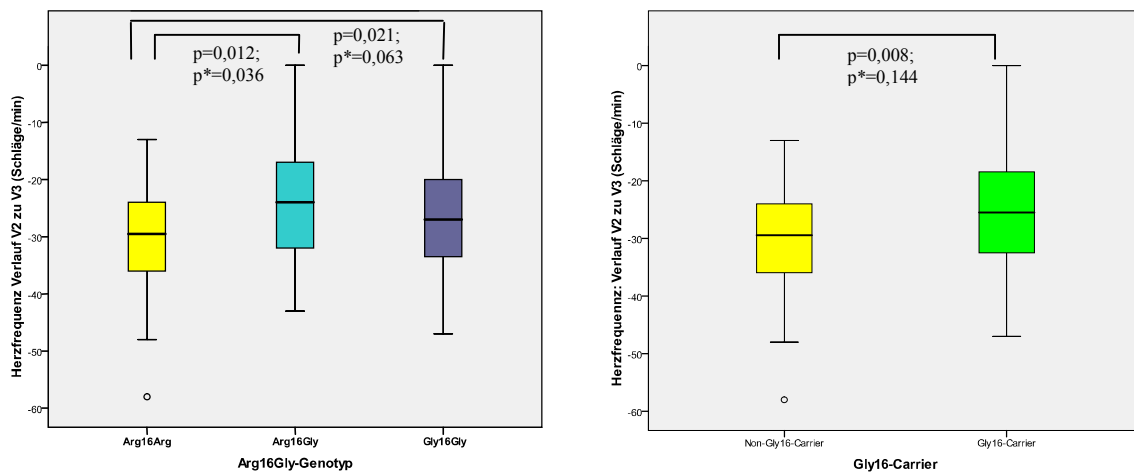


Abbildung 34: Darstellung der Herzfrequenz im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,018$; $p^*=0,324$) bzw. b) vom Gly16-Carrier-Status

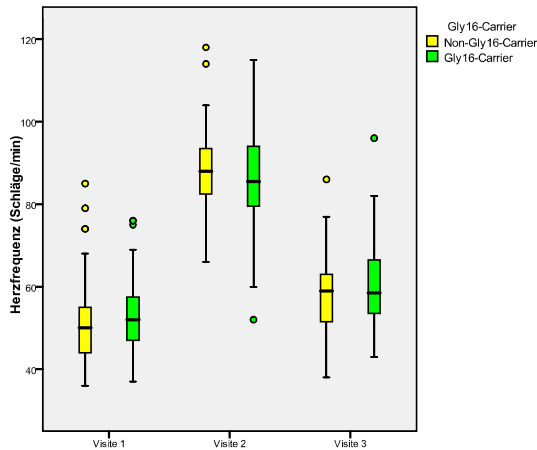


Abbildung 35: Darstellung der Herzfrequenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Gly16-Carrier-Status

Bei weiteren Analysen ergab sich kein zusätzlicher signifikanter Zusammenhang zwischen den genetischen Parametern und der HF der Läufer.

3.3.1.2.1.2 C-Reaktives Protein und N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

CRP

Folgende Tabelle zeigt den Verlauf der CRP-Werte in Abhängigkeit von Arg16Gly-SNP.

Phänotypische Parameter	Visite	Arg16Arg = Non-Gly16-Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16-Carrier	Gly16-Carrier
CRP (mg/dl) (LOD)	V1	0,160 ± 0,138 (n=57)	0,171 ± 0,090 (n=35)	0,146 ± 0,127 (n=44)	0,157 ± 0,112 (n=79)
	V2	0,104 ± 0,072 (n=55)	0,159 ± 0,086 (n=35)	0,129 ± 0,114 (n=44)	0,142 ± 0,103 (n=79)
	V3	1,341 ± 0,911 (n=55)	1,542 ± 0,810 (n=34)	1,344 ± 0,831 (n=44)	1,430 ± 0,773 (n=78)

Tabelle 39: Relevante CRP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP

Auch die Messungen des C-Reaktiven Proteins standen mit dem Arg16Gly-Genotyp in signifikanter Verbindung (s. Tabelle 37). Dieser SNP ergab einen Einfluss ($p=0,01$, $p^*=0,06$) auf die Werte, die in dem direkt nach dem Marathon gewonnenen Blut der Probanden bestimmt wurden ($n=134$). Der paarweise Vergleich zeigte den relevanten Unterschied zwischen den Genotypen Arg16Arg ($n=55$) und Arg16Gly ($n=35$) ($0,104 \pm 0,072$ mg/dl vs. $0,159 \pm 0,086$ mg/dl; $p=p^*=0,003$) bzw. zwischen Gly16Gly ($n=44$) und Arg16Gly ($n=35$) ($0,129 \pm 0,114$ mg/dl vs. $0,159 \pm 0,086$ mg/dl; $p=p^*=0,03$) (s. Abbildung 36). Diese signifikanten Unterschiede wurden durch das positive Untersuchungsergebnis bzgl. des Einflusses des Gly16-Carrier-Status bekräftigt. Dabei wiesen Gly16-Carrier ($n=79$) gegenüber Non-Gly16-Carriern ($n=55$) höhere CRP-Werte bei V2 auf ($0,142 \pm 0,103$ mg/dl vs. $0,104 \pm 0,072$ mg/dl; $p=0,036$; $p^*=0,216$; s. Abbildung 37 a).

Der Einfluss des Gly16-Carrier-Status schlug sich auch signifikant auf die Absenkung der CRP-Werte im Laufe des Wettkampfes nieder. Gly16-Carrier (n=78) zeigten zwischen Ruhe- und Belastungs-CRP eine geringere Abnahme als es bei Probanden der Fall war, die kein Glycin an der 16. AS-Position tragen (n=55) (Abnahme um $0,013 \pm 0,119$ mg/dl vs. um $0,055 \pm 0,128$ mg/dl; $p=0,028$; $p^*=0,504$; s. Abbildung 37 b). Die CRP-Werte im Verlauf sowie die Prüfgrößen sind in Tabelle 37 bzw. Tabelle 39 dargestellt.

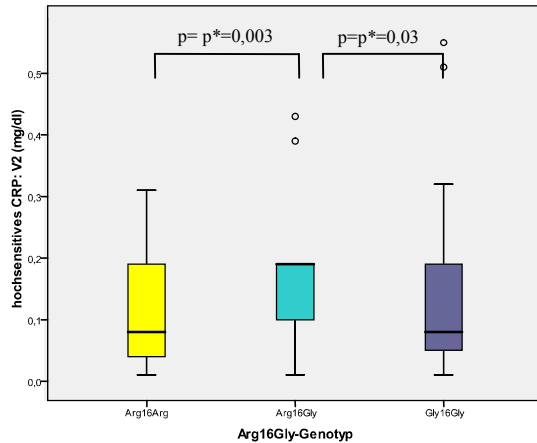


Abbildung 36: Darstellung der CRP-Werte von Visite 2 in Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,01$; $p^*=0,06$)

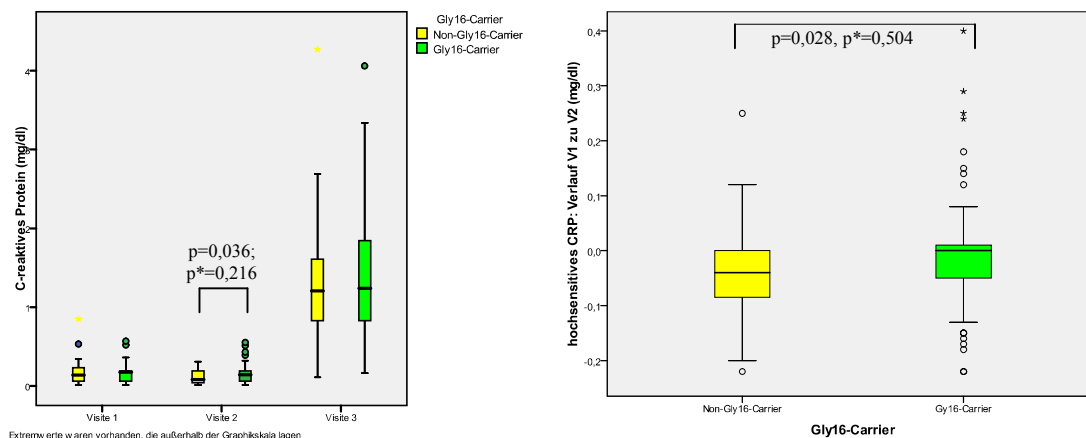


Abbildung 37: Darstellung der CRP-Werte a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Gly16-Carrier-Status

Für die Werte des C-Reaktiven Proteins der Marathoni konnte kein weiterer signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

NT-proBNP

Die NT-proBNP-Werte zeigten bei den absoluten Werten im Quer- wie im Längsschnitt eine Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp und Arg16-Carrier-Status (s. Tabelle 37, Tabelle 40). Die entscheidenden Ergebnisse werden hier beschrieben.

Phänotypische Parameter	Visite	Arg16Arg = Non-Gly16-Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16-Carrier	Arg16-Carrier
NT-proBNP (pg/ml) (LOD)	V1	31,0 [16,0 - 44,0] (n=55)	24,0 [18,0 - 44,0] (n=35)	29,0 [21,5 - 58,5] (n=45)	28,0 [17,8 - 44,0] (n=90)
	V2	112,0 [81,0 - 168,0] (n=55)	104,5 [74,5 - 153,5] (n=34)	168,0 [78,5 - 253,5] (n=45)	110,0 [76,0 - 161,5] (n=89)
	V3	88,0 [63,0 - 144,0] (n=55)	99,0 [63,0 - 167,0] (n=35)	108,0 [70,5 - 172,0] (n=45)	93,5 [63,0 - 148,8] (n=90)

Tabelle 40: Relevante NT-proBNP-Werte im Verlauf im Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP

Die NT-proBNP-Werte aus den Blutabnahmen direkt im Anschluss an den Marathon (n=134) zeigten diese Abhängigkeit mit teilweise hochsignifikantem Ergebnis. Eine Übersicht bietet Tabelle 37: Arg16Gly-Genotyp: p=0,02; p*=0,12; Arg16-Carrier: p=0,007; p*=0,042. Tabelle 40 und Abbildung 38 zeigen dazu die NT-proBNP-Werte im Verlauf der Visiten in Abhängigkeit von dem genannten SNP.

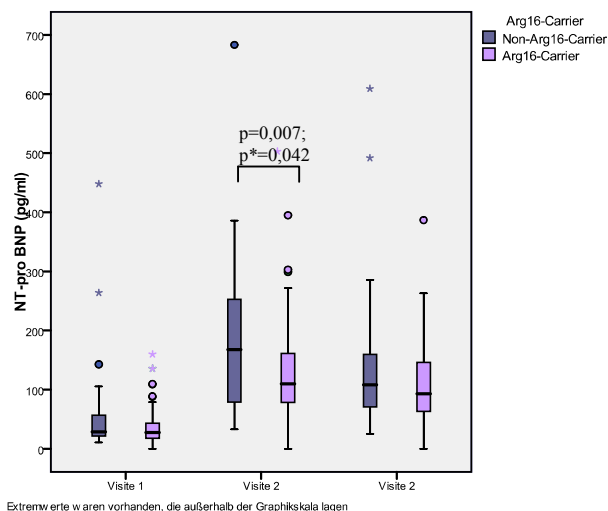


Abbildung 38: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16-Carrier-Status

In der ASP zur 2. Visite (n=134) zeigte sich in der Gegenüberstellung des Gly16Gly- und Arg16Arg-Genotyps (168,0 pg/ml vs. 112,0 pg/ml; p=p*=0,031) bzw. Arg16Gly-Genotyps (168,0 pg/ml vs. 104,5 pg/ml; p=p*=0,01) ein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 39 a). Dieser Unterschied ließ sich auch bei der Analyse des Carrier-Status nachweisen, wobei hier die Arg16-Carrier gegenüber den Non-Arg16-Carriern signifikant niedrigere NT-proBNP-Werte aufwiesen (110,0 pg/ml vs. 168,0 pg/ml; p=0,007; p*=0,042; s. Abbildung 39 b).

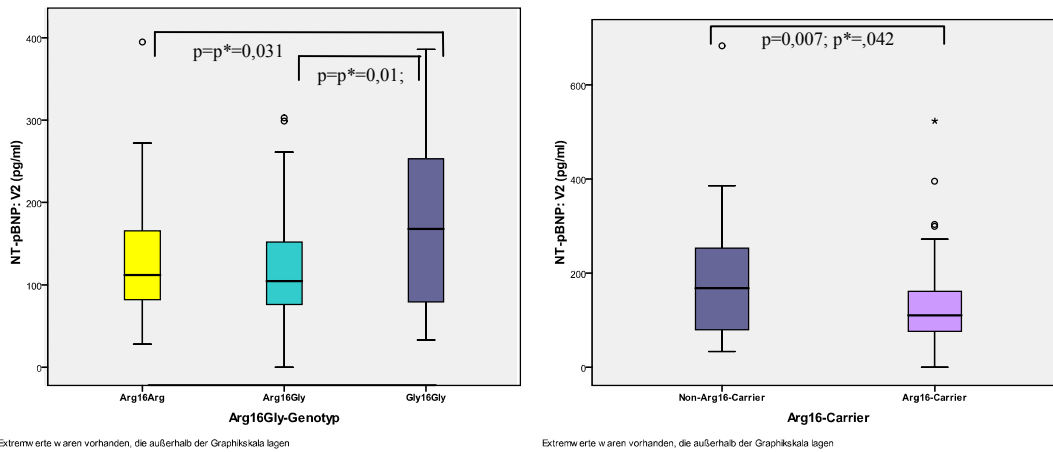


Abbildung 39: Darstellung der NT-proBNP-Werte bei Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,02$; $p^*=0,12$) bzw. b) vom Arg16-Carrier-Status

Ebenfalls standen die Veränderungen zwischen Ruhe- und Belastungs-NT-proBNP-Werten ($n=133$) im Zusammenhang mit dem Arg16Gly-Genotyp ($p=0,017$; $p^*=0,306$) und Arg16-Carrier-Status. Tabelle 37 und Tabelle 40 sollen zur Übersicht beitragen.

Wiederum ergab die ASP, dass der Vergleich des Gly16Gly- ($n=45$) und des Arg16Arg-Genotyps ($n=54$) (Zunahme um 132,0 pg/ml vs. um 90,5 pg/ml; $p=0,019$; $p^*=0,057$) bzw. des Arg16Gly-Genotyps ($n=34$) (Zunahme um 132,0 pg/ml vs. um 74,0 pg/ml; $p=0,014$; $p^*=0,042$) die Signifikanz bedingte (s. Abbildung 40 a). Damit hing auch der signifikante Unterschied zwischen Arg16-Carriern ($n=88$) und Non-Carriern zusammen (Zunahme um 81,0 pg/ml vs. um 132,0 pg/ml; $p=0,006$; $p^*=0,108$; s. Abbildung 40 b). Somit stiegen im Verlauf von V1 zu V2 die NT-proBNP-Werte der Probanden ohne Arg16-Allel stärker als in der Gruppe mit diesem Allel an.

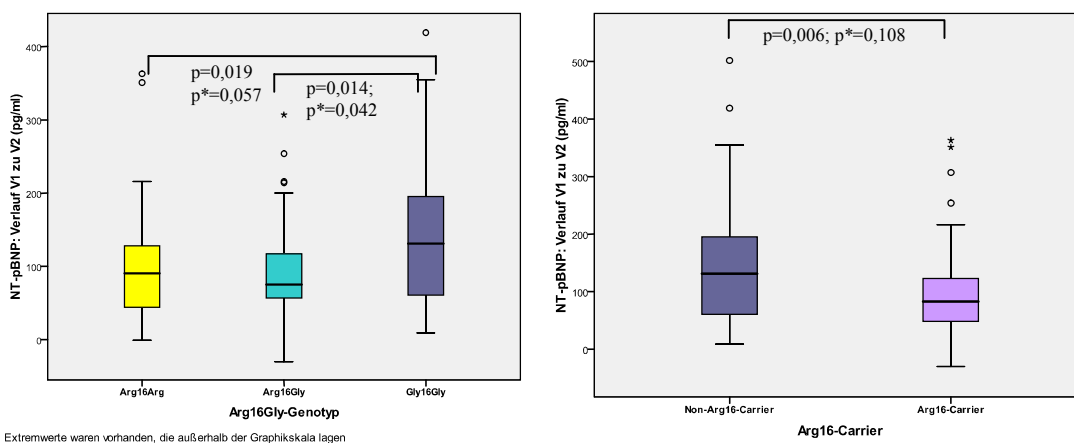


Abbildung 40: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,017$; $p^*=0,306$) bzw. b) vom Arg16-Carrier-Status

So wurde bei Betrachtung der Veränderungen der NT-proBNP-Werte in der Entspannungsphase zwischen dem Marathon und dem nachfolgenden Tag (n=134) folgendes Resultat gefunden.

- Arg16Gly-Genotyp (p=0,004; p*=0,072) ASP: Gly16Gly- (n=45) vs. Arg16Arg-Genotyp (n=55) (Rückgang um 53,0 pg/ml vs. um 17,0 pg/ml; p=0,011; p*=0,033) und Gly16Gly- (n=45) vs. Arg16Gly-Genotyp (n=34) (Rückgang um 53,0 pg/ml vs. um 3,5 pg/ml; p=0,003; p*=0,009);
- Arg16-Carrier-Status: Non-Arg16-Carrier (n=45) vs. Arg16-Carrier (n=89) (Rückgang um 53,0 pg/ml vs. um 15,0 pg/ml; p=0,002; p*=0,036).

Zur Verdeutlichung dieser Ergebnisse seien Tabelle 37 und Tabelle 40 sowie Abbildung 41 a und b heranzuziehen. Das Resultat kann so zusammengefasst werden, dass auch die Abnahme der NT-pro-BNP-Werte nach dem Marathon bei den Probanden ohne Arg16-Allel – bei höheren V2-Werten – stärker als bei den anderen Gruppen ausfiel.

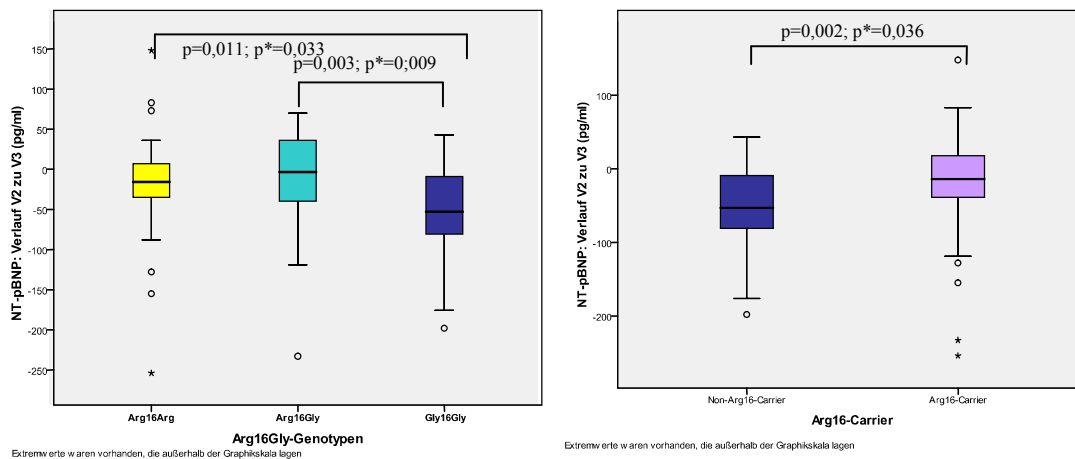


Abbildung 41: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp (p=0,004;p*=0,072) bzw. b) vom Arg16-Carrier-Status

In weiteren Analysen ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Arg16Gly-SNP und dem Anteil der Personen mit pathologischen (altersabhängigen) NT-proBNP-Werten.

Die NT-proBNP-Werte zeigten weiterhin eine etwas schwächer ausgeprägte Beeinflussung durch den Ser49Gly- (s.o.) und ACE-I/D-SNP (s.u.).

3.3.1.2.1.3 Long-QT-Syndrom

Nachfolgende Tabellen geben eine Übersicht über den Verlauf und die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von LQTSs und dem Arg16Gly-SNP.

EKG-Auffälligkeit	Visite	Mermal	Arg16Arg = Non-Gly16-Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16-Carrier	p	p*
LQTS	V3-V1	Keine Änderung	36 (100%)	13 (81,2%)	29 (96,7%)	0,019	0,342
		Entwicklung eines LQTS	0 (0,0%)	3 (18,8%)	1 (3,3%)		
	V3-V1	Keine Änderung	36 (100%)	13 (81,2%)	29 (96,7%)	0,011	0,198
	V3-V1	Entwicklung eines LQTS	0 (0,0%)	3 (18,8%)	1 (3,3%)		
ASP	V3-V1	Keine Änderung	36 (100%)	13 (81,2%)		0,025 ASP	0,075
		Entwicklung eines LQTS	0 (0,0%)	3 (18,8%)			
	V3-V1	Keine Änderung	36 (100%)			<0,001	<0,001
	V3-V1	Entwicklung eines LQTS	0 (0,0%)				
	V3-V1	Keine Änderung		13 (81,2%)		0,008	0,144
	V3-V1	Entwicklung eines LQTS		3 (18,8%)			
	V3-V1	Keine Änderung			29 (96,7%)	< 0,001	< 0,001
	V3-V1	Entwicklung eines LQTS			1 (3,3%)		

Tabelle 41: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von LQTSs und dem Arg16Gly-Genotyp

EKG-Auffälligkeit	Visite	Mermal	Arg16Arg = Non-Gly16-Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16-Carrier	Gesamt
LQTS	V1	Pos.	1 (1,8%)	1 (2,9%)	1 (2,3%)	3 (2,2%)
		Neg.	55 (98,2%)	34 (97,1%)	43 (97,7%)	132 (97,8%)
		Gesamt	56 (100%)	35 (100%)	44 (100%)	135 (100%)
	V2	Pos.	11 (19,6%)	5 (15,6%)	5 (11,9%)	21 (16,2%)
		Neg.	45 (80,4%)	27 (84,4%)	37 (88,1%)	109 (83,8%)
		Gesamt	56 (100%)	32 (100%)	42 (100%)	130 (100%)
	V3	Pos.	3 (7,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)
		Neg.	38 (92,7%)	17 (100%)	32 (100%)	87 (96,7%)
		Gesamt	41 (100%)	17 (100%)	32 (100%)	90 (100%)

Tabelle 42: Darstellung des Auftretens von LQTSs im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp

Für das unterschiedliche Auftreten eines Long-QT-Syndroms in Ruhe und nach Belastung (n=85) konnte eine Beeinflussung durch den Arg16Gly-Genotyp gefunden werden (p=0,019; p*=0,342; s. Tabelle 41). Signifikant häufiger trat ein LQTS bei den Heterozygoten (n=17) im Verlauf auf (p=0,011; p*=0,198; s. Abbildung 42). Unter den Läufern mit dem Arg16Arg-Genotyp, die bei Visite 1 kein LQTS zeigten (n=36), entwickelte kein Proband eine solches LQTS im Verlauf zur Visite 3. Es waren hingegen drei der Testpersonen mit dem Arg16Gly-Genotyp, die bei V1 noch ohne LQTS waren (n=16) (keine Änderung: 36 (100%) vs. 13 (81,2%), Entwicklung eines LQTS: 0 (0,0%) vs. 3 (18,8%); p=0,025; p*=0,075).

Tabelle 41, Tabelle 42 und Abbildung 42 zeigen diesen Aspekt noch einmal unter dem Gesichtspunkt der „Verschlechterung“ vs. „keine Veränderung“. Bei der Untersuchung des Carrier-Status konnte kein direkter Zusammenhang gefunden werden.

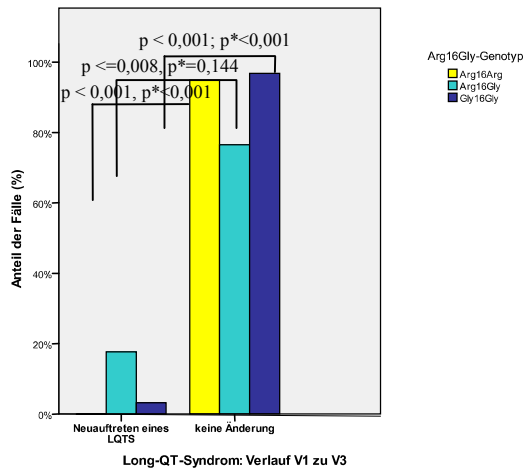


Abbildung 42: Darstellung des Auftretens von LQTSs im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp (p=0,011; p*=0,198)

Für das LQTS wurde bei den übrigen Analysen kein weiterer genetischer Einflussfaktor gefunden.

3.3.1.2.1.4 E/A-Ratio

Tabelle 43 zeigt den Verlauf der E/A-Ratio in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP.

Phänotypische Parameter	Visite	Arg16Arg = Non-Gly16-Carrier	Arg16Gly	Gly16Gly = Non-Arg16-Carrier	Gly16-Carrier
E/A-Ratio	V1	0,162 ± 0,460 (n=55)	1,649 ± 0,437 (n=33)	1,647 ± 0,414 (n=40)	1,648 ± 0,422 (n=73)
	V2	0,907 ± 0,198 (n=55)	1,018 ± 0,254 (n=35)	1,017 ± 0,267 (n=41)	1,017 ± 0,259 (n=76)
	V3	1,489 ± 0,334 (n=56)	1,553 ± 0,419 (n=35)	1,475 ± 0,371 (n=42)	1,510 ± 0,393 (n=77)

Tabelle 43: Relevante Werte der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP

Das Verhältnis der E- zur A-Welle in den echokardiographischen Untersuchungen zeigte einen signifikanten Zusammenhang zum Arg16Gly-Genotyp (p=0,024; p*=0,144; s. Abbildung 43 a) sowie zum Gly16-Carrier-Status (s. Tabelle 37). Studienteilnehmer, die Non-Gly16-Carrier sind (n=55), wiesen – bei ähnlichen Ausgangswerten um ca. 1,6 – im Mittel direkt nach dem Marathon eine niedrigere Ratio auf als Probanden, die mindestens ein solches Allel im Genom tragen (n=76) (0,907 ± 0,198 vs. 1,017 ± 0,259; p=0,007; p*=0,042; s. Tabelle 43, Abbildung 43 b).

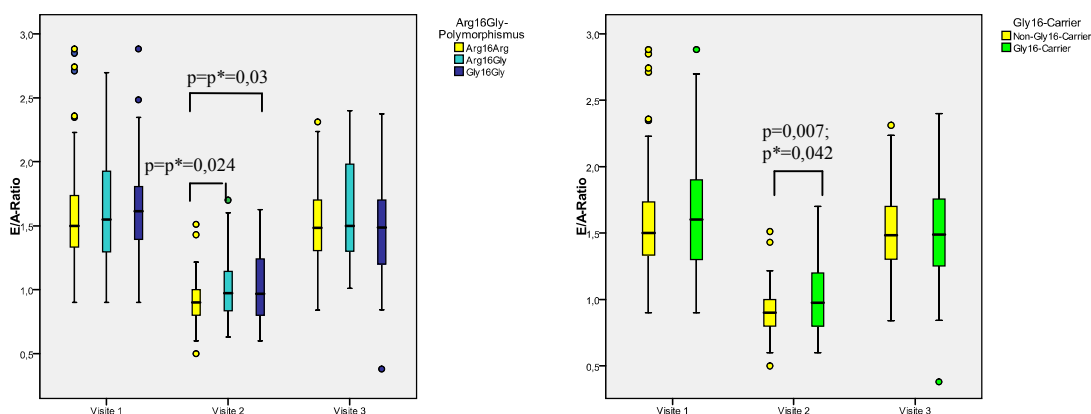


Abbildung 43: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp bzw. b) vom Gly16-Carrier-Status

3.3.1.2.2 Glu27Gln-Polymorphismus

Bzgl. des Glu27Gln-SNP zeigten Echokardiographie und Makrozirkulation folgende Zusammenhänge:

Phänotypische Parameter	Visite	Glu27Glu = Non-Gln27-Carrier	Glu27Gln	Gln27Gln = Non-Glu27-Carrier	Glu27-Carrier	Gln27-Carrier	P	P*
E/A-Ratio	V2-V1	-0,49 ± 0,24 (↓)				-0,70 ± 0,46 (↓)	0,004	0,072
Total EF (%)	V1	63,59 ± 6,37				57,64 ± 7,62	0,016	0,096
True EF (%)	V2			25,52 ± 5,74	29,79 ± 7,77		0,044	0,264
AIx	V2-V1	-13,875 ± 8,947 (↓)				-5,700 ± 8,704 (↓)	0,02	0,36
	V3-V2	11,563 ± 4,288 (↑)	2,448 ± 13,879 (↑)	1,703 ± 7,633 (↑)			0,018	0,324
ASP	V3-V2	11,563 ± 4,288 (↑)		1,703 ± 7,633 (↑)			0,001 ASP	0,003
	V3-V2	11,563 ± 4,288 (↑)				2,009 ± 10,483 (↑)	0,006	0,108
	V3-V2			1,703 ± 7,633 (↑)	5,486 ± 12,267 (↑)		0,044	0,792
zentraler Druck (mmHg)	V3-V1	6,05 ± 7,45 (↑)				3,88 ± 14,49 (↓)	0,031	0,558

Tabelle 44: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Glu27Gln-SNP

3.3.1.2.2.1 E/A-Ratio

Nachfolgende Tabelle zeigt den Verlauf der E/A-Ratio in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status.

Phänotypische Parameter	Visite	Glu27Glu = Non-Gln27-Carrier	Gln27-Carrier
E/A-Ratio	V1	1,47 ± 0,30 (n=19)	1,66 ± 0,45 (n=109)
	V2	0,98 ± 0,28 (n=19)	0,97 ± 0,24 (n=112)
	V3	1,50 ± 0,37 (n=19)	1,50 ± 0,39 (n=114)

Tabelle 45: Relevante Werte der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status

Nach den statistischen Auswertungen ergab sich ein signifikanter Einfluss des Gln27-Carrier-Status auf den Verlauf der E/A-Ratio zwischen Ruhe- und Belastungssituation. Tabelle 44, Tabelle 45 sowie Abbildung 44 a und b sollen den Zusammenhang verdeutlichen. Non-Gln27-Carrier (n=19) zeigten gegenüber den Gln27-Carriern (n=105) eine weniger starke Abnahme der Ratio während des Marathons (Abnahme um 0,49 ± 0,24 vs. um 0,70 ± 0,46; p=0,004; p*=0,072).

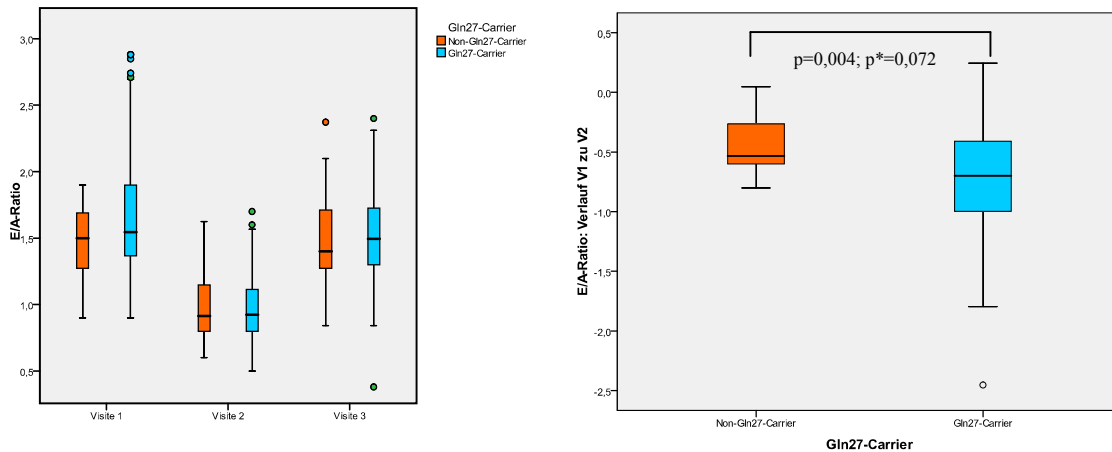


Abbildung 44: Darstellung der E/A-Ratio a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status

Die E/A-Ratio zeigte sich des Weiteren vom Ser49Gly-, Arg16Gly- (s.o.), Arg19Cys- und ACE-I/D-SNP (s.u.) beeinflusst.

3.3.1.2.2.2 Total Ejection Fraction und True Ejection Fraction

Tabelle 46 zeigt den Verlauf der EFs des Vorhofs in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP.

Phänotypische Parameter	Visite	Glu27Glu = NonGln27-Carrier	Gln27Gln = Non-Glu27-Carrier	Glu27-Carrier	Gln27-Carrier
Total EF (%)	V1	63,59 ± 6,37 (n=11)			57,64 ± 7,62 (n=78)
	V2	61,25 ± 8,21 (n=11)			58,75 ± 8,53 (n=79)
	V3	61,25 ± 4,91 (n=7)			57,82 ± 8,61 (n=68)
True EF (%)	V1		27,85 ± 9,03 (n=43)	28,45 ± 8,17 (n=46)	
	V2		25,52 ± 5,74 (n=19)	29,79 ± 7,77 (n=31)	
	V3		25,10 ± 7,38 (n=35)	24,89 ± 7,18 (n=40)	

Tabelle 46: Relevante Werte der Total und True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP

Total EF

Gln27-Carrier (n=78) zeigten im Zuge der Vorhofvolumetrie der ersten Visite (n=89) eine niedrigere totale EF im Unterschied zu den Probanden, die Non-Gln27-Carrier sind (n=11) ($57,64 \pm 7,62\%$ vs. $63,59 \pm 6,37\%$; $p=0,016$; $p^*=0,096$; s. Tabelle 44.; Tabelle 46, Abbildung 45).

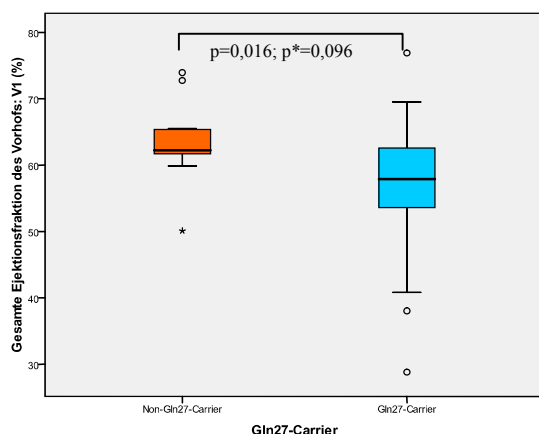


Abbildung 45: Darstellung der Total EF bei Visite 1 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status

Nicht nur für den Glu27Gln-, sondern auch den für den ACE-I/D-SNP (s.u.) konnte in den weiteren Analysen ein signifikanter Einfluss auf die atriale EF entdeckt werden.

True EF

Der Glu27-Carrier-Status (n=50) zeigte einen Einfluss auf die aktive Vorhof-EF nach einer Extrembelastung (s. Tabelle 44). Bei den Glu27-Carriern (n=31) war eine höhere mittlere True EF als bei den Non-Glu27-Carriern (n=19) messbar ($29,79 \pm 7,77\%$ vs. $25,52 \pm 5,74\%$; $p=0,044$; $p^*=0,264$; s. Tabelle 46, Abbildung 46).

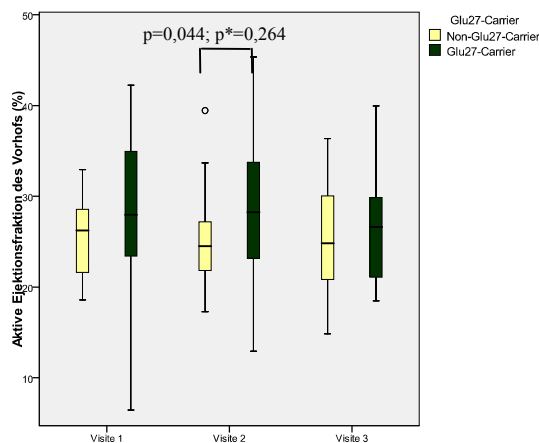


Abbildung 46: Darstellung der True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27-Carrier-Status

Bei den übrigen Analysen ergab sich ein Einfluss des Arg19Cys-SNP (s.u.) auf die True EF im Querschnitt sowie im zeitlichen Verlauf.

3.3.1.2.2.3 Augmentationsindex

Die Werte des AIx im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP sind in Tabelle 47 dargestellt.

Phänotypische Parameter	Visite	Glu27Glu = Non-Glu27-Carrier	Glu27Gln	Gln27Gln = Non-Glu27-Carrier	Glu27-Carrier	Gln27-Carrier
AIx	V1	10,091 ± 14,198 (n=11)	3,971 ± 11,612 (n=34)	6,485 ± 10,268 (n=44)	5,467 ± 12,411 (n=45)	5,388 ± 10,874 (n=78)
	V2	-5,438 ± 9,504 (n=8)	-0,667 ± 8,282 (n=18)	0,515 ± 10,517 (n=23)	-2,135 ± 8,773 (n=26)	-0,004 ± 9,504 (n=41)
	V3	7,200 ± 10,505 (n=10)	1,745 ± 9,404 (n=17)	2,280 ± 10,654 (n=25)	3,765 ± 9,991 (n=27)	2,064 ± 10,051 (n=42)

Tabelle 47: Relevante Werte des AIx im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP

Bei Untersuchung des Augmentationsindex (Median und IQR: Visite 1: 5,0 [-1,0 - 11,0]; Visite 2: 0,5 [-10,0 - 6,5]; Visite 3: 4,5 [-2,8 - 9,4]) auf die Abhängigkeit von genetischen Parametern zeigten sich verschiedene signifikante Ergebnisse. Tabelle 44, Tabelle 47 und Abbildung 47 a zeigen den Verlauf. Folgendes ist hervorzuheben: Der Abfall des AIx während des Marathons schien vom Gln27-Carrier-Status (n=48) abhängig. Der AIx der Gln27-Carrier (n=40) nahm von V1 zu V2 weniger stark

ab als der Index der Non-Gln27-Carrier (n=8) (Abnahme um $5,700 \pm 8,704$ vs. um $13,875 \pm 8,947$; $p=0,02$; $p^*=0,36$; s. Abbildung 47 b)

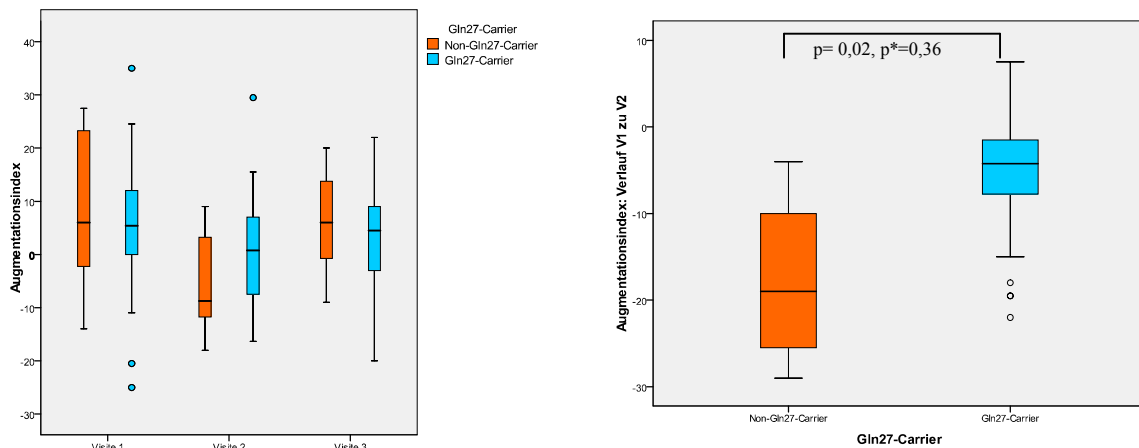


Abbildung 47: Darstellung des AIx a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status

Der allgemeine mittlere Anstieg des AIx um $3,635 \pm 10,332$ zwischen dem Marathon und dem folgenden Tag präsentierte eine Assoziation mit dem Glu27Gln-Genotyp (n=47; $p=0,018$; $p^*=0,324$), die sich in der ASP als stark signifikanter Unterschied zwischen den zwei homozygoten Genotypen herausstellte (Glu27-Homozygote (n=8) vs. Gln27-Homozygoten (n=23): Zunahme um $11,563 \pm 4,288$ vs. um $1,703 \pm 7,633$; $p=0,001$; $p^*=0,003$; s. Abbildung 48 a). Dieser Zusammenhang fand sich auch beim Gln27-Carrier-Status (Gln27-Carrier (n=39) vs. Non-Gln27-Carrier (n=8): Zunahme um $2,009 \pm 10,483$ vs. um $11,563 \pm 4,288$; $p=0,006$; $p^*=0,108$; s. Abbildung 48 b) und Glu27-Carrier-Status (Glu27-Carrier (n=24) vs. Non-Glu27-Carrier (n=23): Zunahme um $5,486 \pm 12,267$ vs. um $1,703 \pm 7,633$; $p=0,044$; $p^*=0,792$; s. Abbildung 49). Aufgrund des deutlich niedrigeren p -Werts bei den Analysen des Gln27-Carrier-Status wird auch in der Diskussion das Augenmerk vermehrt auf diesen gelegt.

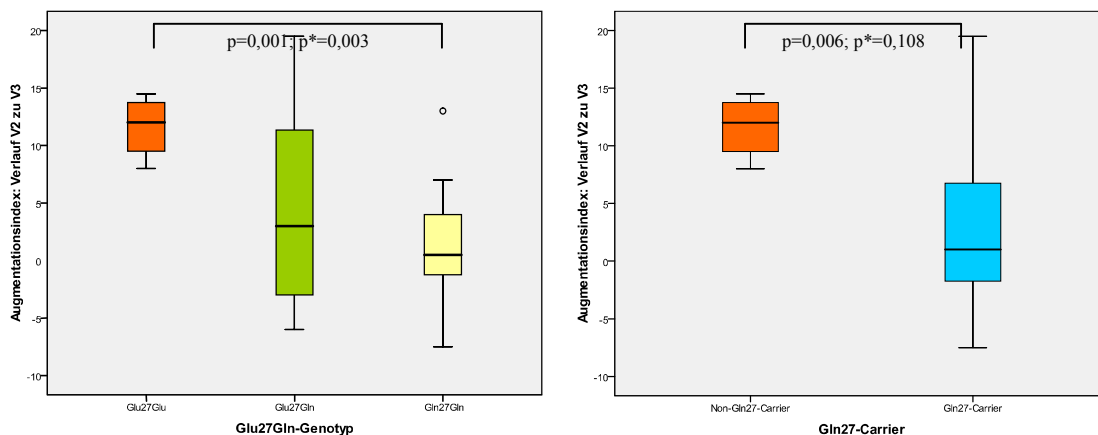


Abbildung 48: Darstellung des AIx im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom Glu27Gln-Genotyp ($p=0,018$; $p^*=0,324$) bzw. b) vom Gln27-Carrier-Status ($p=0,006$; $p^*=0,108$)

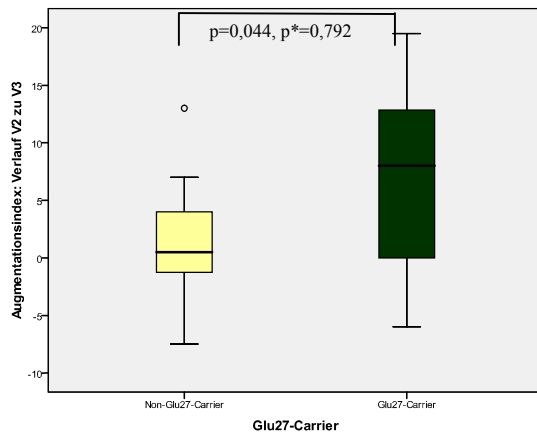


Abbildung 49: Darstellung des AIx im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Glu27-Carrier-Status

Bei weiteren Analysen zeigte sich außerdem der Ser49Gly-SNP (s.o.) als Einflussgröße auf den AIx.

3.3.1.2.2.4 Zentraler Druck

Tabelle 48 zeigt den Verlauf des zentralen BP in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status.

Phänotypische Parameter	Visite	Glu27Glu =Non-Gln27-Carrier	Gln27-Carrier
zentraler Blutdruck (mmHg)	V1	108,68 ± 9,42 (n=11)	111,36 ± 10,73 (n=78)
	V2	109,25 ± 11,68 (n=8)	107,00 ± 10,13 (n=41)
	V3	115,05 ± 12,97 (n=10)	108,82 ± 12,18 (n=42)

Tabelle 48: Relevante Werte des zentralen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP

Beim Vergleich von Ausgangs- und Erholungswerten des zentralen BP ergab sich ein signifikanter Einfluss des Gln27-Carrier-Status (n=51) (s. Tabelle 44). Bei den Gln27-Carriern (n=41) wurde im Vergleich zu V1 ein niedrigerer Druck bei V3 gemessen. Non-Gln27-Carrier (n=10) hingegen wiesen zu diesem Zeitpunkt von V3 einem höheren Druck als bei der Eingangsuntersuchung auf (Abnahme um $3,88 \pm 14,49$ mmHg vs. Zunahme um $6,05 \pm 7,45$ mmHg; $p=0,031$; $p^*=0,558$; s. Tabelle 48).

Abbildung 50 a und b zeigen den beschriebenen Zusammenhang. Der allgemeine Druckverlauf in diesem Intervall bestand in einem Anstieg um $1,93 \pm 13,92$ mmHg (s. Tabelle 28).

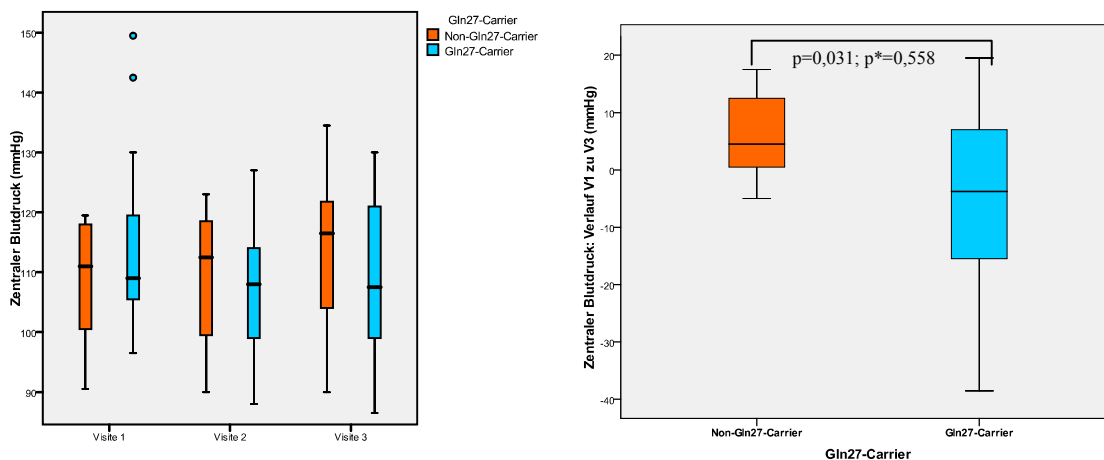


Abbildung 50: Darstellung des zentralen Blutdrucks a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status

Die Druckwerte schienen zudem vom Arg389Gly- (s.o.) und I/D-SNP (s.u.) signifikant beeinflusst.

3.3.1.2.3 Arg19Cys-Polymorphismus

Bzgl. des Arg19Cys-SNP ergaben die echokardiographischen Messungen folgende Zusammenhänge:

Phänotypische Parameter	Visite	Arg19Arg = Non-Cys19-Carrier	Arg19Cys	Cys19Cys = Non-Arg19-Carrier	Arg19-Carrier	Cys19-Carrier	p	p*
E/A-Ratio	V2-V1	-0,461 ± 0,241 (↓)				-0,703 ± 0,454 (↓)	0,002	0,036
E/E'-Ratio	V1			8,41 ± 1,74	7,67 ± 1,79		0,026	0,156
	V3			8,84 ± 1,91	8,14 ± 1,59		0,028	0,168
Total EF (%)	V1	63,67 ± 7,09	56,63 ± 7,87	59,79 ± 6,68			0,018	0,108
	ASP	V1	63,67 ± 7,09	56,63 ± 7,87			0,015 ASP	0,015
	V1	63,67 ± 7,09				57,78 ± 7,58	0,029	0,174
True EF (%)	V2	32,56 ± 4,96	28,65 ± 8,30	24,70 ± 4,47			0,042	0,252
	ASP	V2	32,56 ± 4,96	24,70 ± 4,47			0,001 ASP	0,001
	V2			24,70 ± 4,47	29,52 ± 7,79		0,009	0,054
	V3	31,33 ± 8,33				24,47 ± 7,02	0,041	0,246
	V3-V1	6,50 ± 10,69 (↑)				-3,52 ± 10,20 (↓)	0,038	0,684

Tabelle 49: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Arg19Cys-SNP

3.3.1.2.3.1 E/A-Ratio und E/E'-Ratio

Phänotypische Parameter	Visite	Arg19Arg = Non-Cys19-Carrier	Cys19Cys = Non-Arg19-Carrier	Arg19-Carrier	Cys19-Carrier
E/A-Ratio	V1	1,461 ± 0,317 (n=17)			1,662 ± 0,427 (n=111)
	V2	1,000 ± 0,292 (n=17)			0,967 ± 0,234 (n=114)
	V3	1,492 ± 0,393 (n=17)			1,502 ± 0,366 (n=116)
E/E'-Ratio	V1		8,41 ± 1,74 (n=45)	7,67 ± 1,79 (n=81)	
	V2		8,85 ± 2,14 (n=48)	8,52 ± 3,92 (n=85)	
	V3		8,84 ± 1,91 (n=43)	8,14 ± 1,59 (n=82)	

Tabelle 50: Relevante Werte der E/A- und E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg19Cys-SNP

E/A-Ratio

Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Status des Cys19-Allels und dem Verlauf der E/A-Ratio zwischen Visite 1 und 2 (s. Tabelle 49). Athleten mit mindestens einem solchen Allel im Genom (n=111) zeigten gegenüber den Non-Cys19-Carriern (n=17) eine stärkere Abnahme vom V1-Wert (Abnahme um $0,703 \pm 0,454$ vs. um $0,461 \pm 0,241$; $p=0,002$; $p^*=0,036$; s. Tabelle 50, Abbildung 51 a und b).

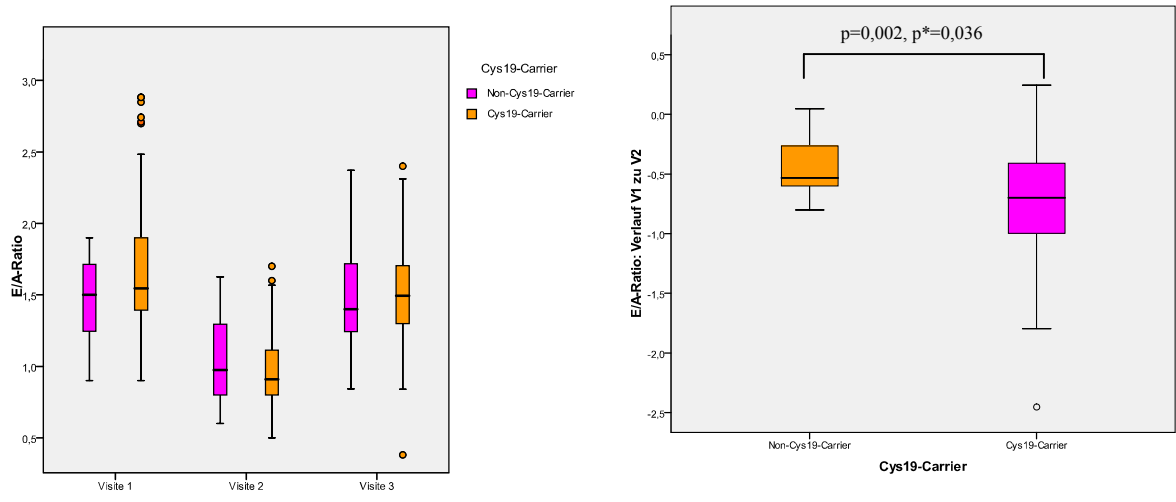


Abbildung 51: Darstellung der E/A-Ratio a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Cys19-Carrier-Status

Das Verhältnis von E- und A-Welle zeigte außerdem einen Zusammenhang zum Ser49Gly-, Arg16Gly-, Glu27Gln- (s.o.) und ACE-I/D-SNP (s.u.).

E/E'-Ratio

Der Arg19-Carrier-Status zeigte hier ebenfalls seinen Einfluss auf das Verhältnis von E- zu E'-Welle bei den Messungen der ersten (n=126) sowie der dritten Visite (n=125) (s. Tabelle 49). Arg19-Carrier hatten gegenüber den Non-Arg19-Carrier-Athleten niedrigere Werte in Ruhe ($7,67 \pm 1,79$ (n=81) vs. $8,41 \pm 1,74$ (n=45); $p=0,026$; $p^*=0,156$) und nach Erholung ($8,14 \pm 1,59$ (n=82) vs. $8,84 \pm 1,91$ (n=43); $p=0,028$; $p^*=0,168$) (s. Tabelle 50). Abbildung 52 dient der Verdeutlichung dieses Zusammenhangs.

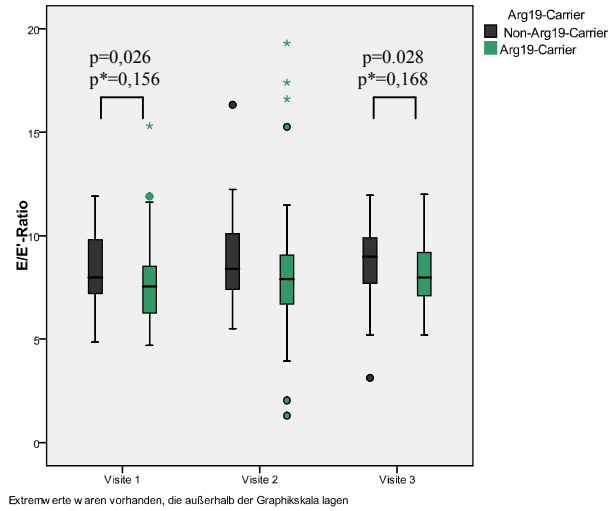


Abbildung 52: Darstellung der E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg19-Carrier-Status

Die E/E'-Ratio zu den drei Untersuchungszeitpunkten als auch im zeitlichen Verlauf zeigte sich in weiteren Analysen signifikant vom Ser49Gly- (s.o.) und ACE-I/D-Polymorphismus (s.u.) beeinflusst.

3.3.1.2.3.2 True Ejection Fraction

Tabelle 51 fasst die True EF in Abhängigkeit vom Arg19Cys-SNP zusammen.

Phänotypische Parameter	Visite	Arg19Arg = Non-Cys19-Carrier	Arg19Cys	Cys19Cys = Non-Arg19-Carrier	Arg19-Carrier	Cys19-Carrier
True EF (%)	V1	24,83 ± 6,07 (n=5)	28,26 ± 8,70 (n=51)	27,51 ± 8,74 (n=29)	28,47 ± 8,52 (n=60)	27,99 ± 8,49 (n=69)
	V2	32,56 ± 4,96 (n=8)	28,65 ± 8,30 (n=28)	24,70 ± 4,47 (n=14)	29,52 ± 7,79 (n=36)	27,34 ± 7,43 (n=42)
	V3	31,33 ± 8,33 (n=5)	24,25 ± 6,12 (n=47)	25,13 ± 8,62 (n=23)	24,93 ± 6,61 (n=52)	24,47 ± 7,02 (n=69)

Tabelle 51: Relevante Werte der True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg19Cys-SNP

True EF

Bei der Analyse der aktiven EF des Vorhofs nach der Extremlastung erwies sich der Arg19Cys-SNP als Einflussfaktor ($p=0,042$; $p^*=0,252$; s. Tabelle 49). In der ASP dazu ergab sich der Unterschied zwischen dem Arg19Arg- ($n=8$) und dem Cys19Cys-Genotyp ($n=14$) als stark signifikant ($32,56 \pm 4,96\%$ vs. $24,70 \pm 4,47\%$; $p=p^*=0,001$; s. Tabelle 51, Abbildung 53 a).

Bei Betrachtung des Carrier-Status und dessen Einfluss auf die atrialen EF-Werte bei V2 ($n=50$) konnte Folgendes gefunden werden. Arg19-Carrier ($n=36$) hatten eine fast 5% höhere mittlere True EF nach dem Marathon als Probanden ohne Arg19-Allel ($n=14$) ($29,52 \pm 7,79\%$ vs. $24,70 \pm 4,47\%$; $p=0,009$; $p^*=0,054$; s. Abbildung 53 b).

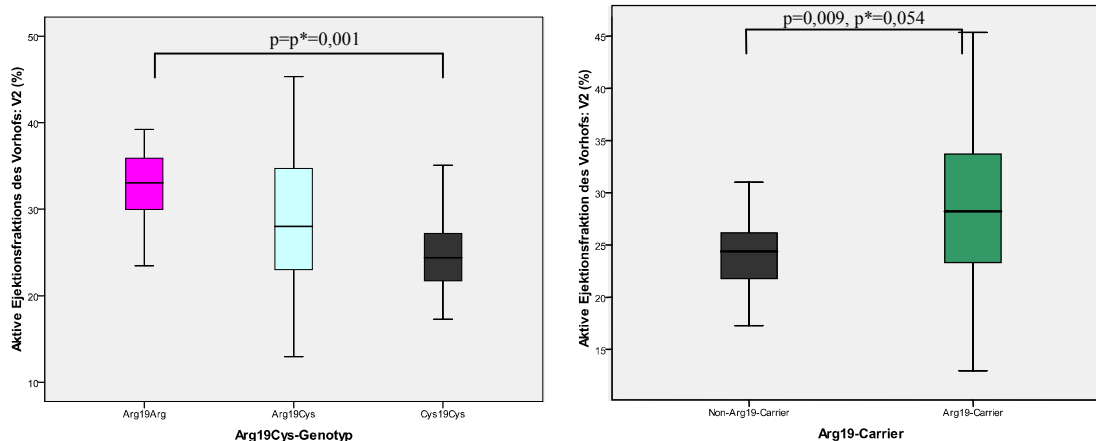


Abbildung 53: Darstellung der True EF bei Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Arg19Cys-Genotyp ($p=0,042$; $p^*=0,252$) bzw. b) vom Arg19-Carrier-Status

Bei den echokardiographischen Messungen am Tag nach dem Marathon ($n=75$) fiel der Cys19-Carrier-Status als Einflussfaktor genauso auf, wie bei Betrachtung dieser Messungen im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ($n=74$) (s. Tabelle 49). Non-Cys19-Carrier-Testpersonen ($n=5$) hatten am Tag nach der Extremlastung eine höhere durchschnittliche True EF als Cys19-Carrier ($n=69$) ($31,33 \pm 8,33\%$ vs. $24,47 \pm 7,02\%$; $p=0,041$; $p^*=0,246$; s. Tabelle 51, Abbildung 54 a). Dabei war

vom jeweiligen V1-Wert eine Zunahme um $6,50 \pm 10,69\%$ ($n=5$) vs. einer mittleren Abnahme um $3,52 \pm 10,20\%$ ($n=69$) ($p=0,038$; $p^*=0,684$; s. Abbildung 54 a bzw. b) zu verzeichnen. Abbildung 55 stellt eine Übersicht dar.

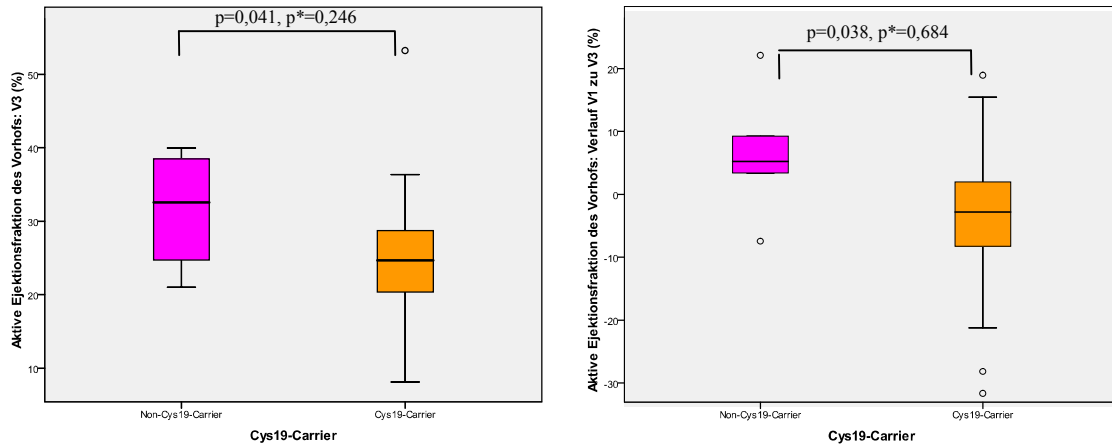


Abbildung 54: Darstellung der True EF a) bei Visite 3 bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Cys19-Carrier-Status

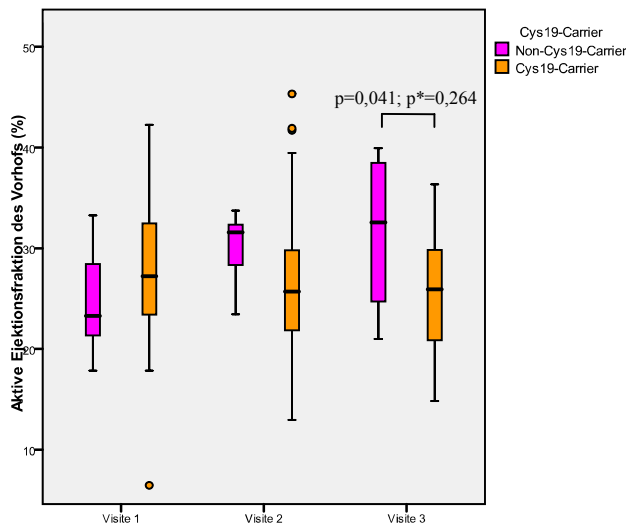


Abbildung 55: Darstellung der True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Cys19-Carrier-Status

Bei den übrigen Analysen ergab sich ein Einfluss des Glu27Gln-Polymorphismus (s.o.) auf die True EF im Querschnitt sowie im zeitlichen Verlauf.

3.3.1.3 Angiotensin-Converting-Enzyme

3.3.1.3.1 ACE-I/D-Polymorphismus

Diese Zusammenhänge ergaben sich für Kreislauf, Labor, Echokardiographie und Makrozirkulation:

Phänotypische Parameter	Visite	II = Non-D-Carrier	ID	DD = Non-I-Carrier	I-Carrier	D-Carrier	P	P*
systol. Blutdruck (mmHg)	V3			121,36 ± 13,07	127,17 ± 11,56		0,017	0,102
	V3-V2			2,42 ± 10,54 (↑)	8,48 ± 12,88 (↑)		0,021	0,378
NT-proBNP (pg/ml) (LOD)	V3	71,0 [51,0 - 126,0]				107,0 [73,8 - 156,3]	0,021	0,126
	V3-V2	-34,0 (↓) [11,0 - 77,0]				-17,0 (↓) [-57,0 - +18,5]	0,038	0,684
ASP	V3-V1	41,5 (↑) [21,0 - 72,0]	66,0 (↑) [40,0 - 110,0]	71,0 (↑) [44,0 - 109,0]			0,019	0,342
		41,5 (↑) [21,0 - 72,0]	66,0 (↑) [40,0 - 110,0]				0,011 ASP	0,033
		41,5 (↑) [21,0 - 72,0]		71,0 (↑) [44,0 - 109,0]			0,015 ASP	0,045
		41,5 (↑) [21,0 - 72,0]				67,0 (↑) [43,5 - 109,3]	0,005	0,09
NT-proBNP (pg/ml)(LOD): Kategorie nach Quartilen								
	V3						0,025	0,15
ASP: Quartile 3: 99,0 - 147,9				41% (n=16)	17% (n=16)		0,012 ASP	0,012
EKG-Auffälligkeiten: s. Tabelle 56, Tabelle 57								
E/A-Ratio	V3	1,36 ± 0,32	1,53 ± 0,37	1,57 ± 0,38			0,038	0,228
ASP	V3	1,36 ± 0,32		1,57 ± 0,38			0,014 ASP	0,014
ASP	V3	1,36 ± 0,32	1,53 ± 0,37				0,03 ASP	0,03
	V3	1,36 ± 0,32				1,55 ± 0,38	0,011	0,066
	V3-V1	-0,27 ± 0,41 (↓)				-0,07 ± 0,41 (↓)	0,015	0,27
	V3-V2	0,41 ± 0,34 (↑)				0,56 ± 0,39 (↑)	0,046	0,828
E/E'-Ratio	V3	7,684 ± 1,489	8,678 ± 1,748	8,463 ± 1,687			0,029	0,174
ASP	V3	7,684 ± 1,489	8,678 ± 1,748				0,009 ASP	0,009
	V3	7,684 ± 1,489				8,594 ± 1,718	0,01	0,06
	V3-V1	-0,172 ± 1,817 (↓)	0,644 ± 1,582 (↑)	0,814 ± 1,348 (↑)			0,035	0,63
ASP	V3-V1	-0,172 ± 1,817 (↓)	0,644 ± 1,582 (↑)				0,039 ASP	0,117
ASP	V3-V1	-0,172 ± 1,817 (↓)		0,814 ± 1,348 (↑)			0,016 ASP	0,048
	V3-V1	-0,172 ± 1,817 (↓)				0,712 ± 1,488 (↑)	0,011	0,198
Total EF (%)	V1	55,86 ± 7,14	58,06 ± 8,14	62,23 ± 6,16			0,015	0,09
ASP	V1	55,86 ± 7,14		62,23 ± 6,16			0,002 ASP	0,002
ASP	V1		58,06 ± 8,14	62,23 ± 6,16			0,044 ASP	0,044
	V1			62,23 ± 6,16	57,19 ± 7,78		0,008	0,048
	V1	55,86 ± 7,14				59,47 ± 7,74	0,041	0,246
zentraler Blutdruck (mmHg)	V3-V2			9,500 ± 11,344 (↑)	0,510 ± 13,522(↑)		0,026	0,468

Tabelle 52: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem ACE-I/D-SNP

3.3.1.3.1.1 Systolischer Blutdruck

Tabelle 53 gibt eine Übersicht über den Verlauf der BP-Werte in Abhängigkeit vom I-Carrier-Status.

Phänotypische Parameter	Visite	DD =Non-I-Carrier	I-Carrier
systol. Blutdruck (mmHg)	V1	124,87 ± 10,85 (n=39)	126,00 ± 12,79 (n=95)
	V2	118,95 ± 11,22 (n=38)	118,51 ± 13,22 (n=94)
	V3	121,36 ± 13,07 (n=33)	127,17 ± 11,56 (n=83)

Tabelle 53: Relevante Werte des systolischen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP

Eine Assoziation zum ACE-I-Carrier-Status zeigte sowohl der Verlauf des systolischen BP von der Belastung zur Erholung (n=114) als auch die Messungen bei Visite 3 selbst (n=116) (s. Tabelle 52). Aus Abbildung 56 a und b) ergibt sich, dass der systolische BP bei ACE-I-Cariern (n=81) in der Regenerationsphase gegenüber den Non-ACE-I-Cariern (n=33) stärker zunimmt (Zunahme um $8,48 \pm 12,88$ mmHg vs. um $2,42 \pm 10,54$ mmHg; $p=0,021$; $p^*=0,378$). Entsprechend wurden bei vergleichbaren Ausgangswerten bei Visite 2 (s. Tabelle 53) höhere Spitzendrücke bei V3 gemessen ($127,17 \pm 11,56$ mmHg (n=83) vs. $121,36 \pm 13,07$ mmHg (n=33); $p=0,017$; $p^*=0,102$).

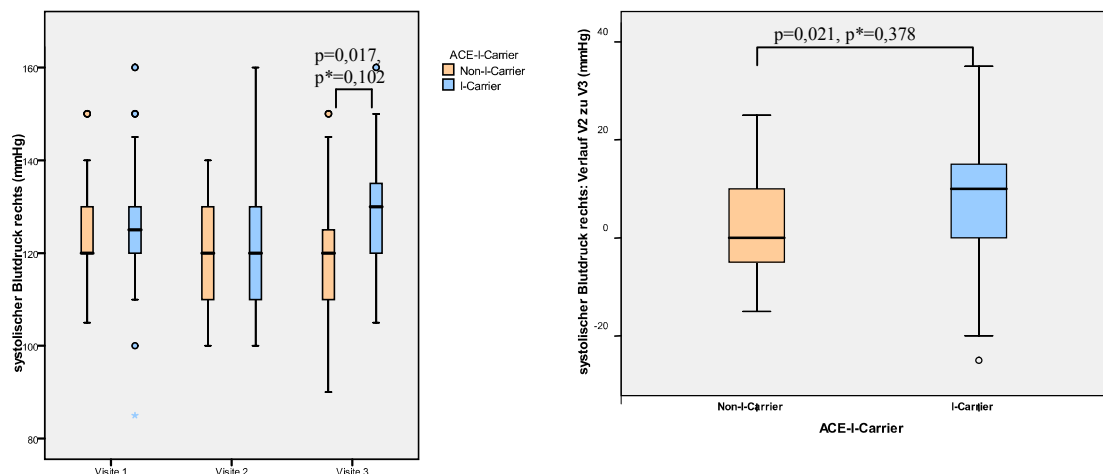


Abbildung 56: Darstellung des systolischen Blutdrucks a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status

Bei den Analysen der systolischen BP-Werte wurde keine weitere signifikante Assoziation gefunden.

3.3.1.3.1.2 N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

Die NT-proBNP-Werte sind in deren Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP aufgezeigt.

Phänotypische Parameter	Visite	II = Non-D-Carrier	ID	DD = Non-I-Carrier	D-Carrier
NT-proBNP (pg/ml) (LOD)	V1	32,0 [18,0 - 49,5] (n=34)	25,0 [12,3 - 40,5] (n=60)	27,0 [18,0 - 49,0] (n=39)	25,0 [18,0 - 44,0] (n=99)
	V2	122,0 [76,0 - 228,0] (n=35)	119,0 [76,0 - 190,0] (n=59)	113,0 [87,0 - 179,5] (n=38)	117,0 [79,5 - 187,5] (n=97)
	V3	71,0 [51,0 - 126,0] (n=35)	97,0 [73,0 - 155,0] (n=59)	115,0 [75,0 - 167,0] (n=39)	107,0 [73,8 - 156,3] (n=98)

Tabelle 54: Relevante NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP

Eine statistisch signifikante Verbindung der NT-proBNP-Werte mit dem ACE-I/D-Genotyp ($p=0,019$; $p^*=0,342$) bzw. ACE-D-Carrier-Status zeigte die Untersuchung des Längsschnittes zwischen erster und letzter Visite ($n=132$). Das D-Allel zeigte auch bei V3 selbst einen signifikanten Einfluss. Das Vorhandensein eines Deletions-Allels beeinflusste ebenso signifikant die Veränderungen zwischen Marathon und Erholung ($n=132$; $p=0,038$; $p^*=0,684$). Tabelle 52, Tabelle 54 und Abbildung 57 zeigen diese Zusammenhänge in der Übersicht.

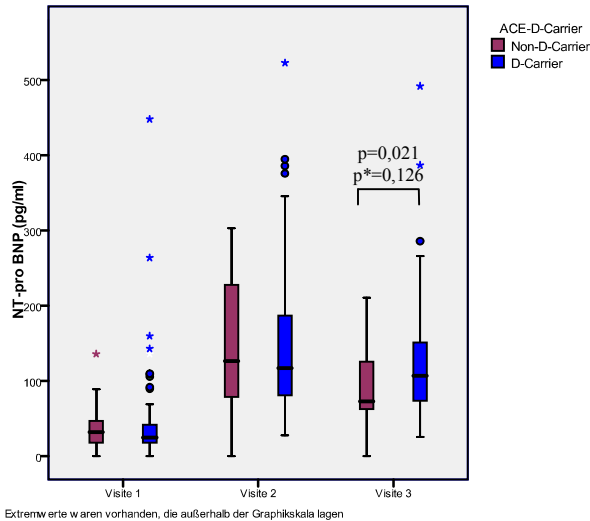


Abbildung 57: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status.

In der ASP für die Längsschnitt-Untersuchung zwischen Visite 1 und 3 zeigte sich folgendes signifikantes Resultat, welches mit dem Ergebnis konform läuft, dass auch der D-Carrier-Status beeinflussend wirkt (s. Tabelle 52): II- ($n=34$) vs. ID-Genotyp ($n=60$) (Zunahme um 41,5 pg/ml vs. um 66,0 pg/ml; $p=0,011$; $p^*=0,033$) sowie der II- ($n=34$) vs. DD-Genotyp ($n=78$) (Zunahme um 41,5 pg/ml vs. um 71,0 pg/ml; $p=0,015$; $p^*=0,045$) (s. Abbildung 58 a). Die NT-proBNP-Werte der Non-D-Carrier ($n=34$) stiegen entsprechend weniger an als bei D-Cariern der Fall ($n=89$) (Zunahme um 41,5 pg/ml vs. um 67,0 pg/ml; $p=0,005$; $p^*=0,09$; s. Abbildung 58 b).

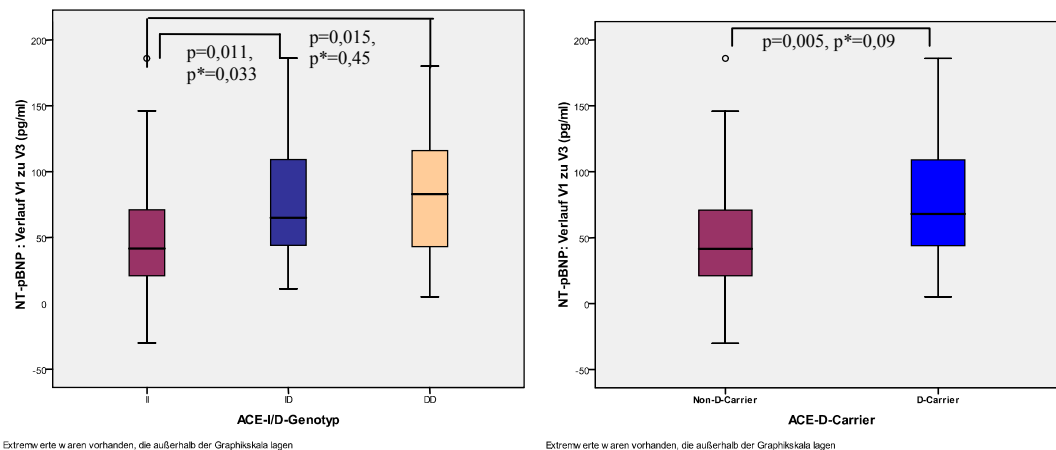


Abbildung 58: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf vom Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom ACE-I/D-Genotyp ($p=0,019$; $p^*=0,342$) bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status

Man betrachte Abbildung 59 a und b. Die NT-proBNP-Werte der D-Allel-Carrier (n=97) fielen nach dem Marathon geringer als die der Non-D-Carrier (n=35) (Abnahme um 17,0 pg/ml vs. um 34,0 pg/ml, p=0,038; p*=0,684) und hatten entsprechend höhere V3-Werte (107,0 pg/ml (n=98) vs. 71,0 pg/ml (n=35); p=0,021; p*=0,126).

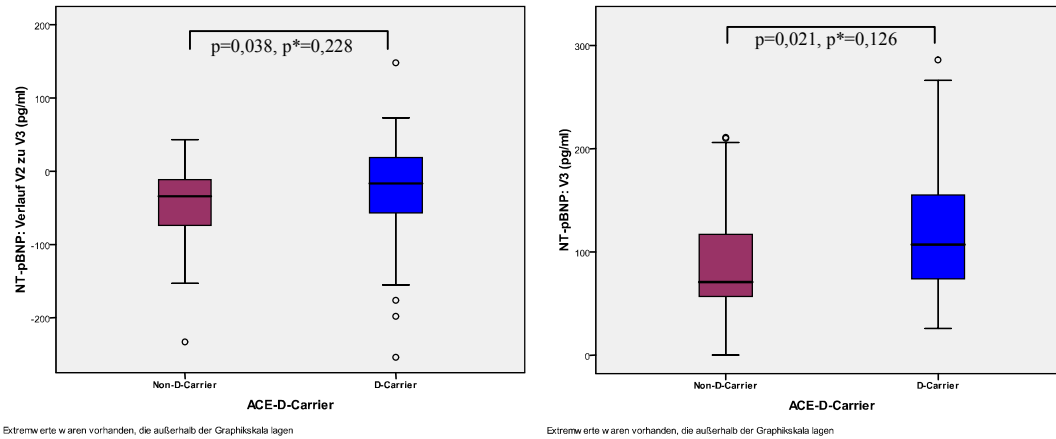


Abbildung 59: Darstellung der NT-proBNP-Werte a) im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 bzw. b) bei Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status

NT-proBNP (pg/ml) (LOD)	Visite	II = Non-D-Carrier	ID	DD = Non-I-Carrier	I-Carrier	D-Carrier	Gesamt
Kategorien nach Quartilen							
V1							
< 18,0		20,6% (n=7)	25,0% (n=15)	15,4% (n=6)	23,4% (n=22)	21,2% (n=21)	21,1% (n=28)
18,0 – 28,9		14,7% (n=5)	30,0% (n=18)	38,5% (n=15)	24,5% (n=23)	33,3% (n=33)	28,6% (n=38)
29,0 – 44,9		32,4% (n=11)	28,3% (n=17)	12,8% (n=5)	29,8% (n=28)	22,2% (n=22)	24,8% (n=33)
≥ 45,0		32,4% (n=11)	16,7% (n=10)	33,3% (n=13)	22,3% (n=21)	23,2% (n=23)	25,6% (n=34)
Gesamt		100% (n=34)	100% (n=60)	100% (n=39)	100% (n=94)	100% (n=99)	100% (n=133)
V2							
< 79,0		25,7% (n=9)	25,4% (n=15)	23,7% (n=9)	25,5% (n=24)	24,7% (n=24)	25,0% (n=33)
79,0 – 116,9		22,9% (n=8)	22,0% (n=13)	28,9% (n=11)	22,3% (n=21)	24,7% (n=24)	24,2% (n=32)
117,0 - 187,9		22,9% (n=8)	25,4% (n=15)	26,3% (n=10)	24,5% (n=23)	25,8% (n=25)	25,0% (n=33)
≥ 188,0		28,6% (n=10)	27,1% (n=16)	21,1% (n=8)	27,7% (n=26)	24,7% (n=24)	25,8% (n=34)
Gesamt		100% (n=35)	100% (n=59)	100% (n=38)	100% (n=94)	100% (n=97)	100% (n=132)
V3							
< 64,0		31,4% (n=11)	22,0% (n=13)	17,9% (n=7)	25,5% (n=24)	20,4% (n=20)	23,3% (n=31)
64,0 – 98,9		34,3% (n=12)	28,8% (n=17)	15,4% (n=6)	30,9% (n=29)	23,5% (n=23)	26,3% (n=35)
99,0 – 147,9		11,4% (n=4)	20,3% (n=12)	41,0% (n=16)	17,0% (n=16)	28,6% (n=28)	24,1% (n=31)
≥ 148,0		22,9% (n=8)	28,8% (n=17)	25,6% (n=10)	26,6% (n=25)	27,6% (n=27)	26,3% (n=35)
Gesamt		100% (n=35)	100% (n=59)	100% (n=39)	100% (n=94)	100% (n=98)	100% (n=133)

Tabelle 55: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP

Während sich die Längsschnitt-Untersuchungen zwischen V1 und V3 bzw. V2 und V3 vom D-Carrier beeinflusst präsentierten, zeigte sich die Einteilung der NT-proBNP-Werte nach Quartilen in der Follow-Up-Untersuchung (n=133) vom ACE-I-Carrier-Status abhängig (p=0,025; p*=0,15) (s. Tabelle 52). Bei näherer Betrachtung ergab sich, dass sich in der 3. Quartile (99,0 - 147,9 pg/ml) ACE-I-Carrier (n=16 von 94; 17,0%; MW: 118,9 ± 16,2 pg/ml) von den Non-ACE-I-Carriern (n=16 von 39; 41,0%; MW: 120,4 ± 14,5 pg/ml) signifikant unterschieden (p=0,012; p*=0,012; s. Tabelle 52, Tabelle 55, Abbildung 60).

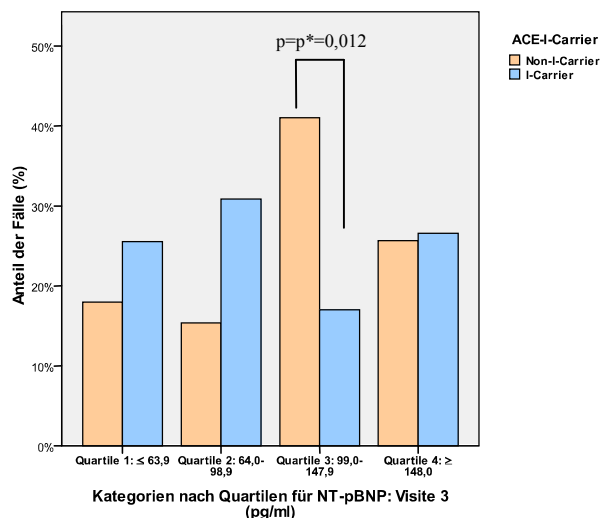


Abbildung 60: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen bei Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status (p=0,025; p*=0,15)

Die Höhe des natriuretischen Peptids ergab in weiterführenden statistischen Tests eine Abhängigkeit vom Ser49Gly- und Arg16Gly-SNP (s.o.).

3.3.1.3.1.3 EKG-Auffälligkeiten

Tabelle 56 und Tabelle 57 geben eine Übersicht über den Verlauf des Auftretens auffälliger EKGs in Zusammenhang mit dem I-Carrier-Status.

EKG-Auffälligkeit	Visite	Merkmal	I-Carrier	Non-I-Carrier	p	p*
Alle EKG-Auffälligkeiten	V2-V1	Entwicklung einer Auffälligkeit	32 (35,6%)	20 (55,6%)	0,039	0,702
		Keine Änderung bzw. Wegfall der Auffälligkeit	58 (64,4%)	16 (45,4%)		
	V2-V1	Entwicklung einer Auffälligkeit	32 (35,6%)		0,012	0,216
		Keine Änderung bzw. Wegfall der Auffälligkeit	58 (64,4%)			

Tabelle 56: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von EKG-Auffälligkeiten und dem ACE-I-Carrier-Status

EKG-Auffälligkeit	Visite	Merkmal	I-Carrier	Non-I-Carrier	Gesamt
Alle EKG-Auffälligkeiten	V1	Pos.	20 (21,3%)	7 (82,1%)	27 (20,3%)
		Neg.	74 (78,7%)	32 (17,9%)	106 (79,7%)
		Gesamt	94 (100%)	39 (100%)	133 (100%)
	V2	Pos.	48 (52,2%)	24 (66,7%)	72 (61,0%)
		Neg.	44 (47,8%)	12 (33,3%)	46 (39,0%)
		Gesamt	92 (100%)	36 (100%)	118 (100%)
	V3	Pos.	22 (31,9%)	4 (19,0%)	26 (28,9%)
		Neg.	47 (68,1%)	17 (81,0%)	64 (71,1%)
		Gesamt	69 (100%)	21 (100%)	90 (100%)

Tabelle 57: Darstellung des Auftretens von EKG-Auffälligkeiten im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status

Die negativen Veränderungen der Herzstromableitungen durch eine extreme körperliche Belastung (V1-V2) wiesen eine statistisch signifikante Assoziation zum ACE-Insertions-Allel auf (n=126) (s. Tabelle 56, Tabelle 57). Unter allen I-Carriern (n=90) zeigten n=32 die Entwicklung einer Auffälligkeit, unter den Non-I-Carrier (n=36) hingegen 20 Probanden (keine Änderung bzw. Verbesserung: 64,4% (n=58) vs. 45,4% (n=16); Entwicklung einer Auffälligkeit: 35,6% (n=32) vs. 55,6% (n=20); p=0,039; p*=0,702; s. Abbildung 61).

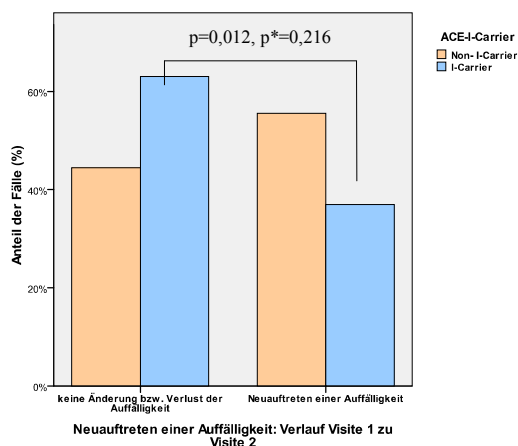


Abbildung 61: Darstellung des Auftretens von EKG-Auffälligkeiten im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 2 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status (p=0,039; p*=0,702)

Die weitere Betrachtung des Kollektivs an EKG-Auffälligkeiten ergab eine signifikante Abhängigkeit des Auftretens von LQTs vom Arg16Gly-SNP (s.o.).

3.3.1.3.1.4 E/A-Ratio und E/E'-Ratio

Der Verlauf dieser echokardiographischen Messungen ist in Tabelle 58 wiedergegeben.

Phänotypische Parameter	Visite	II = Non-D-Carrier	ID	DD = Non-I-Carrier	D-Carrier
E/A-Ratio	V1	1,70 ± 0,47 (n=33)	1,64 ± 0,44 (n=58)	1,58 ± 0,40 (n=35)	1,62 ± 0,43 (n=93)
	V2	0,94 ± 0,22 (n=36)	0,97 ± 0,23 (n=55)	0,99 ± 0,29 (n=38)	0,98 ± 0,25 (n=93)
	V3	1,36 ± 0,32 (n=35)	1,53 ± 0,37 (n=58)	1,57 ± 0,38 (n=38)	1,55 ± 0,38 (n=96)
E/E'-Ratio	V1	7,957 ± 1,732 (n=31)	7,995 ± 1,837 (n=57)	7,698 ± 1,749 (n=36)	7,880 ± 1,800 (n=93)
	V2	8,789 ± 3,701 (n=36)	8,791 ± 3,890 (n=57)	8,265 ± 2,151 (n=38)	8,581 ± 3,302 (n=95)
	V3	7,684 ± 1,489 (n=31)	8,678 ± 1,748 (n=56)	8,463 ± 1,687 (n=36)	8,594 ± 1,718 (n=92)

Tabelle 58: Relevante Werte der E/A- und E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP

Tabelle 52 und Tabelle 58 zeigen die relevante Unterschiede der E/A- und E/E'-Ratio zwischen den einzelnen ACE-I/D-Genotypen und -Carriern.

E/A-Ratio

Es zeigte sich, dass der ACE-I/D-Genotyp einen signifikanten Einfluss auf das Verhältnis von früher zu später ventrikulärer Einflusswelle bei der Untersuchung in der Regenerationsphase (n=131; p=0,038; p*=0,228) hat. Der D-Carrier-Status beeinflusst weiterhin diese Messungen der E/A-Ratio sowohl bei V3 im Querschnitt (n=131; p=0,011; p*=0,066) als auch im Längsschnitt von V1 zu V3 (n=124; p=0,015; p*=0,27) bzw. V2 zu V3 (n=128; p=0,046; p*=0,828) (s. Tabelle 52).

Genauer betrachtet lag der entscheidende Unterschied bei den Messwerten der dritten Visite zwischen dem II- (n=35) und sowohl dem DD-Genotyp (n=38) ($1,36 \pm 0,32$ vs. $1,57 \pm 0,39$; p=p*=0,014) - als auch dem ID-Genotyp (n=58) ($1,36 \pm 0,32$ vs. $1,53 \pm 0,37$; p=p*=0,03) (s. Tabelle 58, Abbildung 62).

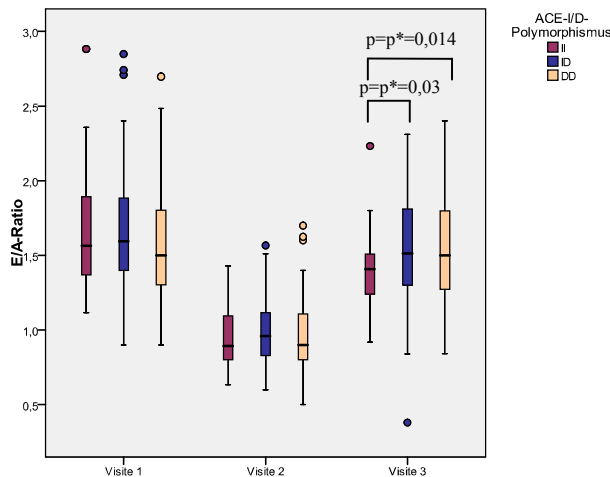


Abbildung 62: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-Genotyp

Die Auswertung zur E/A-Ratio von Visite 3 ergab demnach eine Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status (n=131). Bei einer allgemeinen mittleren E/A-Ratio von $1,51 \pm 0,37$ (n=136) (s. Tabelle 27) hatten D-Allel-Carrier (n=96) gegenüber Non-D-Carriern einen höheren Mittelwert nach Belastung (n=35) ($1,55 \pm 0,38$ vs. $1,36 \pm 0,32$; p=0,011; p*=0,066; s. Tabelle 52, Tabelle 58, Abbildung 63).

Bei dem Vergleich der Messwerte von Visite 1 und 3 (n=124) bzw. 2 und 3 (n=128) fiel bei der Betrachtung der Differenz der E/A-Ratio zwischen den jeweiligen beiden Untersuchungszeitpunkten ein Zusammenhang zum Deletions-Allel-Status auf (s. Tabelle 52). Die D-Carrier (n=92) zeigten eine geringeren Abfall vom V1-Wert (s. Tabelle 58) im Vergleich zu Testpersonen ohne D-Allel (n=32) (Abnahme um $0,07 \pm 0,41$ vs. um $0,27 \pm 0,41$; p=0,015; p*=0,27; s. Abbildung 63). D.h., sie erreichten den allgemeinen mittleren Ausgangswert von $1,64 \pm 0,44$ (n=126) (s. Tabelle 27) weniger schnell.

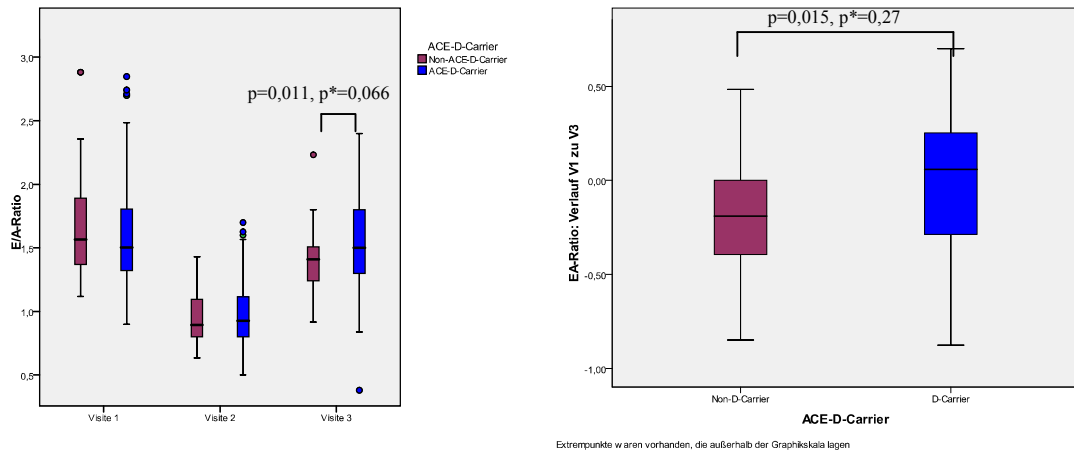


Abbildung 63: Darstellung der E/A-Ratio a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status

Der Verlauf der E/A-Ratio nach dem Marathon zeigte folgende schwächere Abhängigkeit vom ACE-D-Allels: Unter den Sportlern mit dem D-Allel (n=93) nahm die mittlere Ratio von V2 zu V3 stärker zu als bei Insertions-homozygoten Probanden (n=32) (Zunahme um $0,56 \pm 0,39$ vs. um $0,41 \pm 0,34$; $p=0,046$; $p^*=0,828$; s. Abbildung 64).

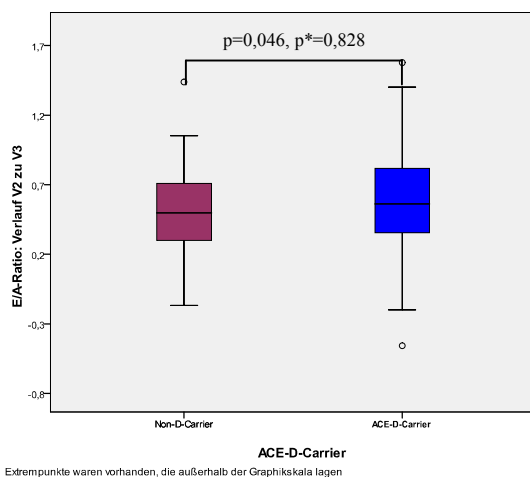


Abbildung 64: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status

Das Verhältnis von E- zu A-Welle zeigte neben der hier erläuterten Abhängigkeit einen signifikanten Zusammenhang mit dem Ser49Gly-, Arg16Gly-, Arg19Cys- und Glu27Gln-SNP (s.o.).

E/E'-Ratio

Das Verhältnis der septal gemessenen E/E'-Ratio erwies sich als von verschiedenen Polymorphismen beeinflusst, darunter vom ACE-I/D-SNP (s. Tabelle 52). Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Werte nach der Erholungsphase (V3):

- ACE-I/D-Genotyp (n=123; p=0,029; p*=0,174); ASP: II (n=31) vs. ID (n=56) ($7,684 \pm 1,489$ vs. $8,678 \pm 1,748$; p=p*=0,009) (s. Abbildung 65 a).
- Deletions-Carrier-Status: D-Carrier (n=92) vs. Non-D-Carrier (n=31) ($8,594 \pm 1,718$ vs. $7,684 \pm 1,489$; p=0,01; p*=0,06; s. Abbildung 65 b).

Probanden mit dem II-Genotyp haben also eine niedrigere Ratio als die übrigen Gruppen.

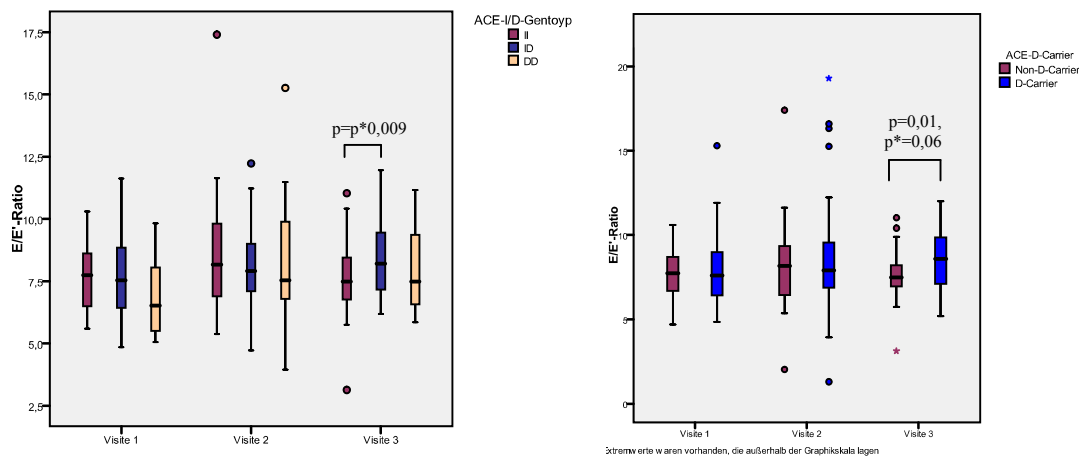


Abbildung 65: Darstellung der E/E'-Ratio im Verlauf der drei Visiten in Abhängigkeit vom a) ACE-I/D-Genotyp bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status

Auch beim Vergleich dieser Werte mit der Ausgangssituation (s. Tabelle 58) zeigte sich dieser Genotyp als statistisch signifikanter Einflussfaktor (s. Tabelle 52). Athleten ohne das D-Allel wiesen eine Abnahme der E/E'-Ratio gegenüber einer Zunahme der anderen Gruppen auf:

- ACE-I/D-Genotyp (n=116; p=0,035; p*=0,63) ; ASP: II (n=28) vs. ID (n=53) (Abnahme um $0,172 \pm 1,817$ vs. Zunahme um $0,644 \pm 1,582$; p=0,039; p*=0,117) und II (n=28) vs. DD (n=35) (Abnahme um $0,172 \pm 1,817$ vs. Zunahme um $0,814 \pm 1,348$; p=0,016; p*=0,048) (s. Abbildung 66 a);
- D-Carrier-Status: D-Carrier (n=88) vs. Non-D-Carrier (n=28) (Zunahme um $0,712 \pm 1,488$ vs. Abnahme um $0,172 \pm 1,817$; p=0,011; p*=0,198; s. Abbildung 66 b).

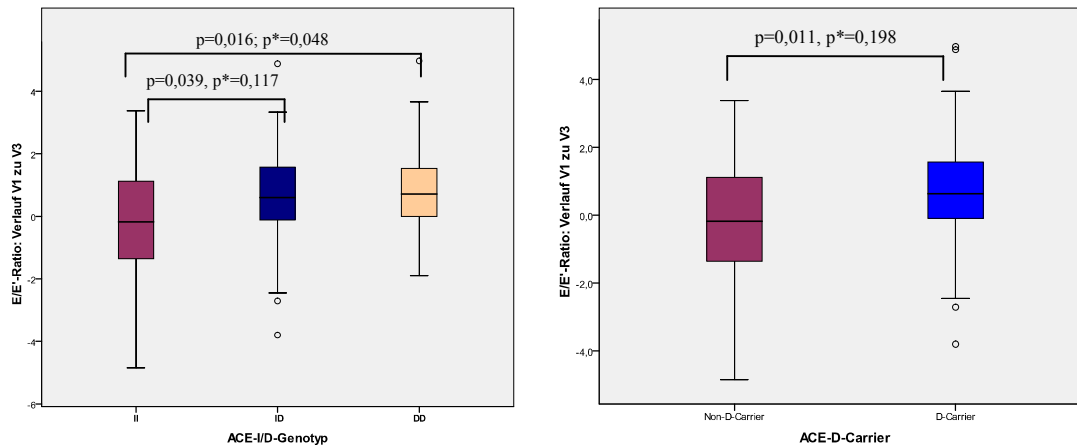


Abbildung 66: Darstellung der E/E'-Ratio im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 in Abhängigkeit a) vom ACE-I/D-Genotyp ($p=0,035$; $p^*=0,63$) bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status

Die Werte des E/E'-Verhältnisses zeigten sich bei den übrigen Analysen vom Ser49Gly- und dem Arg19Cys-Polymorphismus (s.o.) beeinflusst.

3.3.1.3.1.5 Total Ejection Fraction

Nachfolgende Tabelle zeigt die Werte der Total EF im Verlauf in Abhängigkeit vom I/D-SNP.

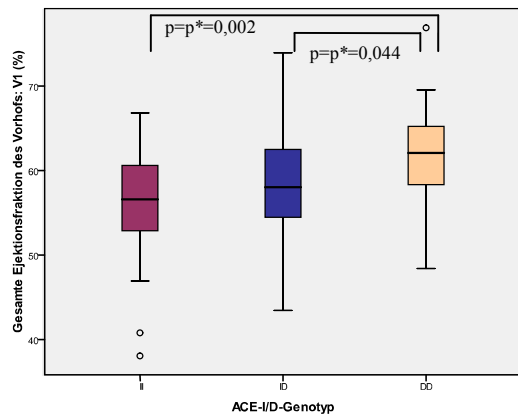
Phänotypische Parameter	Visite	II = Non-D-Carrier	ID	DD = Non-I-Carrier	I-Carrier	D-Carrier
Total EF (%)	V1	55,86 ± 7,14 (n=27)	58,06 ± 8,14 (n=41)	62,23 ± 6,16 (n=21)	57,19 ± 7,78 (n=68)	59,47 ± 7,74 (n=62)
	V2	57,26 ± 11,44 (n=28)	58,88 ± 6,47 (n=41)	61,80 ± 6,90 (n=21)	58,22 ± 8,79 (n=69)	59,87 ± 6,71 (n=62)
	V3	57,62 ± 9,16 (n=27)	57,47 ± 9,05 (n=33)	60,56 ± 4,47 (n=15)	57,54 ± 9,02 (n=60)	58,44 ± 7,99 (n=48)

Tabelle 59: Relevante Werte der Total EF im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP

Bei den Analysen zur totalen EF und deren Abhängigkeit von den sechs Polymorphismen fiel zwar kein Einfluss dieser auf die Entwicklung der Werte während der sportlichen Aktivität und in Erholung auf, jedoch auf die Werte in Ruhe (s. Tabelle 52, Tabelle 59):

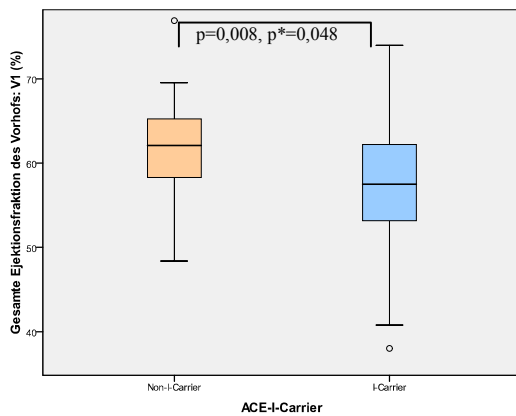
- ACE-I/D-Genotyp (n=89; $p=0,015$; $p^*=0,09$) ASP: II (n=27) vs. DD (n=21) ($55,86 \pm 7,14\%$ vs. $62,23 \pm 6,16\%$; $p=p^*=0,002$) bzw. ID (n=41) vs. DD (n=21) ($58,06 \pm 8,14\%$ vs. $62,23 \pm 6,16\%$; $p=p^*=0,044$) (s. Abbildung 67);
- Insertions-Carrier-Status : I-Carrier (n=68) vs. Non-I-Carrier (n=21) ($57,19 \pm 7,78\%$ vs. $62,23 \pm 6,16\%$; $p=0,008$; $p^*=0,048$; s. Abbildung 68 a);
- Deletions-Carrier-Status: D-Carrier (n=62) vs. Non-D-Carrier (n=27) ($59,47 \pm 7,74\%$ vs. $55,86 \pm 7,14\%$; $p=0,041$; $p^*=0,246$; s. Abbildung 68 b).

Es sei zusammenfassend zu sagen, dass Testpersonen mit dem DD-Genotyp, D-Carrier bzw. Non-I-Carrier in Ruhe gegenüber den anderen genotypischen Gruppen eine höhere mittlere totale EF hatten.

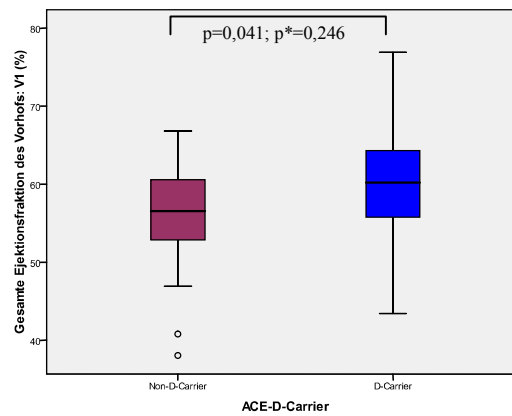


Extremwerte waren vorhanden, die außerhalb der Graphikskala lagen

Abbildung 67: Darstellung der Total EF bei Visite 1 in Abhängigkeit vom ACE-I/D-Genotyp ($p=0,015$; $p^*=0,09$)



Extremwerte waren vorhanden, die außerhalb der Graphikskala lagen



Extremwerte waren vorhanden, die außerhalb der Graphikskala lagen

Abbildung 68: Darstellung der Total EF bei Visite 1 in Abhängigkeit a) vom ACE-I-Carrier-Status bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status

Neben dem hier beschriebenen Einfluss wurde bei weiteren statistischen Untersuchungen entdeckt, dass die totale EF des Vorhofs vom Glu27Gln-SNP (s.o.) signifikant abhängig ist.

3.3.1.3.1.6 Zentraler Druck

Tabelle 60 zeigt den Verlauf des zentralen BP in Abhängigkeit vom I-Carrier-Status auf.

Phänotypische Parameter	Visite	DD = Non-I-Carrier	I-Carrier
zentraler Blutdruck (mmHg)	V1	109,429 ± 8,527 (n=21)	111,522 ± 11,126 (n=68)
	V2	103,958 ± 10,031 (n=12)	108,469 ± 10,280 (n=35)
	V3	113,458 ± 13,032 (n=12)	108,988 ± 12,258 (n=40)

Tabelle 60: Relevante Werte des zentralen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status

Einen Einfluss auf den Verlauf des zentralen Drucks nach dem Marathon (n=47) hat offensichtlich das Vorhandensein eines ACE-Insertions-Allels (s. Tabelle 52). Die I-Carrier (n=35) zeigten gegenüber den Non-I-Carriern einen minimalen Anstieg in den ersten ca. 24 Stunden nach dem Marathon (n=12) (Zunahme um $0,510 \pm 13,522$ mmHg vs. um $9,500 \pm 11,344$ mmHg; $p=0,026$; $p^*=0,468$; s. Tabelle

60, Abbildung 69 a und b). Für das Gesamtkollektiv war der zentrale BP-Wert durchschnittlich von $107,364 \pm 10,303$ mmHg (n=49) bei V2 auf $110,019 \pm 12,456$ mmHg (n=52) bei V3 angestiegen (s. Tabelle 28).

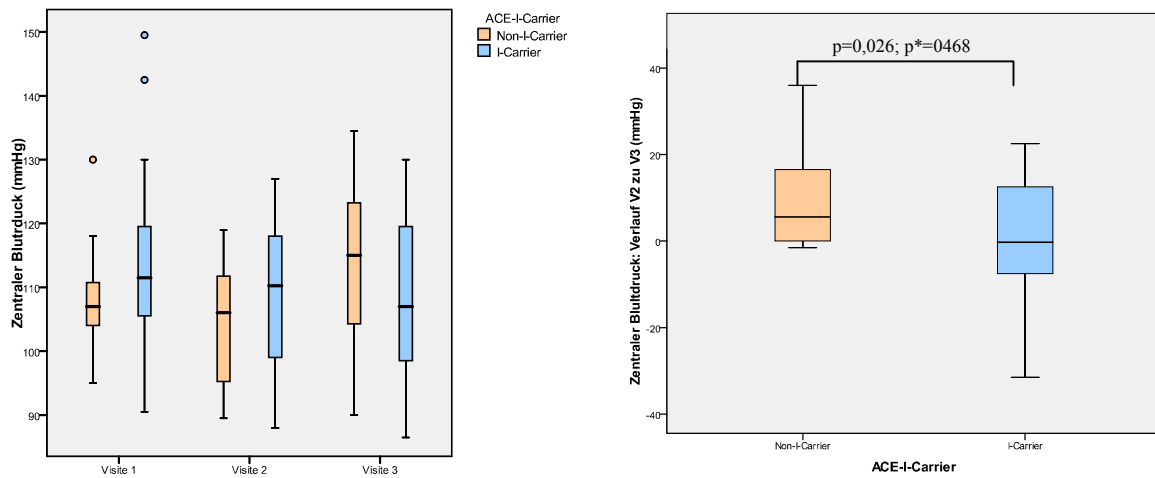


Abbildung 69: Darstellung des zentralen Blutdrucks a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf zwischen Visite 2 und Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status

Die Werte des zentralen BP waren außerdem vom Arg389Gly- und Glu27Gln-SNP (s.o.) signifikant abhängig.

3.4 Kardiales Troponin T

Das kardiale Troponin T zeigte keinen signifikanten bzw. relevanten Zusammenhang zu einem der in der MaGIC-Studie untersuchten SNPs.

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der MaGIC-Studie interpretiert und bewertet sowie Verknüpfungen zwischen den einzelnen Ergebnissen dargestellt werden. Entscheidende Erkenntnis ist wohl, dass die diastolische Funktion sowohl vom Arg19Cys- als auch vom ACE-I/D-SNP beeinflusst wird und vaskuläre Parameter vom Glu27Gln-SNP abhängig sind. Außerdem liegen Hinweise vor, dass besonders der Arg16Gly-SNP Einfluss auf das Auftreten von verlängerten QT-Zeiten nimmt und das Arg16-Allel protektiv auf kardiale und inflammatorische Marker wirkt. Gly49-Carrier zeigten sich bzgl. vieler kardiovaskulärer Funktionsparameter gegenüber den entsprechenden Non-Carriern begünstigt.

Die Grenze zwischen gesundheitsförderlichem Sport und gesundheitsschädlicher Extrembelastung kann manchmal von einem Athleten selbst nicht gezogen werden. Diese Studie soll nicht nur Aufschluss darüber geben, welche kardiovaskulären Veränderung und Verletzungen im Zuge eines Marathonlaufs zu verzeichnen sind, sondern v.a. wie unsere genetische Grundlage einen möglichen Schutz- oder Risikofaktor dafür darstellen kann.

4.1 Probandenrekrutierung

Das Kollektiv der Probanden in der Marathon-Genetik-Studie rekrutierte sich sowohl aus der sportmedizinischen Poliklinik, die Leistungssportler sowie Freizeitsportler betreut, als auch durch Werbung um zukünftige Teilnehmer über verschiedenen Medien. Dabei könnte angenommen werden, dass schon dadurch eine Selektionierung stattfand, dass sich vorwiegend solche Probanden für die Studienteilnahme meldeten, die aufgrund eines eher schlechteren gesundheitlichen Zustands ein gewisses Risiko für die Absolvierung eines Langstreckenlaufs sehen. Eben diese könnten dann die kardiovaskuläre Untersuchung und Überwachung nutzen wollen (Selektionsbias).

In der dadurch entstandenen Gruppe wurde mithilfe der Ausschlusskriterien (s.o. unter 2.2) ein möglichst homogenes Kollektiv geschaffen, wodurch mögliche nicht messbare Einflussfaktoren ausgeschlossen werden sollten.

Es wurden ausschließlich männliche Probanden zugelassen, um den Einfluss hormoneller Schwankungen auf die Messungen des kardiovaskulären Systems zu minimieren. Die untere Altersgrenze wurde auf 30 Jahre festgelegt. Dadurch sollte versucht werden, einen ausgereiften kardiovaskulären Zustand zu erreichen. Auf der anderen Seite durften die Probanden nicht über 60 Jahre alt sein, um noch ein aktives, gesundes und durch kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht zu stark beeinflusstes Herz-Kreislauf-System anzunehmen. Es soll somit v.a. vermieden werden, dass Patienten mit klinisch bisher inapparenter Arteriosklerose eingeschlossen werden.

Probanden, deren genetisches Material nicht ausreichend für eine Genotypisierung war, mussten ebenfalls aus dem Kollektiv gestrichen werden.

Die Eingangsuntersuchung wurde einige Wochen bis Tage vor dem Marathon in einer Ruhesituation durchgeführt. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, am Tag vor der ersten Visite das Training ausfallen zu lassen und einen Ruhetag einzulegen. Dennoch ist eine kardiale Belastung dadurch nicht ausgeschlossen. Personen mit erhöhten Laborparametern (z.B. Entzündungswerten oder kardialen Markern) wurden zu einer zweiten Entnahme noch einmal einbestellt. Dabei wurde das Blut erneut kontrolliert, um wirklich von einer ersten Visite in Ruhesituation ausgehen zu können.

Die Messungen der Parameter nach dem Marathon sind zwar alle objektiv, jedoch hängt die Belastung des Herz-Kreislauf-Systems auch von der Motivation des untersuchten Probanden ab, auf welcher Belastungsstufe er den Marathon absolvieren möchte. So fanden sich unter den Probanden sowohl ambitionierte Athleten (mit Tendenz zum Leistungssportler) neben eher „gemütlichen“ Hobbysportlern. Dadurch werden die Messungen nur bedingt objektiv. Auf der anderen Seite ist die Intensität, mit der ein solcher Wettkampf bestritten wird, eine wichtige Einflussgröße auf die Veränderungen im kardiovaskulären System. Jedoch könnte die Wichtung der genannten Punkte durch folgendes Resultat gemindert werden. Die Teilnehmer der Studie benötigten zwischen 2:47 und 5:37 Stunden zur Absolvierung des Marathons, folglich waren alle Leistungsklassen vertreten. Somit könnten manche Probanden auch aufgrund kardiovaskulärer Einschränkungen durch diese Belastung langsamer als andere Läufer gewesen sein.

4.2 Laborparameter

Freisetzungsmechanismen

Dass NT-proBNP- und cTnT-Werte nicht direkt miteinander in ihrem Verlauf korrelierten, wie auch bereits Herrmann et al. feststellten ⁽⁷³⁾, lässt sich dadurch begründen, dass ein Anstieg dieser Stoffe nicht durch den gleichen Mechanismus verursacht wird ⁽¹⁶²⁾. Das auslösende Ereignis kann jedoch das gleiche sein, z.B. ein AMI. So steigt das NT-proBNP z.B. durch kardiale Zelldehnung. Eine Zunahme der kardialen Troponin-Konzentration im Blut kann hingegen neben dem Zellschaden, wie es bei kardialer Ischämie der Fall ist, durch weitere Mechanismen freigesetzt werden: a) durch Desensitivierung von β -Rezeptoren aufgrund langandauernder Katecholamin-Exposition, b) durch inflammatorische Kardiomyopathie, c) durch einen Integrin-vermittelten Dehnungsvorgang und d) beim sogenannten Stunning nach AMI ^{(167) (75)}.

Auch sei zu bedenken, dass eine fehlende Korrelation durch unterschiedliche Kinetik (Halbwertszeiten), unterschiedliche Freisetzung und den unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der Messparameter vorgetäuscht werden kann. So wird bei einem AMI z.B. cTnT ca. ein bis zehn Stunden (Median vier Stunden) nach dem auslösenden Ereignis freigesetzt und dient der Abschätzung der

Infarktgröße⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁸⁰⁾. NT-proBNP hingegen wird hingegen durch die kardiale Zelldehnung – im Sinne einer ischämischen Kardiomyopathie⁽¹¹⁶⁾ – vermehrt in den ersten drei Tagen sezerniert und gilt als Zeichen für die Bewertung der LVEF⁽¹⁸⁰⁾.

Physiologische vs. pathologische Vorgänge

Die Tatsache, dass die kardialen Marker NT-proBNP und cTNT unter langer Belastung sowohl bei Leistungs- als auch Breitensportlern anstiegen, muss nach Scharhag et al. getrennt von einem Anstieg dieser Parameter bei einem Ischämieereignis oder einer CHF betrachtet werden⁽¹⁶⁵⁾. cTNT steigt unter Belastung nur gering und ist binnen 24 Stunden reversibel, wie auch in der MaGIC-Studie zu sehen war (s. Abbildung 12). Bei einer Infarzierung sind erhöhte cTNT hingegen bis zu 21 Tage persistierend⁽⁸⁸⁾.

NT-proBNP ist bei sportlicher Belastung nur kurzfristig erhöht (s. Abbildung 13), aber länger als Troponin T (s. Abbildung 12). Bei CHF- oder KHK-Patienten dagegen steigt das NT-proBNP schon bei leichter Belastung ohne gleichzeitigen cTNT-Anstieg an⁽⁵⁶⁾⁽¹⁶⁵⁾. Es kann aber auch zu einem gleichsinnigen Anstieg kommen.

Dem NT-pro-BNP-Anstieg wird sogar eine zytoprotektive und wachstumsregulierende Bedeutung zugesagt⁽¹⁶²⁾. Des Weiteren besteht bei gesunden Personen kein Zusammenhang zwischen belastungsinduzierten NT-proBNP-Anstiegen und belastungsinduzierter Immunreaktion⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁷⁾. Deshalb sollte ein solcher NT-proBNP-Anstieg von einem Anstieg bei kardiovaskulären Patienten mit systemischer Entzündung unterschieden werden⁽¹⁶³⁾. So ist es im Alltag wichtig zu überprüfen, ob Sportler in Ruhe einen NT-proBNP-Wert im Normbereich haben.

Somit können bei V3 nach ca. 24 Stunden unterschiedliche Phasen des Anstiegs bzw. Abfalls erreicht sein. So war z.B. der oben genannte Proband mit dem extrem hohen V3-NT-proBNP-Wert bei V2 bzw. V1 noch im Normbereich. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass diese Proteine bei Belastung erst verzögert freigesetzt werden. cTNT hingegen war direkt nach dem Marathon mit 0,070 ng/ml durchaus erhöht und ist damit in die dritte Kategorie nach klinischer Relevanz einzuteilen. Bei V3 waren die Troponin-T-Werte dann nicht mehr erhöht nachweisbar.

4.3 Anthropometrische Daten

Körperfettmasse und CRP

Wie in Abbildung 10 a und b dargestellt ist, besteht ein Zusammenhang zwischen dem Körperfettanteil und der CRP-Konzentration in Ruhe und im Verlauf von V1 zu V3. Wie schon Shin et al. herausfanden, ist der Infammationsmarker CRP bei Adipositas erhöht und korreliert positiv mit der Körperfettmasse⁽¹⁷⁵⁾. Ursache dafür ist, dass nicht nur die Leber, sondern auch das Fettgewebe selbst CRP produziert⁽⁵⁾. Außerdem vermutet man, dass bei Adipösen durch den erhöhten Transport

von freien Fettsäuren zur Leber diverse hepatische Stoffwechselwege und somit eine vermehrte CRP-Bildung stimuliert werden⁽⁶³⁾.

Auch in unserer Studie war bei höherem Körperfettanteil schon bei Visite 1 der durchschnittliche CRP-Wert höher und stieg unter Belastung stärker an als unter den Normalgewichtigen. So kann eine Arteriosklerose Ursache für ein erhöhtes CRP sein. Diese persistierende Entzündungsreaktion bei solch einer Gefäßveränderung kann als Risikofaktor für weitere Erkrankungen angesehen werden.

Körperfett produziert als endokrines Organ Hormone wie Leptin und Adiponektin⁽¹¹⁸⁾. Dabei ist viszerales Fett hormonaktiver als gynäkoides Fett. Es besteht also eine inverse Korrelation zwischen dem C-Reaktiven Protein und Adiponektin, sowie zwischen Leptin und Adiponektin⁽¹⁷⁵⁾. Diese Erkenntnis konnte in der MaGIC-Studie dadurch erweitert werden, dass das Ausmaß des Inflammationsschubs, der während einer solchen Extremlastung auftritt, ebenfalls mit dem Körperfettanteil positiv korreliert.

Die Darstellung in Abbildung 11 lässt sich folgendermaßen beschreiben: Je mehr Marathons bisher absolviert wurden, umso niedriger ist die CRP-Konzentration bei V3. Ähnliches wurde auch schon von Tomaszewski et al. in einer Studie an Ultramarathonläufern beschrieben: Durch regelmäßiges Training fielen Leptin- und CRP-Werte gegenüber sportlich inaktiven Kontrollen niedriger aus. Dieses Resultat war dabei sogar unabhängig vom BMI der Probanden⁽¹⁹⁰⁾.

Erklärungsversuche für unser Ergebnis könnten also evt. folgendermaßen lauten: Athleten, die regelmäßig Marathons laufen – was als Indikator für höhere Ausdauerleistung gilt – und die dadurch vermutlich von schlankerem Habitus sind, laufen entsprechend ökonomischer als Neulinge. Dadurch entstünden weniger muskuläre Schäden. Eine andere These wäre, dass regelmäßiges Training die Insulin-Sensitivität erhöht⁽¹⁹⁰⁾. Dieses wiederum wirkt über einen antiinflammatorischen Effekt auf Adipozyten, Immunzellen und Endothelzellen⁽³⁸⁾.

4.4 Das adrenerge System

4.4.1 β -1-adrenerger Rezeptor

4.4.1.1 Ser49Gly-Polymorphismus

Da für viele der beobachteten Phänomene ähnliche Mechanismen verantwortlich zu sein scheinen, sind diese hier einmal erwähnt: Bislang zeigte bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen genetischen Parametern und Rezeptorexpression bzw. Downregulation von β -1-Adrenozeptoren die Ausprägung des Ser49Gly-SNP keinen Einfluss auf das *funktionelle* Antwortverhalten der ADRB1-Aktivierung. Bei *in-vitro*-Studien wurde aber das Gly49-Allel bei (Kurzzeit-⁽⁹⁸⁾, Langzeit-⁽¹⁴⁸⁾) Stimulation durch stärkere Regulation des Rezeptors mit folgenden Prozessen in Verbindung gebracht: a) eine höhere Desensibilisierung und Agonisten-induzierte Downregulation, b) veränderte N-Glykosylierung und c) erhöhte AC-Aktivierung im β -1-Adrenozeptor^{(94) (98) (148)}. Dies könnte einen Vorteil bei CHF aufgrund höherer Sensibilität für β -Blocker darstellen⁽¹⁴⁸⁾. Beim Menschen – *in vivo* – konnte ein solcher Zusammenhang bisher nicht nachgewiesen werden⁽¹⁶⁰⁾.

Bei der statistischen Auswertung fiel auf, dass der Gly49-homozygote Genotyp mit n=4, wie auch in anderen Kollektiven, nur recht selten vorkommt⁽⁴⁴⁾ und dadurch eine schiefe Verteilung resultiert. Es könnte somit die Möglichkeit einer Zufallserscheinung (Chance) bei kleiner Fallzahl gegeben sein. Bei so wenigen Fällen mit Gly49Gly liegt es nahe, die Korrektur für multiples Testen anzuwenden, bei der anhand der gleichen Daten verschiedene Hypothesen getestet werden. Der Alpha-Fehler könnte sich dabei aber aufsummieren und die Nullhypothese, d.h., dass kein Unterschied zwischen den Genotypen besteht, fälschlicherweise verworfen werden. Aus den genannten Gründen wurde der Gly49-homozygote Genotyp aus den Analysen bzgl. des Genotyps und des Ser49-Carrier-Status herausgenommen. Ein Vergleich zwischen Gly49-Carriern und Non-Gly49-Carriern mit der Verteilung 24,1% vs. 75,9% war hingegen möglich.

4.4.1.1.1 Laborparameter: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

NT-proBNP

Bei den Messungen der NT-proBNP-Werte direkt nach dem Marathon verteilten sich Gly49-Carrier insgesamt vermehrt in den beiden unteren Quartilen. In der zweiten Quartile (79,0 - 116,9 pg/ml) waren – mit 43,8% – signifikant vermehrt Gly49-Carrier gegenüber den entsprechenden Non-Carriern vertreten. Non-Gly49-Carrier überwogen prozentual in den oberen NT-proBNP-Quartilen. Der Schnittpunkt zwischen der zweiten und dritten Quartile liegt bei 200 pg/ml.

Die AS Glycin an dieser Stelle im β -1-Rezeptor-Protein könnte somit einen Schutz vor gesteigerter Wandspannung – gemessen an der NT-proBNP-Ausschüttung – darstellen.

Hier könnte wiederum die Desensibilisierung der β -1-Rezeptoren unter Langzeit-Stimulation, die Rathz et al. als möglichen Vorteil für Herzinsuffizienz-Patienten postulierten, eine Rolle spielen ⁽¹⁴⁸⁾. Bei CHF zeigt sich eine Downregulation der β -1-Adrenozeptoren, die Expression der β -2-Rezeptoren ist damit relativ vermehrt ⁽¹⁴⁾. Die Desensibilisierung der Rezeptoren auf der Zelloberfläche wirkt dabei wie die Gabe von β -1-Blockern bei CHF-Patienten ⁽¹⁴⁷⁾.

Die anfänglich positive Wirkung von Katecholaminen lässt im Zuge des sogenannten `adrenergen Drives` nach und auch gesteigerte Hormonspiegel erzielen ihre Wirkung nicht. Schwächeres Ansprechen auf adrenerge Stimulation verbunden mit Ökonomisierung der Herzleistung und hämodynamischer Effizienz könnte dadurch über geringeren Wandstress zu einer schwächeren NT-proBNP-Freisetzung bei den Gly49-Carriern führen.

Die Sekretion von NT-proBNP dient physiologischerweise der Diurese über Inhibition des Natrium-Transports in den Sammelrohren ⁽⁷¹⁾. Über eine Erhöhung von cyclic-Guanosin-Mono-Phosphat (cGMP) in Gefäßmuskelzellen, wie hier vermutlich vermehrt unter den Non-Gly49-Carriern, wird eine Vasodilatation erreicht. Weiterhin wird durch die natriuretischen Peptide das RAS gehemmt ⁽¹⁸⁵⁾. Zum einen wird über Senkung der Vorlast das Plasmavolumen gesenkt, zum anderen wird über Reduktion der Nachlast der Blutdruck erniedrigt. Beides wirkt der Dehnung der Herzkammern entgegen. Spricht nun eine höhere Ausschüttung dieses Proteins für eine höhere Wandspannung bei schlechterer Ökonomisierung, wie in unserer Studie bei den Non-Gly49-Carriern, impliziert dies auch ein stärkeres Gegenregulieren ⁽⁷¹⁾.

4.4.1.1.2 Diastolische Funktion: E/A-Ratio und E/E'-Ratio

E/A-Ratio

Gly49-Carrier zeigten bei der Untersuchung am Tag nach dem Marathon eine signifikant höhere mittlere E/A-Ratio als Non-Gly49-Carrier. Dabei unterschieden sich die Ausgangswerte der Gruppen in V1 nicht signifikant voneinander.

Das Vorkommen des Gly49-Allels würde damit für eine höhere E-Welle im Verhältnis zur A-Welle und damit für eine stärkere frühe ventrikuläre Füllung und bessere diastolische Funktion sprechen. Zusammen mit den beschriebenen Ergebnissen von NT-proBNP könnte man für Gly49-Carrier die bessere Herzleistung nach einer Extrembelastung postulieren.

Als einer der wenigen Autoren, die mit ähnlicher Fragestellung Forschungen zur genetischen Grundlage von diastolischer Funktionsweise anstellten, sei Täng erwähnt. Sie untersuchte an 20 herztransplantierten – d.h. vegetativ denervierten – Personen die unterschiedliche kardiale Reserve und Funktion von Gly49-Carriern und Ser49-Homozygoten unter niedrig-dosierter Dobutamin-Gabe. Dabei wurde für die Probanden mit den Gly49-Varianten gegenüber den Non-Gly49-Carriern eine bessere Ausdauer und – anhand der höheren lusitrope Kapazität im Septum – eine höhere

Relaxationsfähigkeit der Herzmuskulatur gemessen. Diese kann als Parameter für eine bessere diastolische Funktion angesehen werden ⁽¹⁸⁵⁾.

Somit laufen die Ergebnisse – trotz medikamentös vs. körperlich induzierter Belastung – konform.

E/E'-Ratio

Non-Gly49-Carrier hatten in Ruhe eine signifikant höhere mittlere E/E'-Ratio als Gly49-Carrier. Dieses Ergebnis würde die bisherigen *in-vitro*-Messungen von Rathz et al. nun auch *in vivo* unterstützen. β -1-Rezeptoren mit mindestens einem Gly49-Allels werden unter Langzeit-Stimulation durch ausgiebiges Training desensibilisiert ⁽¹⁴⁸⁾ und damit die diastolische Funktion positiv beeinflusst. Einschränkend sei hier zu erwähnen, dass bei V1 zu wenige Probanden betrachtet wurden, als dass Aussagen über den genetischen Einfluss auf diesen Parameter getroffen werden können.

Da nun bei Betrachtung der diastolischen Funktion sowohl die E/A- (bei V3) als auch die E/E'-Ratio (bei V1) vom Gly49-Carrier-Status beeinflusst scheinen, liegt die Vermutung nahe, dass der SNP seinen Einfluss über die frühe E-Welle nimmt. Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass die E/E'-Ratio – da vorlastunabhängig ⁽⁶²⁾ – evt. derjenige diastolische Funktionsparameter mit der höheren Aussagekraft sein könnte.

Mechanismen diastolischer Funktionseinschränkungen können nach Zile et al. sowohl myokardialer also auch extramyokardialer Genese sein. Zu den myokardialen Einflussfaktoren zählen die Myozyten selbst (Calcium-Homöostase, Myofilamente, Energiehaushalt, Zytoskelett), die extrazelluläre Matrix (Kollagen und Proteoglykane) sowie die neurohormonale Aktivierung (RAS, sympathisches Nervensystem, natriuretische Peptide). Extramyokardiale Einflüsse nehmen z.B. die Hämodynamik (Vorlast, Nachlast) und das Perikard. All diese Mechanismen spielen bei der Entwicklung einer diastolischen CHF eine Rolle ⁽²¹²⁾.

Ursachen der Änderung der diastolischen Funktion in der vorliegenden Studie können also neben der neurohumoralen Aktivierung und der veränderten Hämodynamik, auch der Energiehaushalt und die natriuretischen Peptide sein (s.u.). Wie bereits oben beschrieben kann über Entzündungsmediatoren der Calcium-Einstrom in die Kardiomyozyten gehemmt bzw. NO-Produktion gesteigert werden, was zu reduzierter Inotropie bzw. verminderter Sensitivität gegenüber sympathischen Signalen trotz Stimulation der Herzmuskelzelle führt ⁽¹²¹⁾.

4.4.1.1.3 Makrozirkulation: Augmentationsindex

AIx

Die signifikant niedrigeren AIx-Werte der Gly49-Carrier im Vergleich zu denen der Non-Gly49-Carrier bei der ersten Visite sprechen für eine höhere arterielle Elastizität in Ruhe.

Unter den Non-Gly49-Carriern könnte durch einen höheren myokardialen Sauerstoffbedarf und zentralen systolischen Drucks, das Risiko für kardiale Ereignisse erhöht sein⁽¹⁹⁷⁾. Der zentrale Druck dieser Gruppe war auch tatsächlich höher, dies jedoch nicht signifikant. Hier könnte erneut die These bedeutend sein, dass die β -1-Rezeptoren der Gly49-Carrier in Ruhe noch nicht desensibilisiert sind. Eine höhere Desensibilisierung tritt unter Langzeit-Stimulation, wie z.B. während des Marathons, ein⁽¹⁴⁸⁾. In Ruhe sprechen die Gefäße bei höherer AC-Aktivierung auf die vasodilatatorische Wirkung von β -1-Rezeptor-Stimulation noch an, der Augmentationsindex bleibt also niedrig.

Die bisherigen Ergebnisse unserer Studie kann man also wie folgt zusammenfassen: Messungen diastolischer und vaskulärer Parameter an Gly49-Carriern weisen somit auf eine bessere Herzfunktion und Gefäßelastizität hin.

Kontroverses konnten Yuan et al. an 300 Hypertonikern feststellen: Bei der Gly49/Gln27-Allel-Kombination (Yuan et al.) traten höhere PWVs als bei den Non-Carriern auf, was zu höheren AIx-Werten führen würde⁽²¹¹⁾. Die einzelnen Carrier erbrachten kein signifikantes Ergebnis. Für das divergierende Ergebnis zu unserer Studie können möglicherweise die Unterschiede in der Auswahl der Probanden (Hypertoniker vs. Sportler, d.h. unterschiedliche kardiovaskuläre Umbauprozesse), aber auch der Genlinkage mit z.B. Dominanz des Glu27Gln-SNP, sein.

4.4.1.1.4 Mikrozirkulation: Arteriovenöse Ratio

AV-Ratio

Gly49-Carrier erfuhren im Vergleich zu Non-Gly49-Carriern einen signifikant geringeren Anstieg der AV-Ratio in der Zeitspanne zwischen Absolvierung des Marathon und der Follow-Up-Untersuchung. Nach dem Marathon (V2) hatten die Non-Gly49-Carrier bereits ein höheres Ausgangsniveau. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Veränderungen im Laufe der nächsten ca. 24 Stunden sowie die dann erreichten V3-Werte unterschieden sich signifikant. Die Mittelwerte der AV-Ratio stiegen im Verlauf der drei Untersuchungen stetig an (s. Abbildung 26) und fielen nicht, wie aufgrund der nachlassenden Sympathikuswirkung zu erwarten gewesen wäre, von V2 zu V3 wieder ab.

Ein im Vergleich höherer AV-Ratio-Anstieg unter den Non-Gly49-Cariern spricht für stärkere Zunahme des arteriellen Durchmessers nach dem Marathon und damit für einen positiven Einflussfaktor auf die Mikrozirkulation. Auch einen Tag nach Belastung war dieser noch wirksam.

Für den AIX hingegen – als Indikator für die Makrozirkulation – zeigte sich in Ruhe ein positiver Effekt des Vorhandenseins eines Gly49-Allels. Damit wäre die Elastizität der zentralen Gefäße durch das Vorkommen eines Gly-Allels positiv beeinflusst. Bei und nach erhöhter Downregulation der Rezeptoren unter Langzeit-Stimulation, wie bei V2 und V3, zeigte sich dieser Effekt nicht mehr.

Dass es zu einer Diskordanz zwischen den Ergebnissen bzgl. des Einflusses des Ser49Gly-SNPs auf Mikro- und Makrozirkulation kommt, kann z.B. an den unterschiedlichen Regulationsmechanismen der Gefäße liegen. Die arteriovenöse Ratio spiegelt die Autoregulationsmechanismen der intracerebralen Gefäße wieder⁽¹³⁴⁾ und wird über das NO-System beeinflusst⁽²⁰¹⁾. Diese könnten z.B. gegenüber den peripheren Gefäßen weniger stark den Einflüssen des sympathischen Nervensystems unterliegen, und somit weniger von Gly49-Carrier-Status abhängig sein.

In Zwillings- und genomweiten Studien zu einem Zusammenhang zwischen genetischen Parametern und der AV-Ratio ergab sich, dass eine genetische Grundlage für die retinalen Gefäßdurchmesser anzunehmen ist⁽¹⁸³⁾⁽²⁰⁸⁾. Letztere Untersuchung zeichnet sich v.a. durch ihre große Fallzahl von 1762 Probanden (inkl. 812 Geschwisterpaaren) und die Suche im gesamten Genom aus. Gefunden wurde dabei eine ca. je 50%-ige Abhängigkeit von der Vererbung für den arteriellen bzw. venösen Durchmesser der retinalen Gefäße. Die Kandidatengene waren entweder mit endothelialer Dysfunktion oder dem Prozess der Vaskulogenese assoziiert⁽²⁰⁸⁾.

Bei den bisherigen Studien wurden v.a. Zusammenhänge zwischen den Gefäßdurchmessern und den Genen untersucht. Dabei sei anzumerken, dass die vaskulären Durchmesser keine funktionellen Parameter sind. Die in der MaGIC-Studie untersuchte AV-Ratio ist auch nur in gewissen Gesichtspunkten ein funktioneller Messwert, da der absolvierte Marathon als Intervention und als ein Stressfaktor anzusehen ist.

Die Kandidatengene für den arteriellen Durchmesser befinden sich auf Chromosom 5, für den venösen auf Chromosom 6. In der genomweiten Studie von Xing et al. wurde u.a. auf dem Chromosom 5 an der Stelle 5q35 ein Kandidatengen für den arteriellen Durchmesser der retinalen Gefäße gefunden⁽²⁰⁸⁾. In deren Nähe befindet sich auf demselbigen Chromosom 5 (5q31 - q32) auch das Gen für den β -2-Rezeptor. Nach der Beaver-Dam-Eye-Studie wäre in der MaGIC-Studie somit also für die AV-Ratio eher ein signifikanter Zusammenhang mit dem β -2-Rezeptor, der v.a. vaskulär vorkommt, zu erwarten gewesen, der bei uns jedoch nicht nachzuweisen war.

In der MaGIC-Studie wurde das erste Mal ein Zusammenhang zwischen ADRB1-, ADRB2-, sowie ACE-SNPs und der AV-Ratio untersucht. Dabei zeigte sich der Ser49Gly-SNP des β -1-Rezeptors als Einflussfaktor auf die AV-Ratio.

4.4.1.2 Arg389Gly-Polymorphismus

In der MaGIC-Studie ist der Gly389-homozygote Genotyp mit einem Vorkommen von 8,1%, wie in anderen Kollektiven einzeln, aber auch in Kombination z.B. mit Gly49-Homozygoten, eher selten gegenüber Arg389-Homozygoten mit 49,6% und Heterozygoten mit 42,2% vertreten ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁸³⁾. Signifikante Einflüsse des Arg389Gly-SNP bestehen in der vorliegenden Untersuchung v.a. zwischen Arg389-Carriern und Non-Carriern. Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Gly389-homozygoten Athleten (n=11) ist das Risiko einer Zufallsentdeckung höher als dies evt. bei einem größerem Kollektiv der Fall gewesen wäre. Die z.T. aufwendigen Untersuchungen (zentraler Druck) reduzierten außerdem die Anzahl der untersuchten Probanden (s.o.). Dies ist als limitierender Faktor anzusehen. Aufgrund der recht niedrigen Prüfgröße beim Parameter des zentralen Drucks (0,015) sind die beobachteten Assoziationen aber nur mit geringer Wahrscheinlichkeit rein dem Zufall zuzuschreiben.

4.4.1.2.1 Diastolische Funktion: Vorhofvolumen

Minimales Vorhofvolumen

Arg389-Carrier hatten gegenüber den Non-Carriern in Ruhe ein signifikant höheres mittleres minimales Volumen des Vorhofs ($21,91 \pm 6,09$ ml vs. $17,72 \pm 3,34$ ml). Aufgrund mangelnder Signifikanz bzgl. der Unterschiede des maximalen atrialen Volumens ($53,28 \pm 12,59$ ml vs. $45,12 \pm 7,24$ ml) ist eine konkrete Aussage über die atrialen Schlagvolumina nur vage zu formulieren. Da aber eine klinische Relevanz im Zusammenhang mit dem signifikant unterschiedlichen V_{\min} besteht, wird dies hier beschrieben. Unter den Non-Arg389-Carriern könnte der Auswurf des Blutes in die Kammer evt. aus zwei verschiedenen Gründen geringer (ca. 27,4 ml vs. 31,4 ml) ausfallen. Entweder erlaubt ein hohes endsystolisches Rest-Blutvolumen im Ventrikel keinen größeren Zufluss, was für eine systolische ventrikuläre Funktionseinschränkung der Non-Arg389-Carrier sprechen könnte; oder es könnte die ventrikuläre diastolische Funktion in Form einer Relaxationsstörung eingeschränkt und die ventrikuläre Füllung dadurch beeinträchtigt sein. Dies führt dann zu einem nur mangelhaft reduziertem LA-Volumen nach der Entleerung ⁽¹⁸⁶⁾. Dieser Mechanismus müsste aber zur Folge haben, dass eine Überdehnung des linken Vorhofs gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zu einer Zunahme der Kontraktilität des LA führt ⁽⁶⁾. Dies ginge mit einer Reduktion der passiven und Steigerung der aktiven Entleerungsphase einher, d.h., die E/A-Ratio müsste wieder abnehmen ⁽¹⁶⁸⁾. Bei Visite 1 war eben dies, eine (nicht signifikant) niedrigere E/A-Ratio unter den Non-Arg389-Carriern zu sehen ($1,43 \pm 0,19$ vs. $1,65 \pm 1,43$). Wie bereits unter 1.4.2.1 beschrieben, wurde für den Gly389-Polymorphismus u.a. bereits eine erhöhte linksventrikuläre Masse gemessen ⁽¹⁷⁹⁾. Auch dies könnte zu den beschriebenen systolischen und diastolischen Einschränkungen führen.

Die Ergebnisse laufen somit mit den Ergebnissen von Sandilands et al. konform. Arg389-Carrier zeigen eine höhere Agonistenbindung und inotropes Ansprechen auf Noradrenalin, was gegenüber den Non-Carriern zu einer höheren systolischen ventrikulären Funktion und evt. höheren Schlagvolumen-Werten führen würde ⁽¹⁵⁶⁾.

Zur Aussagekraft der Vorhofvolumina muss betont werden: V_{\min} hat dabei nur eine Konduit-Funktion. V_{\max} hingegen ließe eine Aussage über die diastolische Funktion des Ventrikels zu. So konnten z.B. linksatriale Parameter und Volumina, u.a. der sogenannte linksatriale Index (LAVI) – d.h. der Quotient zwischen linksatrialem Volumen und Körperoberfläche – als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Vorhofflimmern, transitorisch ischämische Attake, AMI) und diastolische Dysfunktion herausgestellt werden ^{(146) (192)}. Dies gilt v.a. bei Personen mit vermuteter Herzinsuffizienz bei normaler LVEF ⁽¹⁰⁰⁾. Dieser Index steigt aufgrund von hohem LA-Volumen bei zunehmender diastolischer Dysfunktion an, da die Relaxation des LV mangelhaft, somit der Füllungsdruck erhöht und folglich die Entleerung des Blutes in den selbigen mangelhaft ist ⁽¹⁴⁶⁾.

Aus dieser eher vagen Interpretation geht hervor, dass dieses Themengebiet noch gänzlich erschlossen werden muss.

4.4.1.2.2 Makrozirkulation: Zentraler Blutdruck

Zentraler Blutdruck

Arg389-Carrier wiesen am Tag nach dem Marathonlauf gegenüber Non-Arg389-Carriern einen signifikant höheren mittleren zentralen Druck auf. Die im Zuge des Marathons gesunkenen Druckwerte unterschieden sich noch nicht signifikant voneinander. Erst der weitere Verlauf der Druckwerte, sprich das Nachlassen der Einflüsse durch die Belastung, war signifikant vom Arg389-Carrier-Status abhängig.

Der zentrale BP-Wert unter den Arg389-Carriern bei der dritten Messung spricht zwar für eine schnellere Rückkehr der Werte zum Ausgangswert. Die Arterienwände der Non-Arg389-Carrier wiesen aber länger die gesteigerte aktivitätsgetriggerte Elastizität – erkennbar an dem niedrigeren zentralen Druck bei V2 und V3 – auf, was als kardioprotektiv gewertet werden kann.

Hier sollte als limitierender Faktor angesehen werden, dass an den wenigen Non-Arg389-Carrier (n=9) zeitweise (V2 und V3) nur bei n=4 Probanden der zentrale Blutdruck gemessen werden konnte.

Von den Resultaten verschiedener Studien, die zum großen Teil mit unseren konform laufen, sollen hier einige Ausgewählte dargestellt werden: Arg389-Carrier zeigten gegenüber den Non-Arg389-Carriern Folgendes: ein stärkeres inotropes Ansprechen auf Noradrenalin, eine höhere Agonistenbindung am β -1-Adrenozeptor und eine gesteigerte AC-Aktivität sowie eine geringere

Agonisten-induzierte Desensibilisierung ^{(109) (149) (156)}. Dadurch könnte also der höhere zentrale Blutdruck unter den Arg389-Cariern erklärt werden.

Rochais et al. fanden hingegen bei einer *in-vitro*-Zellpopulation keinen Unterschied bzgl. der Agonistenbindung zwischen diesen verschiedenen Subgruppen ⁽¹⁵³⁾.

All diese signifikanten Untersuchungen bekräftigen somit unsere Ergebnisse. Die bisherigen Überlegungen könnten so zusammengefasst werden: Der in der MaGIC-Studie festgestellte erhöhte zentrale BP der Arg389-Carrier könnte aufgrund unterschiedlicher Desensibilisierung der ADRB1 ein weiteres Indiz für erhöhte Ino- und Chronotropie im Gegensatz zu Non-Arg389-Cariern sein.

Ebensogut kann auch gemäß $U=R \times I$ ein erhöhter vaskulärer Widerstand oder gesteigerter Blutfluss durch ein erhöhtes kardiales SV die Ursache für einen gesteigerten zentralen BP sein.

Nun könnten aber unterschiedliche Mechanismen, die durch Stimulation des β -1-Rezeptors moduliert werden ⁽¹⁵⁾, das SV und somit den zentralen BP beeinflussen. Für einige davon fanden Autoren in Studien sowohl an Gesunden als auch an Bypass-Patienten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Arg389Gly-Genotypen: einerseits in der Kraftentwicklung und Schnelligkeit von Adrenalin-induzierter Kontraktion und Relaxation ^{(119) (177)}; andererseits in belastungsinduzierten kardialen Effekten, gemessen anhand der HF oder der Verkürzung der Systole bei jungen gesunden Ausdauerathleten ⁽²²⁾.

Eine Ursache, dass bisher kein Unterschied zwischen den Subgruppen im Gegensatz zu der Ergebnissen der MaGIC-Studie gefunden wurden, mag nicht nur sein, dass der Blutdruck viele verschiedene Einflüsse wie z.B. TPR und SV hat, sondern könnte auch folgenden Hintergrund haben: Eine externe Noradrenalin- bzw. Dobutamin-Gabe simuliert zwar eine starke körperliche Belastung, bei der Katecholamine endogen freigesetzt werden. Unterschiede zwischen den Untersuchungsergebnissen dieser beiden Methoden sind dennoch vorhanden. Bei der Hochdosis-Dobutamin-Gabe werden höhere Kontraktilität und geringere Nachlast als während physiologischer Belastung erzeugt. Diese Art von Untersuchung wird v.a. für die Entdeckung koronarer Herzkrankheiten angewendet ⁽⁷⁾. Bei aktivem körperlichem Stress hingegen fand man höhere HFs, höheren kardialen Output (EF) und höhere Nachlast, was durch eine höhere kardiale Reserve bedingt ist ⁽³³⁾. Aus diesen Gründen sind die Studien mit exogener Katecholamin-Gabe und die MaGIC-Studie mit endogener Katecholamin-Freisetzung nicht vollständig vergleichbar. Ein Unterschied in Bezug auf die bisher untersuchten Parameter, HF und EF, zwischen den Arg389Gly-Genotypen konnte in dieser Studie nicht entdeckt werden bzw. wurde nicht untersucht.

Da sich nun der Arg389Gly-SNP auf dem β -1-Rezeptor-Gen befindet, würde eine Einflussnahme dieses SNPs über die Desensibilisierung der ADRB1 am Herzen näher liegen als diejenigen über den TPR.

4.4.2 β -2-adrenerger Rezeptor

4.4.2.1 Arg16Gly-Polymorphismus

Das Gly16-Allel stellte sich bei *in-vitro*-Untersuchungen von Leineweber et al. und Green et al. als dasjenige dominante Allel im Arg16Gly-SNP heraus, das mit einer stärkeren Agonisten-induzierten Downregulation des β -2-Rezeptors in Verbindung gebracht wird ^{(69) (94)}.

Bei einer *in-vitro*-Studie an Lymphozyten von Asthmatikern konnte für diesen SNP kein Einfluss auf funktionelle Eigenschaften, wie z.B. Ligandenbindung und AC-Aktivität unter Stimulation, gefunden werden ⁽¹⁰³⁾.

Hardy-Weinberg-Äquilibrium

In dem beobachteten Kollektiv der MaGIC-Studie zeigten sich Arg16- und Gly16-Homozygote über- sowie Heterozygote unterrepräsentiert. Dass eine Abweichung vom HWÄ, d.h. der statistisch erwarteten Verteilung der Genotypen, festgestellt wurde, könnte dadurch zu erklären sein, dass die Population der Marathonläufer eine Selektion der Bevölkerung darstellt, bei der sich auch die Ausprägungen der Gene von der Normalbevölkerung unterscheiden. D.h., wenn man sich besondere Phänotypen heraussucht und die 'Besonderheit' auch mit den Genen zusammenhängt, dann können auch Abweichungen der Genotypen vom HWÄ möglich sein. Das würde bedeuten, dass die Fallzahl dieser Studie nicht ausreichend war, um diesem Selektionsdruck, der durch die Studienveranstalter produziert wurde, standzuhalten. Dieser Selektionsbias könnte durch eine höhere Fallzahl in zukünftigen Studien möglicherweise unterbunden werden.

Die Abweichung von dem Gleichgewicht veranlasste dazu, die Allelfrequenz in anderen Studien zu betrachten. Auch Timmermann et al. und Bushjan et al. sahen eine Überrepräsentation von Homozygoten in verschiedenen Personengruppen ^{(24) (188)}. Cagliani et al. beschrieben ebenfalls Abweichungen vom HWÄ für β -2-Rezeptor-Genotypen in europäischen Kohorten ⁽²⁶⁾.

Auf der anderen Seite wurde weder beim Erstbeschreiber des Polymorphismus noch bei der überwiegenden Zahl der Studien, die sich mit dem Arg16Gly-SNP beschäftigten, eine Abweichung vom HWÄ beschrieben ^{(31) (94) (150)}.

Für den Arg16Gly-SNP fielen in der MaGIC-Studie signifikante Zusammenhänge zum AIx sowie zentralen BP auf. Da für diese Parameter bei V2 und V3 die Fallzahl nur bei ca. 50 lag, wurden diese Korrelationen in der vorliegenden Arbeit nicht aufgeführt. Grund dafür ist die Annahme, dass bei einem Abweichen vom HWÄ bei n=140 dies bei noch geringerer Fallzahl auch der Fall sein wird.

4.4.2.1.1 Kreislaufparameter: Herzfrequenz

Herzfrequenz

Im Laufe der Erholungsphase nach dem Marathon zeigten die Gly16-Carrier eine signifikant geringere Abnahme der HF als die Non-Gly16-Carrier. D.h., der Rückgang der HF nach der Extrembelastung zum Ausgangswert fiel bei den Sportlern mit dem Gly16-Allel schwächer aus, was bedeuten würde, dass die Erholung dieser Werte langsamer verlief. Die Werte von V2 und V3 unterschieden sich dabei nicht signifikant. Der Zusammenhang könnte mit der Agonisten-induzierten Downregulation zusammenhängen. Aufgrund dessen kam es bei diesen Probanden somit in der Erholungsphase verzögert zur Regeneration der HF.

Viele Studien konnten bei *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen der unterschiedlichen genetischen Varianten des Arg16Gly keinen Unterschied bzgl. des Anstiegs der HF unter physikalischer oder medikamentöser Belastung feststellen ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹¹⁾.

Lediglich Eisenach et al. entdeckten bisher in einem sehr kleinen Kollektiv, dass die Gly16-Gruppe unter isometrischen Belastung eine höhere HF und einen höheren kardialen Auswurf als die Arg16-Gruppe generiert hat ⁽⁵²⁾.

Anhand der Ergebnisse unserer Studie könnte diskutiert werden, ob der Arg16Gly-Polymorphismus doch einen gewissen Einfluss auf die funktionelle Aktivität des β -2-Rezeptors – auch am Herz ⁽⁴⁵⁾ – haben könnte.

4.4.2.1.1.1 Laborparameter: C-Reaktives Protein und N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

CRP

Gly16-Carrier zeigten gegenüber den Non-Gly16-Carriern nach dem Marathon eine weniger starke Senkung des CRP-Wertes vom V1-Wert und damit einhergehend einen höheren CRP-Wert nach der Belastung. In Ruhe unterschieden sich die CRP-Werte der beiden Gruppen noch nicht signifikant voneinander.

Die scheinbare Abnahme des CRP-Wertes im Laufe des Marathons ist möglicherweise durch die Beanspruchung der Leber durch höhere – aktuell erforderliche – Stoffwechselfunktionen, z.B. die Glykogenolyse und Fettsäureoxidation unter der Belastung ⁽¹²⁵⁾, zu erklären.

Dass grundsätzlich die Werte erst am Tag nach dem Marathon erhöht sind, liegt daran, dass es im Zuge der hepatische CRP-Produktion zu einer verzögerten Freisetzung dieses Markers kommt ⁽¹³⁹⁾⁽¹⁶⁷⁾.

Die allgemeine Zunahme des CRP nach dem Marathon korrelierte negativ mit dem Trainingsstatus, was auch schon durch Tomaszewski et al. herausgefunden wurde ⁽¹⁸⁹⁾.

Einschränkend sei hier zu erwähnen, dass aufgrund der verzögerten Freisetzung dieses Entzündungsparameters v.a. die CRP-Werte 24 h post Marathon interessant sind.

Leszek et al. waren einige der wenigen Forscher, die sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen CRP und ADRB2-SNPs befassten. Sie entdeckten keinen Einfluss des genetischen Parameters Arg16Gly auf die klinischen Prognosefaktoren der Herzinsuffizienz CRP und NT-proBNP ⁽⁹⁷⁾.

Die Tatsache, dass auch β -Antagonisten die Konzentration des CRPs herabsetzen ⁽⁸²⁾, lässt die Überlegung zu, dass genauso SNPs der β -Rezeptoren den Anstieg dieses inflammatorischen Markers beeinflussen können. Wessel et al. konnten anhand einer Studie an 229 Zwillingspaaren bereits aufzeigen, dass der Arg19Cys-SNP, der ADRB2-Gen-Promotor, den CRP-Wert mitbestimmt ⁽²⁰⁰⁾. In der MaGIC-Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Es konnte aber ein Hinweis auf einen Einfluss des β -2-Arg16Gly-SNP gefunden werden.

Der genaue pathophysiologische Mechanismus des β -Blocker-Effekts auf Inflammationsmarker ist noch nicht bekannt. Verschiedene Ideenansätze werden diskutiert. β -Blocker könnten der Arteriosklerose dahingehend entgegenwirken, dass die Inflammation der Plaques und die Immunreaktion reduziert werden ⁽⁸²⁾. Adrenozeptoren, v.a. vom β -2-Typ, finden sich auf den Abwehrzellen ⁽⁵⁷⁾. Eine starke akute sympathische Aktivierung, wie bei Absolvierung eines Marathons oder anderen Stresssituationen, führt v.a. zu einer vorübergehenden Suppression (und gleichzeitiger Aktivierung) des Immunsystems ⁽¹²⁷⁾. Man geht davon aus, dass das Immunsystem unter Kontrolle des adrenergen System durch Kontakte zwischen Nervenendigungen und Lymphozyten steht. Das durch β -Rezeptor und AC ausgelöste cAMP kann wiederum die T-Zell-Proliferation und Funktion modulieren ⁽⁵⁴⁾ und die IL-6-Produktion direkt stimulieren ⁽⁶⁵⁾.

Bei CHF entsteht neben der positiven Beeinflussung der Hämodynamik (HF-Senkung, EF-Anstieg etc.) ⁽⁴⁾ der Benefit einer β -Blockade durch Senkung von TNF- α und IL-1- β ⁽¹⁴³⁾ sowie einem Anstieg von T-Suppressor-Zellen ⁽¹⁰⁶⁾.

Das Ergebnis von bisherigen Untersuchungen sowie der MaGIC-Studie kann möglicherweise so zusammengefasst werden: Der Einfluss der β -Blocker auf die Senkung von Entzündungsparametern wird nicht allein über Senkung von Wandstress und damit verminderte Plaqueaktivität erzeugt, sondern es muss auch über direkte Mechanismen eine solche Wirkung erzielt werden. Daraus kann geschlossen werden, dass es durch unterschiedliche genetische Ausprägung der ADRB2 zu unterschiedlicher Reaktion auf Stimulationsreize kommt und dadurch Entzündungsreaktionen unterschiedlich beeinflusst werden können.

Geht man also davon aus, dass die Stimulation von ADRB2 zu einer Suppression des Immunsystems führt, könnte es durch die Downregulation des Gly16-ADRB2 zu verminderter Unterdrückung der Entzündungsreaktion und damit erhöhten CRP-Werten kommen.

NT-proBNP

Ein signifikanter Zusammenhang wurde zwischen den Messungen der NT-proBNP-Werte und dem Arg16Gly-Genotyp sowie dem Arg16-Carrier-Status gefunden. Non-Arg16-Carrier zeigten im Anschluss an den Marathon nach einer stärkeren Zunahme einen höheren mittleren V2-NT-proBNP-Wert gegenüber den Arg16-Carriern, deren Werte weniger anstiegen. Dementsprechend wird bei Vorhandensein des Arg16-Allels weniger NT-proBNP aus dem Herzen freigesetzt. Die NT-proBNP-Werte der Gly16-Homozygoten nahmen nach dem Marathon gegenüber den Werten der anderen Probanden auch wieder stärker ab.

Der Verlauf der NT-proBNP-Werte kann folgendermaßen zusammengefasst werden: Bei Vorhandensein eines Arg16-Allels wird unter und nach schwerer körperlicher Aktivität weniger NT-proBNP aus dem Herzen freigesetzt, als es bei Non-Arg16-Carriern der Fall ist.

Bei den verwendeten laborchemischen Messgeräten liegt der altersabhängige Grenzwert bei 88 bzw. 227 pg/ml (s.o.). Dabei ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil an pathologisch erhöhten NT-proBNP-Werten und dem Arg16Gly-SNP.

Die NT-proBNP-Freisetzung aus dem linken Ventrikel geschieht physiologischerweise kontinuierlich⁽²¹⁰⁾. Als Folge von systolischer und diastolischer Dysfunktion, inkl. Ischämie im Myokard, kommt es zu erhöhter Wandspannung und Dehnung⁽¹⁸⁴⁾. Dies wiederum ist der Auslöser für die Zunahme der NT-proBNP-Sekretion in das Blut, um eine Inhibition des Natrium-Transports in den renalen Sammelrohren und dadurch eine verstärkte Diurese sowie Vasodilatation zu bewirken⁽⁷¹⁾.

Die Tatsache, dass Gly16-ADRB2 anfälliger für eine Downregulation sind, kann hier nicht unbedingt für die Erklärung der schwächeren systolischen Funktion und Peptid-Werte herangezogen werden, da in diesen Analysen nicht der Gly16-, sondern der Arg16-Carrier-Status signifikante Auffälligkeiten bzgl. dieses kardialen Markers zeigte.

Ob ein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen mit erhöhten BNP-Werten und den ADRB besteht, kann anhand der erfolgten Untersuchungen in der MaGIC-Studie kaum formuliert werden. Verschiedene Aspekte und Überlegungen diesbezüglich sollen aber nicht unerwähnt bleiben: Ander et al. stellten bei der Untersuchung von isolierten adulten Mäuse-Kardiomyozyten fest, dass eine β -1-Rezeptor-Stimulation die gesteigerte NT-proBNP-mRNA-Expression abmildert und zu Apoptose führt. Ohne eine solche Stimulierung stieg die Expression bereits nach 48 Stunden Kultur immens

an ⁽³⁾. Zwar handelt es sich dabei um eine *in-vitro*-Untersuchung und die Betrachtung des β -1-Rezeptors. Eine direkte Übertragung der bisherigen ADRB1-Ergebnisse auf die der ADRB2 ist selbstverständlich nicht möglich. Doch gibt auch die genannte Studie – zusammen mit den Ergebnissen der *in-vivo*-MaGIC-Studie – Hinweise darauf, dass die genetische Ausprägung des Arg16Gly-SNP aufgrund unterschiedlicher Downregulation der β -2-Rezeptoren eine Abmilderung der NT-proBNP-Freisetzung beeinflussen könnte. Obwohl der β -1-Adrenozeptor gegenüber dem β -2-Adrenozeptor der häufigere und damit einflussreichere Rezeptor am Herzen ist, kann auch der β -2-Rezeptor in gewissem Maße positive inotrope und chronotrope Effekte ausüben ⁽¹⁷⁾.

Auf der anderen Seite könnte es durch die vermutete Allel-abhängige Regulation der β -2-Rezeptoren an den Gefäßen über Senkung der Nachlast und Rückkopplungsmechanismen zu einer reduzierten NT-proBNP-Freisetzung ⁽¹⁹⁶⁾ kommen.

Ein Anstieg der NT-pro-BNP-Werte, als Marker für die CHF ⁽⁹⁷⁾, korreliert mit der Belastung des Herzens. Damit könnte die Entdeckung, dass Arg16-Carrier durchweg niedrigere NT-proBNP-Mengen freisetzen, in Zusammenhang stehen. Arg16-Carrier wären somit in Ruhe und bei schwerer körperlicher Belastung besser als Non-Arg16-Carrier vor kardialen Schäden und atrialer Wandspannung geschützt.

Nach Betrachtung der Laborparameter kann zusammengefasst werden, dass das Arg16- gegenüber dem Gly16-Allel eher kardioprotektiv wirkt.

4.4.2.1.2 EKG: Long-QT-Syndrom

LQTS

Für das unterschiedliche Auftreten eines Long-QT-Syndroms in Ruhe und in der Erholungsphase nach Belastung konnte eine signifikante Beeinflussung durch den Arg16Gly-Polymorphismus gefunden werden. Bei dem Vergleich von Visite 3 zu Visite 1 hatte unter den Arg16-Homozygoten keiner, unter den Heterozygoten hingegen 18,8% ein LQTS entwickelt.

Daraus ließe sich schließen, dass Heterozygote eine stärkere Tendenz zur Entwicklung von ventrikulären Repolarisationsstörungen in der Phase nach Belastung zeigen. Das Auftreten eines QT-Intervalls von > 440 ms hat sich in den bisherigen Studien als mit kardialen Ereignissen und erhöhter Mortalität assoziiert gezeigt ^{(42) (140)}. Als klinisch relevant wird heute allerdings ein Wert von ≥ 500 ms angesehen, im Bereich ≥ 450 ms und < 500 ms findet sich eine gewisse „Grauzone“, die weiterer Prüfung bedarf ⁽³⁶⁾.

Die Dauer des QT-Intervalls zeigte sich vom autonomen Nervensystem und der Konzentration zirkulierender Katecholamine beeinflusst ⁽¹¹⁾. Diese unterschied sich bei der Belastung und sympathischen Aktivierung durch den Marathon im Verlauf der drei Visiten sicherlich stark ⁽¹⁷⁰⁾.

Die Erbllichkeit der QTc-Intervall-Länge wurde in bisherigen Studien zwischen 25% und 52% eingeschätzt ^{(23) (29)}. In verschiedenen Untersuchungen wurden Assoziationen zwischen solchen EKG-Veränderungen und Genen gefunden. Dabei wurden Genstellen auf den Chromosomen 3, 4, 7, 11 und 21 als Einflussfaktoren auf das QT-Intervall entdeckt ^{(126) (141) (173)}. Diese Kandidatengene spielen v.a. bei Kodierung für kardiale Kalium- und Natrium-Ionenkanäle eine Rolle, die die De- und Repolarisation des Aktionspotentials kontrollieren ⁽⁶⁷⁾: Zum einen wird die Downregulation von spannungsabhängigen Kalium-Kanälen (langsame: KCNQ1, KCNE1, schnelle: HCNH1) reguliert, zum anderen wird die Hochregulation von Natrium-Kanälen (SCN5A) gesteuert ⁽³⁷⁾. Diese Zusammenhänge sollen nicht unerwähnt bleiben, auch wenn sich die in der MaGIC-Studie untersuchten Gene auf Chromosom 5 (β -2-Adrenozeptor), 10 (β -1-Adrenozeptor) und 17 (ACE) befinden.

Marx et al. versuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen dem β -adrenergen-Rezeptor und dem Auftreten eines LQTS folgendermaßen zu erklären: Das sympathische Nervensystem moduliert das kardiale Aktionspotential mit Hilfe von β -Rezeptor-Aktivierung, die bei Belastung den langsamen Kalium-Ionen-Ausfluss beschleunigt und das Aktionspotential verkürzt ⁽¹⁰⁸⁾. Mutationen in zwei spannungsabhängigen Kalium-Kanal-Untereinheiten, hKCNQ1 und hKCNE1, verlängern durch Minderung des Kalium-Stroms dieses Aktionspotential und führen zu einer LQTS-Form ⁽¹⁵⁸⁾. Bei Belastung kann dies mit fatalen Arrhythmien einhergehen ⁽¹⁷¹⁾. Nach der Untersuchung von Marx et al. konnte festgestellt werden, dass β -Rezeptoren zur Modulation dieser spannungsabhängigen Kanäle einen makromolekularen Komplex aus dem hKCNQ1, cAMP, Proteinkinase A (PKA) und Proteinphosphatase 1 (PP1) und einem weiteren Protein namens „Yotiao“ benötigen, das bei Mutation nicht binden kann. Ohne diesen Komplex können die Ionenkanäle nicht adäquat in veränderten Situationen reguliert werden ⁽¹⁰⁸⁾. Nun kann dieser komplexe Zusammenhang unter Umständen durch den Arg16Gly-SNP moduliert werden, wofür es in der vorliegenden Studie zumindest Anhaltspunkte gibt. Zwar ist nicht davon auszugehen, dass die Probanden, die ein LQTS unter Belastung oder in der darauffolgenden Erholung entwickelten, diese hKCNQ1-Mutation einheitlich aufweisen. Aber es ist möglich, dass es beim heterozygote Genotyp durch die Mutation des Wildtyps zu einer Abweichung in der Struktur und Funktion des Rezeptormoleküls ⁽⁹⁹⁾ kommt. Dieses bindet womöglich dadurch die nötigen Proteine (cAMP, PKA und PP1) z.B. schwächer, die Beschleunigung des Kalium-Ionen-Ausstroms wird somit mangelhaft und es kommt zu einem erhöhten Auftreten von Repolarisationsstörungen.

Studien zu einer möglichen Assoziation zwischen β -2-Rezeptoren und dem Auftreten von LQTS erbrachten bisher vereinzelt signifikante Resultate. Kanki et al. konnten in einer Studie mit 93 LQTS-Patienten und drei Kontrollgruppen keinen signifikanten Zusammenhang zu dem Arg16Gly- oder Glu27Gln-SNP finden. Aber Gly16/Gln27-Homozygote traten in einer Non-LQTS-Gruppe mit 1,5%

signifikant seltener auf als in den drei übrigen Gruppen (zwei Non-LQTS- und eine LQTS-Gruppe). Damit könnte diese homozygote Gen-Kombination als ein gewisser Risikofaktor gewertet werden ⁽⁸⁴⁾.

4.4.2.1.3 Diastolische Funktion: E/A-Ratio

E/A-Ratio

Bei vergleichbaren Ausgangswerten der E/A-Ratio in den Gruppen mit und ohne Gly16-Allel zeigten Non-Gly16-Carrier nach dem Marathon im Mittel eine signifikant niedrigere Ratio als Gly16-Carrier. Das Glycin-Allel an dieser Genomstelle im β -2-Adrenozeptor könnte folglich nach einer schweren körperlichen Belastung für eine bessere diastolische Funktion verantwortlich sein: Es ist in Frage zu stellen, ob dies mit der Agonisten-induzierten Downregulation in Zusammenhang steht ⁽⁹⁴⁾. So könnten z.B. unter Belastung die höheren Katecholaminspiegel zu einer Downregulation der Gly16-ADRB2 führen, wodurch das Ansprechen auf die Stimulation verringert und diastolische Leistung – nicht zu Ungunsten der systolischen - vermehrt würde.

Des Weiteren wurde oben beschrieben, dass Non-Arg16-Carrier höhere NT-proBNP-Werte nach Belastung hatten. Ein Vergleich der Ergebnisse zur E/A-Ratio mit denen der NT-proBNP – als diastolischem Funktionsparameter – ist hier nur bedingt möglich, da einmal der Gly16- und einmal der Arg16-Carrier-Status signifikante Resultate brachten. Da bei CHF-Patienten aber beispielsweise die Therapie mit Nesiritide, ein rekombinantes BNP, zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion führt ⁽¹⁹⁹⁾, kann Folgendes überlegt werden: Unter Gly16-Homozygoten könnte die hohe Peptid-Freisetzung dazu geführt haben, dass sich die Compliance des LV verbessert wird und dadurch die E/A-Ratio höher ausfällt.

Überlegungen zu den Ursachen für einen Zusammenhang zwischen einem Adrenozeptor-SNP und der diastolischen Funktion nach körperlicher Belastung könnten – in Zusammenschau der bisherigen Forschungsergebnisse – wie folgt lauten: Wie oben beschrieben gehören zu den Einflussfaktoren auf die aktive Relaxation als auch die passive Steifigkeit Veränderungen der Myozyten selbst. Das schließt Modifikationen in der Calcium-Homöostase (Calcium-Konzentration, -Transport, beteiligte Proteine (Phospholamban, Calmodulin)) und dem Energiehaushalt (Schritte der Kontraktion) aber v.a. der Relaxation als Energie-verbrauchendem Prozess (ATPase) mit ein. So führte im Rattenmodell von Tian et al. ein erhöhter ADP-Spiegel (erhöhte ADP/ATP-Ratio durch eingeschränkte Recyclingmöglichkeit bei Kreatinphosphat-Mangel) zu einem höheren LV-enddiastolischen Druck als Zeichen einer diastolischen Funktionseinschränkung. Dies geschah am ehesten über den Mechanismus einer verlangsamten Lösung der Brückenbindung zwischen Myosin und Aktin ^{(187) (212)}.

Zusammenfassend können durch eine solch schwere körperliche Belastung sicherlich Veränderungen im Elektrolyt- und Energiehaushalt als Ursache für die Einbußen der diastolischen Funktion vermutet werden.

4.4.2.2 Glu27Gln-Polymorphismus

Folgender Abschnitt fasst die bisherigen relevanten Ergebnisse über den Glu27Gln-Polymorphismus zusammen.

Zwar wurde für den Glu27Gln-ADRB2-Polymorphismus kein Einfluss auf *funktionelle* Eigenschaften, wie z.B. die Ligandenbindung und die AC-Aktivität unter Stimulation, gefunden ⁽¹⁰³⁾. Bei *in-vitro*-Untersuchungen von Leineweber et al. und Green et al. schienen aber Träger des Glu27-Allels im β -2-Rezeptor resistent gegen eine Verminderung der Rezeptoren nach Stimulation durch Katecholamine zu sein ^{(69) (94)}. Eine beinahe 60-fach höhere Isoprenalin-Konzentration wurde benötigt, um die Glu27-Varianten der β -2-Rezeptoren genauso wie die Gln27-Varianten herunterzuregulieren ⁽⁶⁸⁾. D.h., die Desensibilisierung von Glu27-Homozygoten entwickelte sich deutlich langsamer ⁽¹⁷⁶⁾.

Des Weiteren ist die Betrachtung der Genkopplung wichtig, um mögliche Zusammenhänge zwischen den SNPs zu erfassen. Wie schon erwähnt, hat man in früheren Untersuchungen herausgefunden, dass zwischen dem Codon 16 und 27 sowie dem BUP eine enge Kopplung besteht ⁽⁴⁶⁾. Dass Personen, die homozygot für den Genotyp Glu27 sind, auch meist homozygot für Gly16 sind (in diesem Fall zu 89,5%), wird auch in anderen Untersuchungen beschrieben ^{(16) (86)}. Arg16/Glu27-Genotypen hingegen sind selten und präsentieren sich in Studien häufig zu weniger als 1% in der Bevölkerung ⁽⁸⁶⁾. Personen, die homozygot für das Arg19-Allel sind, sind auch fast immer homozygot für Glu27 bzw. Gly16Glu27 ^{(50) (112)}.

Bei der Kombination Gly16/Glu27 schien das Gly16-Allel dominant zu wirken und sogar für eine stärkere Downregulation als bei Gln27-Genotypen verantwortlich zu sein. Der extrem seltene Genotyp Arg16/Glu27 hingegen zeigte sich als vollständig resistent gegenüber einer Verminderung der ADRB2-Rezeptoranzahl nach dauerhafter Stimulation ⁽⁶⁸⁾.

Im Gegensatz zu den vielen Studien (s.o. unter 4.4.1) bzgl. des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf β -Blocker und den Polymorphismen des β -1-Rezeptors beschäftigten sich bisher nur wenige Studien mit dem Antwortverhalten der β -2-Rezeptoren auf Sympatholytika. Kaye et al. untersuchten eben die Effektivität dieses Medikamententyps in Abhängigkeit von ADRB2-SNPs. Dabei bewirkte Carvedilol, ein kombinierter α -1- und β -Blocker, unter Glu27-Cariern der 80 CHF-Patienten bei 86% eine verbesserte linksventrikuläre EF (eine Verbesserung wurde als Zunahme um 10% definiert, „good responder“) gegenüber 55% bei Gln27-Homozygoten („poor responder“) ⁽⁸⁵⁾. Metra et al. konnten in der Behandlung von CHF-Patienten das Ergebnis bestätigen ⁽¹¹³⁾. Dieses Resultat findet sich in Übereinstimmung mit der oben beschriebenen Resistenz gegenüber der Downregulation unter den Glu27-Cariern. Dadurch wird offensichtlich, dass auch die SNPs der β -2-Rezeptoren nicht nur für die Regulation der vaskulären, sondern auch der kardialen Funktion relevant sind.

4.4.2.2.1 Diastolische Funktion: E/A-Ratio, Total Ejection Fraction und True Ejection Fraction

E/A-Ratio

Zwischen V1 und V2 fiel unter den Sportlern mit dem Gln27-Allel die Absenkung der E/A-Ratio signifikant stärker als bei den Non-Gln27-Carriern aus. Die Querschnittswerte bei V1 bzw. V2 zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Daraus ließe sich schließen, dass Personen mit dem Gln27-Allel bei Belastung unter einer stärkeren Verschlechterung der diastolischen Funktion leiden, während unter Non-Gln27-Carriern die diastolische Funktion bei langandauernder Anstrengung besser erhalten bleibt.

Castellano et al. fanden in einer Studie mit 571 Testpersonen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Glu27Gln-SNP und der diastolischen Funktion ⁽³⁰⁾. Es könnten im Zuge der MaGIC-Studie, die den Zusammenhang zwischen den β -Rezeptoren und den physiologischen Vorgängen unter Belastung untersucht, neue Ideen zum Verständnis der unterschiedlichen Reaktionsweisen des Herzens hervorgebracht werden. So könnten die Katecholamine bei den Gln27-Carriern durch Downregulation ihre initial positive Wirkung auf die systolische und z.T. diastolische Funktion nicht vollständig ausüben wie es evt. bei der Glu27-Variante der Fall ist, die ja resistent gegen das Herunterregulieren der ADRB2 scheint.

Total EF

Ein weiterer – vermutlich diastolischer – Parameter war vom Glu27Gln-Polymorphismus abhängig. Unter den Gln27-Carriern lag die Gesamt-EF des Vorhofs bei V1 gegenüber den Non-Gln27-Carriern bei einem signifikant und deutlich schwächeren Wert. Daraus könnte man ableiten, dass das Gln-Allel an dieser Stelle im Gen einen Einfluss auf die niedrigere Auswurffraktion des Vorhofs in Ruhesituation hat.

Inwieweit ein Zusammenhang zwischen den ventrikulären und atrialen Parametern besteht, könnte die Fragestellung fortlaufender Studien darstellen. Aber die Ergebnisse der MaGIC-Studie deuten darauf hin, dass das Tragen des Gln27-Allels einen negativen funktionellen Einfluss auf beide Parameter hat (E/A-Ratio im Verlauf zwischen V1 und V2; Total EF in V1).

True EF

Als relativ neuer Parameter wird in dieser Studie auch die True EF betrachtet. Auf die aktive Vorhof-EF schien das Vorhandensein eines Glu27-Allels signifikant positiv zu wirken. Der Mittelwert dieser Probanden lag nach dem Marathon höher als der Wert unter den Non-Glu27-Carriern. D.h., der Abfall durch die körperliche Belastung fiel bei den Glu27-Carriern geringer aus, die Effektivität der atrialen Muskelkontraktionen blieben nach dem Marathon näher am Ruhezustand und damit am gemessenen Maximalwert. Das Ausgangsniveau der beiden Gruppen war vergleichbar.

Die Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Vorhofvolumetrie bei Visite 2 sind mit Vorsicht zu betrachten, da nach dem Marathon nur 52 der 140 Probanden diesbezüglich untersucht werden konnten.

Andere Forscher konnten keinen eindeutigen Zusammenhang entdecken. Viele Studien hatten bei *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen der unterschiedlichen genetischen Varianten des Glu27Gln-SNP keinen Unterschied bzgl. des Anstiegs der HF und der Kontraktilität unter Belastung festgestellt ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹¹⁾.

Bei durch HF-Anstieg induzierter Verkürzung der Diastole kommt der aktiven Vorhofentleerung durch erhöhte Vorspannung im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus eine größere Bedeutung zu ⁽⁶⁾. Die Glu27-Carrier zeigten hierbei eine weniger starke Einschränkung.

Da nun die True EF im Gesamtkollektiv, d.h. sowohl bei den Glu27-Carriern als auch den Non-Glu27-Carriern, im Verlauf der Belastung abfällt, liegt es nahe zu vermuten, dass der stärkere Abfall unter den Non-Glu27-Carriern für stärkere diastolische Dysfunktion spricht. Dabei würde die Füllungsphase des Ventrikels zum Hauptteil durch die passive Sogwirkung bewerkstelligt werden.

So ergaben sich in dieser Studie gewisse Hinweise, dass unterschiedliche Glu27Gln-Carrier-Status einen Einfluss auf die gesamte atriale EF bzw. die aktive EF haben. Eine gemeinsame Betrachtung dieser beiden Parameter ist nur bedingt möglich, da sich die Total EF aus der Summe der Anteile aus aktiver und passiver EF zusammensetzt. Dabei kann z.B. eine höhere Gesamt-EF, sowohl durch einen Anstieg der aktiven oder passiven EF als auch durch den Anstieg beider gemeinsam im Sinne eines erhöhten Gesamtflusses verursacht werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein Vergleich der Ergebnisse der atrialen EFs (Total vs. True EF) und derjenigen der E/A-Ratio ebenfalls nur bedingt durchführbar sind, da unterschiedliche Subgruppen (Gln27- vs. Glu27-Carrier-Status) auffällig waren. Folgendes zeigt sich dennoch: Von allen Subgruppen sind die Glu27-Homozygoten bzgl. der diastolischen Funktion im Zuge des Marathons am meisten begünstigt (Non-Gln27-Carrier: E/A-Ratio, Total-EF, Glu27-Carrier: True EF).

4.4.2.2.2 Makrozirkulation: Augmentationsindex und zentraler Blutdruck

Aix

Ein mittlerer Abfall des Aix während des Marathons fiel bei den Gln27-Carriern signifikant geringer als bei den Non-Gln27-Carriern aus. Diese Non-Carrier erfuhren in dem zeitlichen Verlauf der Erholungsphase wiederum eine beträchtliche Zunahme des Indexes, die unter den Gln27-Carriern weniger stark ausgeprägt war. Bei V1, V2 und V3 unterschieden sich diese Werte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Zum einen deutet das Fehlen des Gln27-Allels auf einen positiven Einfluss auf die arterielle Elastizität unter Belastung hin. Gln27-Carrier weisen somit eine erhöhte Tendenz zu starren Gefäßwänden und damit verbundenem Risiko verminderter Myokardperfusion unter körperlicher Anstrengung auf ⁽¹⁵⁵⁾. Zum anderen war eine erhöhte Elastizität bei den Non-Gln27-Cariern zu verzeichnen, welche nicht über die nächsten ca. 24 Stunden persistierte.

Ein Erklärungsversuch für die Veränderungen während der drei Untersuchungen könnte folgendermaßen lauten: In Ruhe fällt die reflektierte Welle in die Systole. Die Differenz zwischen beiden Druckgipfeln, d.h. die Augmentation ist positiv, der AIX und somit die Steifigkeit höher als unter Belastung ⁽¹²⁸⁾. Unter körperlicher Anstrengung nimmt der AIX grundsätzlich ab ⁽¹¹¹⁾. Dies ist durch die erhöhte HF und Verlagerung der reflektierten Pulswelle in die Diastole erklärbar, wodurch der Inflexionspunkt niedriger liegt. Dies führt über eine negative Augmentation zu niedrigerem Index (als Faustregel gilt: Pro Zunahme um 10 Schläge/min \rightarrow AIX-Abnahme um 4%) ⁽²⁰³⁾.

In bisherigen Untersuchungen wurden konforme Ergebnisse dazu gefunden. Unter Glu27-homozygoten Probanden, sprich Non-Gln27-Cariern, wurde nach der lokaler Gabe von Isoproterenol ein höherer Blutfluss und eine maximale Weitstellung der Venen gemessen, als das bei Gln27-Cariern der Fall war. Betreffe dies nun auch die Arterien, würde dies für stärkere Vasodilatation, geringere Steifigkeit und niedrigeren AIX unter Belastung sprechen. Diese Ergebnisse könnten auf ein stärkeres Agonisten-stimuliertes Antwortverhalten unter Glu27-Homozygoten ⁽⁴⁹⁾ und stärkere Downregulation auf Seiten der Gln27-Adrenozeptoren ⁽³⁴⁾ zurückzuführen sein.

In weiteren Studien konnte auch für den Gly16/Glu27-Genotyp eine erhöhte Vasodilatation und ein gesteigerter Blutfluss unter psychischem Stress und isometrischer Belastung bzw. vierzehntägiger Terbutalin-Gabe gemessen werden ^{(19) (191)}. Folgende Reihenfolge von Haplotypen mit abnehmender Vasodilatation konnten Dishy et al. unter Betrachtung der SNP-Kombinationen aufstellen: Gly16Gly/Glu27Glu > Gly16Gly/Gln27Gln > Arg16Arg/Gln27Gln ⁽⁴⁹⁾. Dieses Ergebnis könnte darauf beruhen, dass Glu27-Homozygote fast immer auch homozygot für Gly16 sind ⁽¹⁶⁾. Dabei wird deutlich, dass, wie in der MaGIC-Studie, bei Personen, die das Gln-27-Allel tragen, die Gefäßwände weniger elastisch und vermehrt steif sind.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie sollten diesbezüglich noch aufgeführt werden. Bei Chen et al. wurde in der Bogalusa Heart Study festgestellt, dass nur bei afroamerikanischen Erwachsenen (n=366) ein Zusammenhang zwischen dem Arg16Gly-SNP und der PWV in Ruhe besteht. Aufgrund der Verknüpfung zwischen Codon 16 und 27 könnte hier auch eine solche Assoziation des Glu27Gln-SNP zur PWV bestehen. So könnte also bei den Gln27-Cariern, die meist Arg16-Carrier sind, über eine erhöhte PWV auch ein erhöhter AIX bestehen. Bei kaukasischen Personen (n=891) stellten Chen et al. diesen Zusammenhang in Ruhe nicht fest ⁽³¹⁾.

In der MaGIC-Studie hingegen konnten die bei Chen untersuchten Zusammenhänge auch unter Europäern gefunden werden: eine erniedrigte vaskuläre Steife bei der Gruppe der Glu27-Homozygoten. Hierbei stellte die in unsere Studie deutlich geringere Fallzahl (n=140) eine zu erwähnende Limitation dar. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte eine unterschiedliche Allelverteilung in den beiden Studien sein (Allelfrequenz Arg vs. Gly: Chen et al: 36,1% vs. 63,9%; MaGIC: 54,4% vs. 45,6%). Außerdem betrachteten Chen et al. nur den Arg16Gly-SNP und nicht direkt den Glu27Gln-SNP, wobei der Arg16Gly-SNP bei Chen et al. - im Gegensatz zur MaGIC-Studie - im HWÄ lag⁽³¹⁾.

Was des Weiteren in der MaGIC-Studie auffiel, dass unter den Non-Gln27-Carriern sowohl die diastolische als auch die vaskuläre Funktion besser ausfiel als bei den Gln27-Carriern. Das physiologische Bindeglied könnte hier NO darstellen. NO führt nicht nur zu einer Vasodilatation der Gefäße, sondern kann am Herzen zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion führen. So zeigten Paulus et al., dass sowohl an gesunden als auch transplantierten Herzen die Infusion von Substanz P, welche NO freisetzt, zu einem Anstieg der LV-enddiastolischen Volumens und Abfall der LV-enddiastolischen Drucks – evt. auch über Modulation der kardialen Metabolismus - kam. Dies lässt darauf schließen, dass NO zu einer erhöhten linksventrikulären Dehnbarkeit und somit zu einer besseren diastolischen Funktion führt⁽¹³⁶⁾.

Zentraler Blutdruck

Im Vergleich zu der ersten zeigten Gln27-Carrier bei der dritten Visite einen signifikant niedrigeren, Non-Gln27-Carrier einen höheren zentralen Druck. Nur die Änderungen zwischen V1 und V3 waren signifikant unterschiedlich. Im Verlauf nach dem Marathon war eine allgemeine Zunahme des zentralen BP, d.h. eine Abnahme der vaskulären Wandsteifigkeit, zu verzeichnen. Somit könnte das Gln-Allel für länger bestehende höhere Gefäßelastizität nach einer körperlichen Extrembelastung relevant sein.

Dieses Ergebnis weicht von den Ergebnissen des AIX ab. Für den Gln27-Carrier-Status wurde dabei eine erhöhte Steifigkeit der Gefäßwände postuliert. Aufgrund dieser Divergenz zwischen den makrovaskulären Parametern ist eine Folge-Studie mit höherer Fallzahl anzustreben.

Auch die Genkombinationen mit den Non-Gln27-Carriern zeigten unter Belastung einen geringen Anstieg des systolischen BP. Die Ergebnisse dieser vaskulären Parameter der MaGIC-Studie – systolischen BP, zentraler BP – isoliert betrachtet, ließe zu dem Schluss kommen, dass das Glu27-Allel einen Einfluss auf vermehrte Steifigkeit von Gefäßwänden und geringere Elastizität unter Belastung aufweist.

4.4.2.3 Arg19Cys-Polymorphismus

Zur Interpretation der Ergebnisse, die zwischen dem Arg19Cys-SNP und den phänotypischen Parametern in der vorliegenden Studie entdeckt wurden, ist die Kenntnis bisheriger Untersuchungsergebnisse zur Rezeptorexpression des β -2-Rezeptors in Abhängigkeit von dem BUP hilfreich.

In vitro konnte für Zellen mit dem Cys19-Allel eine zweifach höhere β -2-Rezeptor-Expression und entsprechend höhere Rezeptordichte gegenüber der Arg19-Variante festgestellt werden. Grund für dieses Ergebnis könnte der Arg19Cys-SNP des β -2-Rezeptors sein, der die genetische Basis für unterschiedliches sympathisches Antwortverhalten und unterschiedliche Effektivität von β -Adrenozeptor-modulativen Therapeutika bildet ⁽¹¹²⁾.

Hingegen zeigte der Arg19Cys-SNP bei Asthmatikern unter Isoprenalin-Gabe keinen Einfluss auf die Expression und Ligandenbindung des β -Rezeptors in Lymphozyten ⁽¹⁰³⁾.

4.4.2.3.1 Diastolische Funktion: E/A-Ratio, E/E'-Ratio und True Ejection Fraction

E/A-Ratio

Im Verlauf zwischen V1 und V2 war für die Cys19-Carrier vs. Non-Cys19-Carrier eine signifikant stärkere Abnahme der E/A-Ratio vom Ausgangswert zu verzeichnen.

Aus diesen Ergebnissen ließe sich ableiten, dass das Fehlen des Cys19-Allels vor einem weit stärkeren Abfall der E/A-Ratio und damit diastolischer Funktionseinschränkung unter Belastung bewahren könnte.

Da unter den Cys19-Carriern eine höhere Rezeptorexpression festgestellt wurde⁽¹¹²⁾, könnte der Zusammenhang so dargestellt werden: Unter Belastung könnte es über eine Modulation der Calcium-Homöostase und des Energiehaushaltes zu einer Einschränkung der diastolischen Funktion kommen ⁽²¹²⁾.

E/E'-Ratio

Arg19-Carrier zeigten eine niedrigere E/E'-Ratio als Non-Arg19-Carrier bei V1, V2 und auch V3. Signifikant niedriger waren die Werte nur bei V1 und V3. Trotz der Erholungsphase nach dem Marathon lagen beide Gruppen, Carrier und Non-Carrier, im Mittel über dem Wert von „8“ – als Hinweis auf einen erhöhten LV-Füllungsdrucks bzw. eine diastolische Relaxationsstörung. Um diese Anzeichen auf eine diastolische Dysfunktion sicher abzuklären, müssen zusätzliche Parameter anhand des Mitral- und Pulmonaleinstromprofils sowie die LA-Größe betrachtet werden ^{(20) (104)}. Hierbei wurde weder für V_{\max} noch V_{\min} ein signifikanter Zusammenhang mit dem Arg19-Carrier-Status gefunden. Bei V3 zeigten v.a. die Non-Arg19-Carrier – jedoch nicht signifikant – niedrigere

Volumenwerte, was – nach der E/E'-Ratio zu urteilen – bei besserer Relaxationsfähigkeit eher für die Arg19-Carrier zu erwarten gewesen wäre. Zusammenfassend ist das Schalgvolumen entscheidend. Da Probanden ohne das Arginin als 19. AS im ADRB2-Protein sogar in der Ruhemessung im kritischen Bereich der E/E'-Ratio lagen, kann aber vermutet werden, dass das Vorhandensein eines Arg19-Allels vor einer, wenn auch evt. nur subklinischen, diastolischen Einschränkung in gewisser Weise schützen könnte.

Die Ergebnisse von E/E'- und E/A-Ratio sind nicht direkt vergleichbar, da unterschiedliche Carrier-Status signifikant Einfluss nahmen. Da Zähler und Nenner der E/E'-Ratio von der Vorlast mitbestimmt werden, gilt dieser Parameter gegenüber der E/A-Ratio ⁽¹⁸¹⁾ als vorteilhaft, da er vorlastunabhängig ist ⁽⁶²⁾. Limitierend muss erwähnt werden, dass das maximale Volumen als Kovariable in die Analysen genommen hätte werden müssen, worauf jedoch aufgrund der Komplexität verzichtet wurde.

Die Entdeckung, dass die Cys19-Variante mit erhöhter Rezeptorexpression verbunden ist, könnte Folgendes vermuten lassen ⁽¹¹²⁾: Unter Belastung freigesetzte Katecholamine können auch in der Erholungsphase noch effektiv in Form von positiver Inotropie und Chronotropie wirken und die Relaxationsphase, d.h. die Diastole, kürzer und ineffektiver ausfallen lassen. Als limitierenden Faktor ist zu erwähnen, dass die HF als Kovariable mit einbezogen hätten werden können, um diesen Einfluss zu minimieren. Es konnte jedoch nur bei wenigen Athleten (38,6%) die Herzfrequenz während des Marathons via Pulsuhr gemessen werden.

Die Resultate bzgl. des Zusammenhangs zwischen Arg19Cys-SNP und der diastolischen Funktion der Marathonläufer könnten wie folgt erfasst werden: Zwar beeinflussten unterschiedliche Carrier-Status die Parameter der diastolischen Funktion, dennoch fiel auf, dass v.a. Arg19-Homozygote sowohl in Ruhe als auch unter und nach Belastung diesbezüglich begünstigt waren. Als Ursache für diese Tendenz käme z.B. die niedrigere Rezeptordichte und damit ein geringeres Katecholamin-Ansprechen unter diesen Non-Cys19-Cariern in Frage.

True EF

Zusammenfassend kann man sagen, dass Probanden mit dem Arg19-Allel nach dem Marathon eine höhere True EF als Cys19-Homozygote halten konnten. D.h., die Abnahme unter den Arg19-Cariern fällt geringer aus. Zwischen Visite 1 und Visite 3 erfahren – im Vergleich zu einer durchschnittlichen Zunahme der True EF ohne das Cys19-Allel – Testpersonen mit dem Cys19-Allel eine weitere Abnahme der EF.

Bei einer höheren aktiven atrialen Auswurfleistung, die die Arg19-Carrier nach dem Marathon gegenüber Non-Arg19-Cariern hatten, kann man dennoch nicht von einem höheren atrioventrikulären

Gesamtfluss und möglicherweise höherer Gesamtleistung des Herzens ausgehen, da die totale Vorhof-EF unter den Arg19-Cariern ungefähr so hoch wie die der Non-Carrier war.

Wie bereits in der Diskussion zum Glu27Gln-Polymorphismus beschrieben, waren Personen, die homozygot für das Arg19-Allel sind aufgrund der genetischen Kopplung ⁽¹¹²⁾ alle (100%) homozygot für Glu27 bzw. zum größten Teil (82,4%) homozygot für Gly16Glu27. In der MaGIC-Studie konnte für den Phänotyp der True EF ein möglicher Einfluss des Glu27Gln- und auch des Arg19Cys-SNP gefunden werden. Dabei fiel auf, dass nach der extremen körperlichen Belastung in Visite 2 sowohl Arg19-Carrier als auch Glu27-Carrier die höheren True-EF-Werte gegenüber ihren jeweiligen Non-Cariern aufwiesen, was wiederum auf die These des Linkages zurückzuführen sein kann. Somit könnten Ergebnisse der MaGIC-Studie bzgl. dieses Polymorphismus durchaus die These von McGraw et al. unterstützen ⁽¹¹²⁾.

Die genaue Bedeutung der atrialen EFs für die diastolische Funktion ist dabei noch nicht genau bekannt und es bedarf noch weiterer Analysen zur Evaluierung der hämodynamischen Bedeutung und Zusammenhänge.

4.5 Das Renin-Angiotensin-System

4.5.1 ACE-I/D-Polymorphismus

Um den Einfluss des ACE-I/D-Polymorphismus auf die phänotypischen kardialen, vaskulären und inflammatorischen Parameter erörtern zu können, sind die bisherigen Ergebnisse bzgl. dieses SNP hier zusammengetragen: Das Vorhandensein des Insertions-Allels zeigte in vielen Studien einen geringeren Serum-ACE-Spiegel ⁽²⁸⁾ ⁽¹⁵²⁾. Der erhöhte ACE-Plasma-Spiegel unter den ACE-Non-I-Carriern, d.h. DD gegenüber ID und II, könnte zu erhöhtem Angiotensin-II- und erniedrigtem Bradykinin-Spiegeln führen. Dadurch käme es zu erhöhter Vasokonstriktion und vermehrter Proliferation von glatten Muskelzellen ⁽²⁷⁾, inkl. der Herzmuskelmasse ⁽¹²⁰⁾. Unter den D-Allel-Carriern verbessert sich offensichtlich aus diesem Grund unter ACE-Hemmer-Therapie die koronarendotheliale Dysfunktion stärker als bei Fehlen eines solchen D-Allels ⁽¹⁴⁴⁾.

Des Weiteren kann es bei dem D-Homozygoten über niedrigere Bradykininspiegel zu niedrigeren NO-Konzentrationen und Einflüssen auf Hämodynamik – vaskulär und kardial ⁽¹³⁶⁾- kommen.

4.5.1.1 Kreislaufparameter: Systolischer Blutdruck

Systolischer Blutdruck

Der systolische BP unter den ACE-I-Carriern nahm in der Regenerationsphase signifikant stärker zu, d.h., kehrte schneller zum Ausgangswert zurück, als dies bei Non-I-Carriern der Fall war. Das Vorhandensein des Insertions-Allels spricht somit für schnellere Reversibilität der systolischen BP-Veränderungen nach Belastung.

Nach Ashley et al. bestimmt der ACE-Genotyp die – klinisch inapparente – systolische (bezüglich Verkürzungsfraktion) und diastolische (bezüglich Dezelerationszeit) linksventrikuläre Dysfunktion nach Absolvierung eines 300-Meilen-Wettkampfes. Hierbei nehmen die Autoren an, dass diese echokardiographisch gemessenen Veränderungen auf eine erhöhte Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei den D-Homozygoten zurückzuführen sei, welche mittels der Blutdruckvariabilität gemessen wurde ⁽⁸⁾. Ob dabei ein höherer ACE-Plasma-Spiegel und damit verbundenen niedrigere NO-Spiegel unter D-Homozygoten eine Rolle spielt, bleibt hier offen.

Diese These könnte auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bzgl. des BP-Verhaltens – nämlich nach Belastung anhaltend reduzierte BP-Werte durch anhaltende Vasodilatation bei stärkerer Regulierbarkeit durch das sympathikogavale System– unterstützt werden.

In Ruhe konnte weder in der MaGIC-Studie noch von Dima et al. bei Untersuchung von gesunden Personen ein Zusammenhang zwischen dem ACE-I/D-SNP und dem peripheren BP, als weiteren Hinweis auf einen möglichen genetischen Einfluss auf das autonome Nervensystem, gefunden werden ⁽⁴⁸⁾.

4.5.1.2 Laborparameter: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide

NT-proBNP

Sowohl zu dem D- als auch zu dem I-Carrier-Status fand sich diesbezüglich ein Zusammenhang. Die NT-proBNP-Werte der Non-D-Carrier fielen zwischen dem Marathon und dem darauffolgenden Tag signifikant stärker als die der D-Carrier ab. Entsprechend hatten sie bei Visite 3 eine weniger hohe Differenz zum Ruhewert gegenüber den D-Carriern.

Außerdem bestand zwischen den NT-proBNP-Werten am Tag nach dem Wettkampf ein Zusammenhang mit dem ACE-I-Carrier-Status. Auffällig war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der 3. Quartile. Der Anteil der Non-I-Carrier überwog deutlich gegenüber dem der I-Carrier in dieser Kategorie.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes ablesen: D-Carrier zeigen höhere NT-proBNP-Werte. Non-D-Carrier zeigten einen stärkeren Abfall der NT-proBNP-Werte in der Entspannungsphase sowie eine geringere Amplitude zu den Ruhemesswerten. Das Insertions-Allel könnte als ein Präventionsfaktor gegen erhöhte Wandspannung im Herzen wirken.

Mit der bisher geltenden Theorie laufen diese Ergebnisse konform: Bei der D-Variante müsste es danach über höhere ACE- und niedrigere Bradykininpiegel zu niedrigeren NO-Konzentrationen kommen. Dies würde wiederum nach Paulus' Theorie ⁽¹³⁶⁾ die diastolische Funktion negativ beeinflussen. Dadurch würde die schwächere ventrikuläre Relaxationsfähigkeit die myokardiale Wandspannung und damit die NT-proBNP-Freisetzung erhöhen.

4.5.1.3 EKG: EKG-Auffälligkeiten

Unter allen I-Cariern entwickelten 35,6% eine EKG-Auffälligkeit im Verlauf des Marathons, unter den Non-I-Cariern hingegen 55,6%. Häufig waren dabei EKGs mit verlängerter QTc-Zeit.

Dementsprechend könnte das Tragen eines Insertions-Allels vor der Entwicklung eines auffälligen EKGs unter Belastung, was mit einem erhöhten Risiko z.B. für Arrhythmien ⁽¹⁷¹⁾ verbunden sein kann, schützen. In der weiteren Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer speziellen EKG-Veränderung (z.B. AV-Block 1.°, T-Negativierung) und diesem SNP gefunden werden.

Bei einem Follow-Up über vier Jahre entdeckte man an älteren (62 - 81 Jahre) chinesischen Probanden eine Assoziation zwischen dem ACE-D-Allel und einer Prolongation des QTc-Intervalls ⁽¹⁰¹⁾. Die Prüfgröße im Test auf die Abhängigkeit des LQTS-Auftretens in Ruhe vom ACE-I/D-SNP betrug 0,720, das heißt, dass ein Zusammenhang zwischen dem ACE-I/D-SNP und dem Auftreten solcher Repolarisationsstörungen eher unwahrscheinlich ist. Damit konnte das Ergebnis von Lin et al. in der MaGIC-Studie nicht reproduziert werden. Grund dafür können die unterschiedlichen Rassen und die anderen Altersgrenzen (30 und 60 Jahren) sein, welche sicherlich auch das Auftreten von LQTS mitbestimmen.

Hudecová et al. fanden unter Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie eine Korrelation zwischen der QTc-Länge und maximaler LV-Wanddicke ⁽⁷⁷⁾. Fraglich ist nun, ob die D-homozygoten Probanden aufgrund höherer Herzmuskelmasse ⁽¹²⁰⁾ und Umbauprozessen zu Reizleitungs- und Erregungsstörungen neigen und dadurch das EKG nach Belastung häufiger teilweise pathologische Veränderungen zeigt.

4.5.1.4 Diastolische Funktion: E/A-Ratio, E/E'-Ratio und Total Ejection Fraction

E/A-Ratio

Der ACE-I/D-SNP zeigte seinen signifikanten Einfluss auf das Verhältnis von früher zu später LV-Einflusswelle sowohl in der Regenerationsphase als auch im Verlauf von der Ausgangs- zur Endmessung: D-Carrier wiesen am Tag nach dem Marathon eine signifikant höhere E/A-Ratio als Non-D-Carrier auf. Von V2 zu V3 stiegen unter den D-Cariern die E/A-Ratio-Werte stärker gegenüber den I-Homozygoten. Sie verzeichneten im Gegensatz zu den Probanden ohne D-Allel eine nur gering niedrigere E/A-Ratio bei der Visite 3 im Vergleich zur Ruhemessung (D-Carrier vs. Non-D-Carrier: $1,62 \pm 0,43$ à $0,98 \pm 0,25$ à $1,55 \pm 0,38$ vs. $1,70 \pm 0,47$ à $0,94 \pm 0,22$ à $1,36 \pm 0,32$).

Eine weniger reduzierte E/A-Ratio spricht für fehlende Zeichen einer diastolischen Dysfunktion. Weder bei V1 und V2 noch im Verlauf von V1 zu V2 waren die E/A-Ratio-Werte zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedlich.

Das Vorhandensein des D-Allels spricht somit für eine stärkere bzw. frühere Erholung der diastolischen Funktion von den kardiovaskulären Veränderungen unter Belastung. Testpersonen ohne D-Allel hingegen waren bis zu dem Zeitpunkt der dritten Untersuchung noch deutlich von der ursprünglichen diastolischen Funktion entfernt.

Ashley et al konnten so z.B. für I-Carrier nur eine stärkere *systolische* Einschränkung nach Absolvierung eines Marathons messen. Hier wurde für die I-Homozygoten zusätzlich eine eingeschränkte *diastolische* Funktion nach der Extrembelastung gefunden.

Bisherige Studien hingegen stellten ihre Messungen der E/A-Ratio v.a. in Ruhe auf und zeigten divergierende Ergebnisse. Unter Hypertonikern zeigten D-Homozygote eine starke Korrelation zu diastolischen Füllungsabnormalitäten im LV. D.h., es bestand eine enge negative Korrelation zwischen der E/A-Ratio und der LV-Masse für den D-homozygoten Genotyp. Die bekanntermaßen höhere LV-Masse unter den Probanden mit dem DD-Genotyp⁽¹²⁰⁾ war mit einer stärkeren Abnahme der Spitzen-E/A-Ratio assoziiert. Dies spricht für eine Verlängerung der aktiven myokardialen Relaxationszeit und für eine schwächere diastolische Funktion. Für die heterozygoten und I-homozygoten Testpersonen bestand solch ein Zusammenhang nicht⁽³²⁾. Da auch dort eine höhere LV-Masse unter D-Homozygoten gefunden wurde, ist es naheliegend, dass die diastolische Funktion erniedrigt ist. Mögliche Ursache für die unterschiedlichen Resultate könnte die Auswahl der Probanden und die Untersuchungsbedingungen sein (Hypertoniker vs. Athleten; Muskelmassenzunahme durch Bluthochdruck vs. durch Ausdauertraining; Ruhe vs. Belastung).

E/E'-Ratio

Non-D-Carrier verzeichneten in der Follow-Up-Untersuchung gegenüber D-Carriern eine niedrigere E/E'-Ratio – welche in einem Bereich lagen, die auf einen normalen LV-Füllungsdruck⁽²⁰⁾ schließen lassen – sowie sogar eine Verbesserung dieses diastolischen Parameters im Vergleich zu den V1-Werten.

Will man die Messungen der E/E'-Ratio in dieser Studie isoliert betrachten, kann man Folgendes vermuten: Das Vorhandensein eines D-Allels lässt somit einen Einfluss auf eine höhere E/E'-Ratio auch nach Erholung von einer schweren Belastung und damit auf mangelnde Reversibilität dieser Veränderung mit kritischem LV-Füllungsdruck innerhalb der ersten 24 Stunden schließen. Bei den Non-D-Carriern tritt die Regeneration schneller ein und ist damit mit einer besseren diastolischen Funktion assoziiert. Dementsprechend könnte Folgendes wiederum physiologische Grundlage des Zusammenhangs sein: Bei den D-homozygoten Probanden könnte über höhere ACE-, niedrigere

Bradykinin- und folglich niedrigere NO-Spiegel auch die diastolische Funktion negativ beeinflusst sein.⁽¹³⁶⁾

Bei gemeinsamer Beurteilung der E/A-Ratio und E/E'-Ratio fallen die widersprüchlichen Ergebnisse bzgl. des ACE-SNP-Einflusses auf die diastolische Funktion in der Regenerationsphase auf. Eine mögliche Ursache kann Folgendes spielen: Die E/E'-Ratio, welche septal gemessen wurde, ist offensichtlich nicht nur von den diastolischen Vorgängen im linken Ventrikel, sondern auch von denen im rechten Ventrikels beeinflusst. Wegen der Vorlastunabhängigkeit der E/E'-Ratio wäre dieser Parameter der vorlastabhängigen E/A-Ratio in der Aussagekraft höher gestellt⁽¹⁸¹⁾.

Mak et al. stellten in einer Studie eine Korrelation zwischen E/E'-Ratio und BNP-Werten ($r=0,48$) fest, die also als ein Parameter für eine diastolische Dysfunktion genutzt werden kann⁽¹⁰⁷⁾. In der MaGIC-Studie konnte dieses Ergebnis noch um den Einfluss des D-Allels erweitert werden. Dieses ging mit stärkerer Dysfunktion und höheren NT-proBNP-Werten (s.o. unter 4.5.1.2) als bei I-Homozygoten einher. Einschränkend muss jedoch erwähnt sein, dass NT-proBNP auch als Parameter der systolischen Funktion gesehen werden und diese repräsentieren kann.

Total EF

Bei den Analysen zur Total EF bei V1 zeigte sich, dass die D-homozygoten Männer signifikant höhere Werte gegenüber den II-Homozygoten und den I-Carriern aufwiesen. Das Vorhandensein eines Insertions-Allels lässt somit einen Einfluss auf eine niedrigere atriale Gesamt-EF in Ruhe vermuten. Die physiologische Bedeutung einer niedrigeren Auswurfraction des Vorhofs, wie bei den I-Carriern der Fall, und ein möglicher Zusammenhang mit der diastolischen Funktion des Ventrikels bleiben zu prüfen.

Denkbar ist des Weiteren der Einfluss einer höheren ACE-Konzentration unter den D-Homozygoten⁽¹⁵²⁾ auf die LV-Compliance. Durch direkten Einfluss auf die myokardiale Relaxationsfähigkeit könnte der stärkere atriale Auswurf bedingt sein.

Im Gesamtkollektiv unterschieden sich die Werte nicht signifikant.

4.5.1.5 Makrozirkulation: Zentraler Blutdruck

Zentraler Blutdruck

Die I-Carrier zeigten einen kaum merklichen Anstieg des zentralen BP im Verlauf des ersten Tages nach dem Marathon. Unter den Non-I-Carriern fiel diese Zunahme zwischen V2 und V3 deutlich höher aus. Diese zeigten eine stärkere Schwankung des zentralen Drucks unter Belastung und nach Erholung. Es lässt zwar für eine deutlichere Zunahme der Gefäßelastizität bei lang andauernder körperlicher Betätigung schließen. Diese Veränderungen waren aber schnell reversibel.

Das Vorhandensein des Insertions-Allels im ACE-Gen kann für weniger starke, aber länger anhaltende Gefäßelastizität mit verantwortlich sein. Die Gegebenheit, dass ACE-I-Carrier einen niedrigeren ACE-Plasma-Spiegel aufweisen und somit die Hemmung von NO geringer ausfällt, könnte Folgendes erklären: Bei erhöhtem NO-Spiegel, v.a. unter Belastung, können sie auch über 24 Stunden nach Belastung via Vasodilatation den erniedrigten zentralen Druck halten ⁽¹⁶⁹⁾. Somit könnte wiederum die stärkere sympathische Regulierbarkeit – in diesem Fall der Gefäße – unter den D-homozygoten Probanden, wie von Ashley et al. postuliert ⁽⁸⁾, bestätigt werden.

Im einem Review von Lacolley et al. ⁽⁹¹⁾ über bisher gefundene Zusammenhänge zwischen genetischen Parametern und arterieller Steife geht Folgendes hervor: In einem Kollektiv mit gesunden Probanden hatten I-Carrier eine erhöhte PWV durch verminderte Dehnbarkeit ⁽¹⁰⁾. In der Studie von Mattace-Raso et al. wiesen unter 3001 Probanden im höheren Alter D-Carrier eine erhöhte ACE-Plasma-Aktivität und höhere Dehnbarkeit der Karotis-Gefäße auf ⁽¹¹⁰⁾. Auch in der oben genannten Studie von Dima et al. an Personen mit geringem Risikoprofil hatten D-Allel-Carrier eine niedrigere PWV und weniger steife Gefäße ⁽⁴⁸⁾.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass Non-I-Carrier bzgl. der Parameter der Makrozirkulation in bisherigen sowie in der MaGIC-Studie gegenüber I-Cariern in der Hinsicht begünstigt waren, dass die Gefäßelastizität stärker modulierbar ist. I-Carrier behielten aber nach dem Marathon die vermehrte Gefäßelastizität zentral, jedoch nicht peripher (systolischer Blutdruck), länger bei. Mit den Ergebnissen der diastolischen Funktion (NT-proBNP, E/E'-Ratio) können als gemeinsame physiologische Grundlage unterschiedliche ACE- und NO-Konzentrationen vermutet werden.

4.6 Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit sowie auf Gefahr und Prophylaxe myokardialer Ereignisse beim Marathon- und Langstreckenlauf

Die SNPs scheinen somit einen modulierenden Einfluss auf die Regulation der Hämodynamik sowohl in Ruhe als auch unter Belastung und nach Erholung zu nehmen. Diese Einflussnahme auf die phänotypischen Parameter kann zum Teil durch das genotypen-abhängige unterschiedliche Antwortverhalten der β -Adrenozeptoren auf Agonisten bzw. unterschiedlich hohe Enzymaktivität des ACE erklärt werden.

Dabei muss betont werden, dass die Änderungen, die direkt nach dem Marathon gemessen wurden, nicht mit den Änderungen während dieser körperlichen Belastung identisch sind.

Leistungsfähigkeit

Bei Ashley et al. konnte trotz der Überexpression des I-Allels unter den Elite-Athleten kein Zusammenhang zu der für den Marathon benötigten Laufzeit gefunden werden⁽⁸⁾. In der vorliegenden Studie konnte diesbezüglich genauso wenig eine signifikante Verknüpfung zu einem der Gene entdeckt werden. Es darf aber nach den Ergebnissen der MaGIC-Studie vermutet werden, dass nicht nur die sportliche Vorbereitung, körperliche Fitness und Motivation die eigene Wettkampfdauer beeinflussen. Sondern es haben auch die untersuchten Gene einen gewissen Einfluss auf die kardiovaskulären Parameter jedes Einzelnen. Die Leistungsfähigkeit eines Sportlers ist somit ein multifaktorielles Geschehen. Der genaue Zusammenhang zur genetischen Disposition kann aktuell nicht bestimmt werden.

Gefahr und Prophylaxe myokardialer Ereignisse

Bei manchen Genotypen bzw. Genotyp-Kombinationen bestanden stärkere Hinweise für Pathologien als bei anderen, so z.B. im EKG, bei der Echokardiographie oder im Labor. Somit sind manche genotypischen Parameter, wie der Gln27-, Cys19-, ACE-D- und der Non-Gly49-Carrier-Status, möglicherweise als gewisse Risikofaktoren für kardiale und vaskuläre Prozesse zu werten. Inwieweit wirklich von einer erhöhten Gefährdung für das Leben der Sportler in Zusammenhang mit diesen Genen ausgegangen darf, bleibt in weiteren Studien zu klären.

Da nun aber durch Gene die phänotypische Ausprägung determiniert ist und diese wohl aber der individuellen Anforderung entsprechend nicht an- und ausgeschaltet werden kann, ist eine Prophylaxe gegen kardiovaskuläre Verletzungen und Prozesse in dieser Hinsicht nicht möglich. Umgekehrt könnte nun aber bei Personen, denen eine schwere körperliche Ausdauerbelastung im Beruf oder in der Freizeit bevorsteht, Folgendes zur Debatte gestellt werden: Kann nicht nur eine körperliche Untersuchung, sondern eben auch eine genetische mehr Klarheit über das individuelle Risiko mit sich bringen? Gleiches könnte für Personen gelten, die schon unter kardiovaskulären Vorerkrankungen wie

Hypertonie, leichter kardiale Insuffizienz oder LQTS leiden. Aufgabe späterer Studien wird sein, zu erforschen, ob überhaupt und inwieweit in naher oder eher ferner Zukunft ein genetisches Screening, z.B. der β -Rezeptoren bzw. des ACE, von Leistungssportlern und Freizeitathleten sinnvoll ist. Könnten hier mögliche kardiale und vaskuläre Ereignisse zumindest unter Belastung vermieden werden oder vor ernsthaften Schäden durch Unterlassung starker Überanstrengung schützen? Bei phänotypischen Parametern, die schon in Ruhe Hinweise für ernsthafte pathologische Prozesse zeigen, könnten regelmäßige körperliche Kontrollen das Risiko, das durch eine bestimmte genetische Konstellation erhöht ist, zu mindern versuchen. Auf der anderen Seite muss nicht jeder „genetische Risikofaktor“ zwangsläufig auch mit einer risikoreichen phänotypischen Ausprägung einhergehen. Dabei sei zu bedenken, dass die Follow-up-Untersuchungen binnen 24 Stunden durchgeführt wurden, und, dass die Veränderungen womöglich bereits am zweiten Tag nach dem Marathon alle vollständig reversibel gewesen wären.

Nun könnte aber durch ein solches Screening, darauffolgendes Abraten durch den Arzt und Unterlassung eines Langstreckenlaufs dem Läufer die Möglichkeit zu einer derartigen Lebenserfahrung genommen werden.

5 Zusammenfassung

Zahlreiche Veröffentlichungen beschäftigen sich mit Nutzen und Schaden körperlicher Betätigung und dem Einfluss genetischer Parameter auf kardiovaskuläre Faktoren. Nur wenige Studien befassten sich jedoch mit den Auswirkungen unter starker Belastung. Ziel dieser Doktorarbeit war die *in-vivo*-Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Polymorphismen von β -1- und β -2-Adrenozeptoren- bzw. des ACE-Gens und kardiovaskulären Größen in Zuge eines Marathonlaufs. In die MaGIC-Studie 2007 und 2008 wurden insgesamt 140 gesunde Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren einbezogen und in Ruhe vor (V1), direkt nach (V2) und am Tag nach dem Marathon (V3) untersucht. Analysiert wurden die Messungen im Querschnitt sowie die Veränderungen im Verlauf.: 1. Kreislaufparameter (Herzfrequenz, Blutdruck), 2. kardiale und inflammatorische Marker im Blut (CRP, cTNT, NT-proBNP), 3. elektrokardiographische Auffälligkeiten, 4. diastolische Funktion mit speziellem Augenmerk auf Vorhofparameter (Vorhof-EF, Vorhofvolumina) sowie 5. makro- (zentraler Druck, Augmentationsindex) und 6. mikrovaskuläre Größen (arteriovenöse Ratio). Das Hauptaugenmerk wird auf die Ergebnisse aus V2 und V3 gelegt.

Mittels Polymerase-Ketten-Reaktion, Restriktionsverdau und Gelelektrophorese wurden sechs SNPs in zwei verschiedenen Genen im adrenergen System (ADRB1: Ser49Gly, Arg389Gly; ADRB2: Arg16Gly, Glu27Gln, Arg19Cys (BUP)) bzw. im ACE-Gen (Insertion/Deletion) genotypisiert. Folgende signifikante Zusammenhänge stellten sich zwischen den geno- und phänotypischen Parametern heraus:

1. Ser49Gly-SNP des ADRB1: **Kardiale Funktion**: Gly49-Carrier zeigten sich durchweg gegenüber Non-Gly49-Carriern begünstigt (V1: niedrigere E/E'-Ratio ($p=0,01$); V2: niedrigere NT-proBNP-Werte ($p=0,03$); V3: höhere E/A-Ratio ($p=0,03$)) **Vaskulär**: Gly49-Carrier zeigten gegenüber Non-Gly49-Carriern nach dem Marathon einen geringeren Anstieg der AV-Ratio ($p=0,049$) als Hinweis auf mangelnde Elastizität cerebraler Gefäße.

2. Arg389Gly-SNP des ADRB1: **Vaskulär**: Der zentrale Druck unter den Arg389-Carriern war am Tag nach dem Marathon näher am Ausgangsniveau ($p=0,02$). Non-Arg389-Carriern behielten somit die durch körperliche Belastung gesteigerte Elastizität der Arterienwände länger bei.

3. Arg16Gly-SNP des ADRB2: Durch Überrepräsentation der Homozygoten lag dieser SNP nicht im HWÄ. Die Ergebnisse diesbezüglich (HF, CRP, NT-proBNP, E/A-Ratio, LQTS) sind somit nur eingeschränkt verwertbar.

4. Glu27Gln-SNP des ADRB2: Weitere Hinweise für eine mögliche Resistenz von Glu27-Carriern gegen eine Downregulation sowie für eine Kopplung zwischen Codon 16, 27 und dem BUP konnten gefunden werden. **Diastolische Funktion**: Von allen Subgruppen waren insgesamt Glu27-Homozygote am stärksten begünstigt (V1: höhere Total-EF ($p=0,02$); V2-V1: geringerer Abfall der E/A-Ratio ($p=0,004$); V2: höhere True EF unter Glu27-Carriern ($p=0,04$)).

5. Arg19Cys-SNP des ADRB2: **Diastolische Funktion**: Von allen Subgruppen schienen Arg19-Homozygote sowohl in Ruhe als auch unter und nach Belastung begünstigt, was auf eine niedrigere Rezeptordichte zurückgeführt werden kann. (Unter Arg19-Cariern: a) V2: höhere True EF ($p=0,01$); b) V3: niedrigere E/E'-Ratio ($p=0,03$); Unter Cys19-Cariern: a) V1: geringere Total EF ($p=0,03$); b) V3-V1: Abnahme der True EF ($p=0,04$)).

6. ACE-I/D-SNP: Die Zusammenhänge können z.T. durch höhere ACE-Plasma-Spiegel unter D-homozygoten Personen erklärt werden. Vermutlich wird über das NO-System Einfluss auf das kardiovaskuläre System geübt. **Diastolische Funktion**: D-Carrier zeigten Hinweise für eine erhöhte Wandspannung oder schwache Ökonomisierung des Herzzyklus (NT-proBNP: V3: höhere Werte ($p=0,02$); V3-V2: langsameren Abfall ($p=0,04$); V3-V1: höhere Amplitude ($p=0,01$)) sowie für eine diastolische Relaxationsstörung (E/E'-Ratio: V3: erhöht auch nach Erholung ($p=0,01$), V3-V1: mangelnde Reversibilität ($p=0,01$)). **EKG**: D-Homozygoten entwickelten unter Belastung häufiger eine EKG-Auffälligkeit als I-Cariern ($p=0,04$). **Vaskulär**: I-Carrier behielten nach dem Marathon die vermehrte Gefäßelastizität zentral, jedoch nicht peripher, länger bei (V2: Zentraler BP: $p=0,03$; systolischen BP ($p=0,02$)). Die Gefäßelastizität unter den Non-I-Carrier ist dagegen stärker modulierbar.

Die beschriebenen sechs SNPs scheinen somit einen modulierenden Einfluss auf die Regulation der Hämodynamik und die kardiale Komposition sowohl in Ruhe als auch unter extremer körperlicher Belastung und in der Erholungsphase zu nehmen. Da es sich bei der aktuellen Studie um eine eher kleine Studie in Bezug auf Genetik handelt, sollte sie im Sinne einer Pilotstudie gesehen werden. Um diese Ergebnisse zu bestätigen und zu eruieren, sind also weitere Studien, z.B. mit höherer Fallzahl, sinnvoll, in denen v.a. diastolische Parameter näher betrachtet werden sollten.

Anhang

Zu 2 Material und Methodik

Zu 2.4.1.1 Chemikalien

Bezeichnung	Konzentration/ Fabrikant	Hersteller
10 x PCR-Reaktionspuffer ohne MgCl ₂	10 x	Invitex/Deutschland
Go-Taq [®] -Puffer	5 x	Promega/Deutschland
MgCl ₂	25 mM	Invitex/Deutschland
Bovines Serumalbumin (BSA)	10 mg/ml	New England BioLabs Deutschland
Nukleotide dNTP-Mix	2 mM	Invitex/Deutschland
Dimethylsulfoxid (DMSO)		Carl Roth/Deutschland
InviTaq-DNA-Polymerase	5 U/μl	Invitex/Deutschland
Go-Taq [®] -DNA-Polymerase	5 U/μl	Promega/Deutschland
Primer	20 μM	Metabion International AG
100 bp DNA Ladder	500 μg/ml	New England BioLabs Deutschland
Low Molecular Weight DNA Ladder	500 μg/ml	New England BioLabs Deutschland
NEBuffer 4	10 x	New England BioLabs Deutschland
NEBuffer 2	10 x	New England BioLabs Deutschland
Restriktionsenzym Eco0109 I	20 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Restriktionsenzym BstNI	10 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Restriktionsenzym BsrDI	50 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Restriktionsenzym Fnu4HI	5 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Restriktionsenzym MspA1I	10 U/μl	New England BioLabs Deutschland
Agarose NEEO Ultra-Qualität ROTI [®] GAROSE für die DNA/RNA Elektrophorese		Carl Roth/Deutschland
Ethidiumbromid	10 mg/ml	Carl Roth/Deutschland

Tabelle 61: Verwendete Chemikalien

Zu 2.4.1.1.1 Lösungen

TBE-Lösung:

Chemikalie	Konzentration	Hersteller	Ansatz
Tris		Carl Roth/Deutschland	269,5 g
Borsäure		Carl Roth/Deutschland	137,5 g
EDTA (pH8)	0,5 M	Amersham Pharmacia Biotech	100 ml

Tabelle 62: Anleitung zur Herstellung der verwendeten TBE-Lösung

5:1-TBE-Lösung:

Diese Lösung wird für Agarose-Gele und Laufpuffer verwendet.

Chemikalie	5-Liter-Ansatz
5 x TBE-Puffer	1000 ml
Aqua dest.	4000 ml

Tabelle 63: Anleitung zur Herstellung der verwendeten 5:1-TBE-Lösung

Zu 2.4.1.2 Geräte

Bezeichnung	Fabrikant	Hersteller
Zentrifuge	Labofuge 400 mit Ausschwingrotor (# 8179)	Heraeus
Photometer	Ultrospec 2000	Pharmacia Biotech
PCR-Cycler (Thermocycler, Thermogradient)		Biometra
UV-Transilluminator	Eagle Eye II	Stratagene
Gelelektrophorese-Kammer	Agagel Maxi	Biometra

Tabelle 64: Verwendete Geräte

Zu 2.6. Statistische Methoden

Zu 2.6.1 Statistische Tests für verbundene Stichproben

Zu 2.6.1.1 *t*-Test für verbundene Stichproben

Der *t*-Test für zwei verbundene Stichproben untersucht, ob sich die Differenz der Mittelwerte von zwei quantitativen Merkmalen, die der Normalverteilung folgen, signifikant von Null unterscheiden ⁽⁵³⁾. Mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur wird die Alpha-Fehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen neutralisiert, die Signifikanzschranke liegt bei den Visiten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten folglich bei $0,05/3=0,0167$ ⁽⁹⁾. Prüfgrößen zwischen 0,01 und 0,0167 wurden zum Vergleich zwischen zwei Visiten in den Diagrammen mit einem „\$“ gekennzeichnet.

Verglichen wurden wieder jeweils die Visiten im Querschnitt sowie die Differenzen der Messungen im Längsschnitt.

Zu 2.6.1.2 Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben

Bei beliebiger Verteilung der quantitativen Merkmale wird der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben statt des *t*-Test eingesetzt und die Bonferroni-Korrektur angewandt. Dies geschah v.a. bei der Analyse zu den Laborparametern im Querschnitt.

Zu 2.6.1.3 McNemar-Test

Zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten und deren Differenzen (verbundene Stichproben) eignet sich bei kategorial bzw. qualitativ eingeteilten Variablen die Anwendung des McNemar-Test, wiederum mit Bonferroni-Korrektur aufgrund des paarweisen Vergleichs.

Zu 2.6.2 Statistische Tests bei quantitativen Merkmalen

Zu 2.6.2.1 Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Genotypen

Zu 2.6.2.1.1 Univariate Varianzanalyse

Diese Methode gehört zu den komplexeren Analyse-Methoden bei symmetrischer Verteilung der metrisch skalierten Daten und stellt ein allgemeines lineares Modell dar. Sie lässt im Vergleich zum *t*-Test für unverbundene Stichproben eine Untersuchung von mehr als zwei Gruppen zu, was bei den drei Genotyp-Varianten der Fall ist. Zusätzlich können mehrere Größen gleichzeitig auf einen Einfluss hin betrachtet und das Modell selbstdefiniert werden. Manuell wurden Variablen mit Prüfgröße über 0,05 herausgefiltert und das Modell schrittweise spezifiziert.

Mit Hilfe der Varianzanalyse wurden ebenfalls die Untersuchungen zur Abhängigkeit der Laborparameter von Wettkampfparametern, anthropometrischen Daten, Alter, Trainingsverhalten und Wettkampferfahrung durchgeführt.

Zu 2.6.2.1.2 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test findet seine Anwendung bei dem Vergleich von drei oder mehr unverbundenen Stichproben. Dieser Test wurde zur Auswertung einer Abhängigkeit von Genotypen bei nicht normalverteilten Merkmalen verwendet, v.a. bei Laborparametern wie NT-proBNP mit schiefer Verteilung. Bei diesem sogenannten Rangsummentest werden den Werten der Stichprobe nach einer bestimmten Vorschrift Rangzahlen zugeteilt; daraus lassen sich Rangsummen berechnen, aus denen wiederum die Prüfgröße p ermittelt wird ⁽⁵³⁾.

Zu 2.6.2.2 Statistische Tests zur Untersuchung der Abhängigkeit von Allel-Cariern

Zu 2.6.2.2.1 t -Test für unverbundene Stichproben

Bei den Untersuchungen der Abhängigkeit von Cariern (zwei Gruppen) wird der t -Test für unverbundene unabhängige Stichproben angewandt. Dieser setzt eine Normalverteilung der Grundgesamtheit voraus und gibt an, ob die Varianzen gleich oder ungleich verteilt sind. Er untersucht die Mittelwerte der jeweiligen Variablen der zwei Gruppen auf einen von Null signifikanten Unterschied hin. Der t -Test ist robust gegenüber Abweichungen von seinen Voraussetzungen und gibt auch bei nicht bestehender Normalverteilung zuverlässige Ergebnisse ⁽⁵³⁾.

Zu 2.6.2.2.2 Lineare Regression

Die lineare Regression dient dazu, ein Modell zu schaffen, um den Einfluss mehrerer Variablen (Carrier) auf eine Zielgröße zu evaluieren und eventuelle Interaktionen zwischen den einzelnen Faktoren nachzuweisen und zu berechnen ⁽⁵³⁾. Dieses Verfahren setzt die Gleichheit der Varianzen voraus. Durch die Methode der Vorwärtsauswahl können Größen ohne signifikanten Einfluss herausgefiltert werden.

Zu 2.6.2.2.3 Mann-Whitney-U-Test

Wurde die Voraussetzung der Normalverteilung für den t -Test nicht erfüllt, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Er ist das Pendant zum Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich von zwei Gruppen aus unverbundenen Stichproben.

Zu 2.6.3 Statistische Test bei qualitativen Merkmalen: Abhängigkeit von Genotypen und Allel-Cariern

Zu 2.6.3.1 Kreuztabellen mit χ^2 -Test und Fisher-Exakt-Test

Kreuztabellen dienen dazu gemeinsame Häufigkeitsverteilungen zweier Variablen in einer Tabelle darzustellen und sind durch Zeilen- und Spaltenvariablen definiert. Sie bilden die entsprechende Fortführung einer Vierfeldertafel für den Zwei-Variablen-Fall.

Kreuztabellen werden bei qualitativen Merkmalen verwendet, d.h. bei Variablen, die nominalskaliert sind. Dazu zählen Parameter wie das Bestehen bzw. Fehlen einer EKG-Auffälligkeit genauso wie eine Einteilung der Laborparameter in Kategorien nach klinischer Relevanz oder Quartilen. Aber auch die drei Varianten der Genotypen bzw. die zwei Gruppen Carrier/Non-Carrier sind in einer Nominalskala beschrieben.

Der χ^2 -Test bietet dabei die Möglichkeit, einen bestehenden Zusammenhang zwischen den zwei Variablen, d.h. eine Assoziation zu den Genotypen und/oder Carriern, aufzuzeigen. Der χ^2 -Test setzt einen Stichprobenumfang von fünf Probanden pro Tabellenfeld für eine zuverlässige Testung voraus. War dieser zu gering, wurde der Exakt-Test nach Fisher angewendet. Dieser basiert auf einer hypergeometrischen Verteilung und ist für kleine Stichproben mit geringer erwarteter Häufigkeit der genaueste Test⁽⁵³⁾.

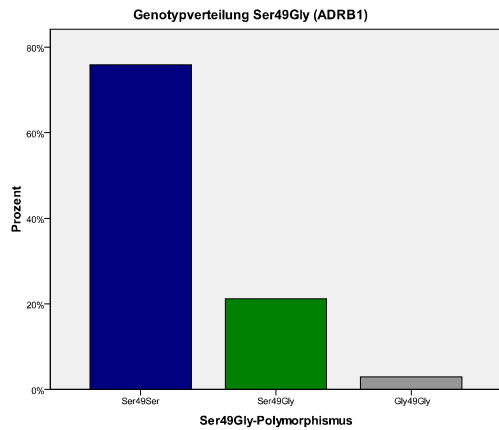
Bei signifikantem Zusammenhang mit einem bestimmten genetischen Parameter wurde eine ASP vorgenommen. Dabei wurden mithilfe des χ^2 -Tests durch schrittweisen Einschluss von jeweils nur 2 x 2 Tabellenvariablen in die Kreuztabelle die Variablenkombinationen herausgefiltert, die die signifikante Abhängigkeit bedingte. Dementsprechend war auch hier, da nur bei einem vorangegangenen signifikanten Test auf globale Gruppenunterschiede weitere paarweise Differenzen geprüft wurden, eine zusätzliche Bonferroni-Korrektur nicht von Nöten.

Zu 3 Ergebnisse

3.1. Genotyp-Häufigkeiten

3.1.1 β -1-adrenerger Rezeptor

3.1.1.1 Ser49Gly



3.1.1.2 Arg389Gly

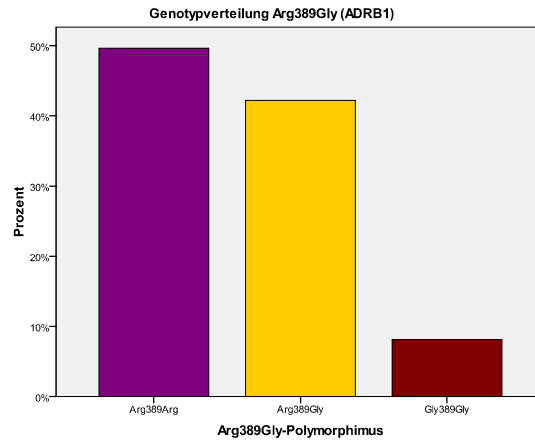
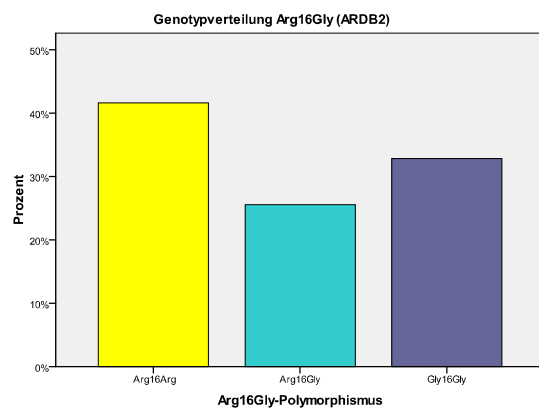


Abbildung 70: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Ser49Gly-Genotyps und b) des Arg389Gly-Genotyps

3.1.2 β -2-adrenerger Rezeptor

3.1.2.1 Arg16Gly



3.1.2.2 Glu27Gln

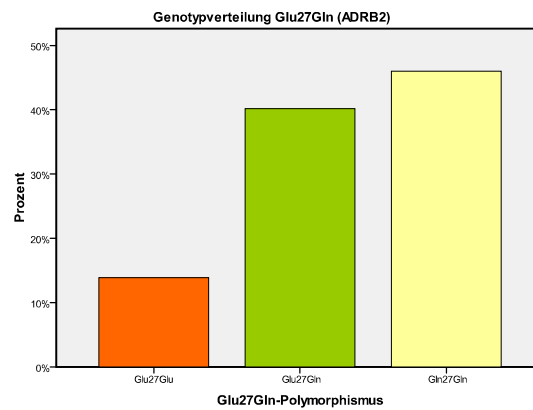


Abbildung 71: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg16Gly-Genotyps und b) des Glu27Gln-Genotyps

3.1.2.3 Arg19Cys

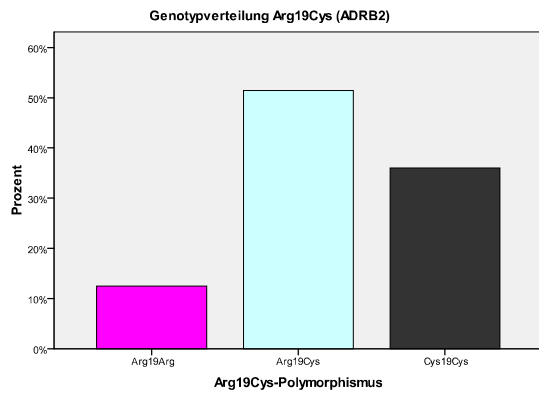


Abbildung 72: Darstellung der prozentualen Verteilung des Arg19Cys-Genotyps

3.1.3 Angiotensin-Converting-Enzyme: I/D

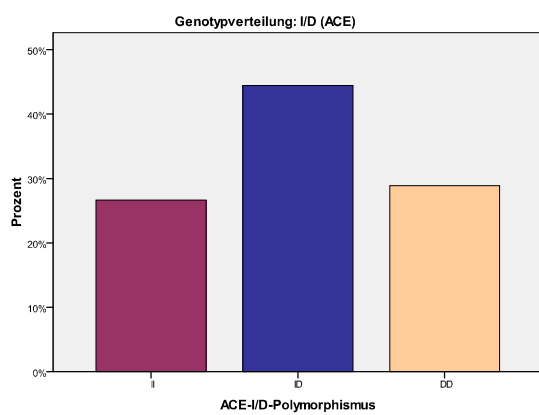


Abbildung 73: Darstellung der prozentualen Verteilung des ACE-I/D-Genotyps

3.2 Carrier-Häufigkeiten

3.2.1 β -1-adrenerger Rezeptor

3.2.1.1 Ser49Gly-Polymorphismus

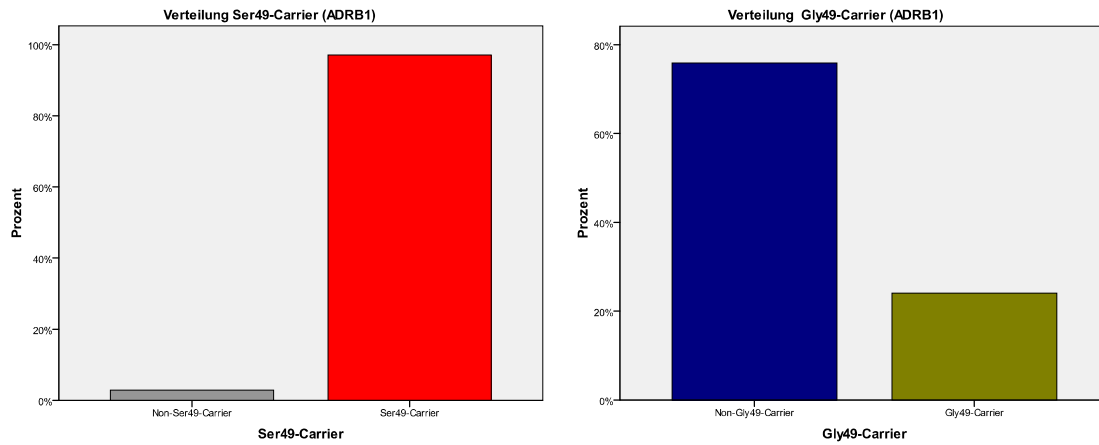


Abbildung 74: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Ser49-Carrier-Status bzw. b) des Gly49-Carrier-Status

3.2.1.2 Arg389Gly-Polymorphismus

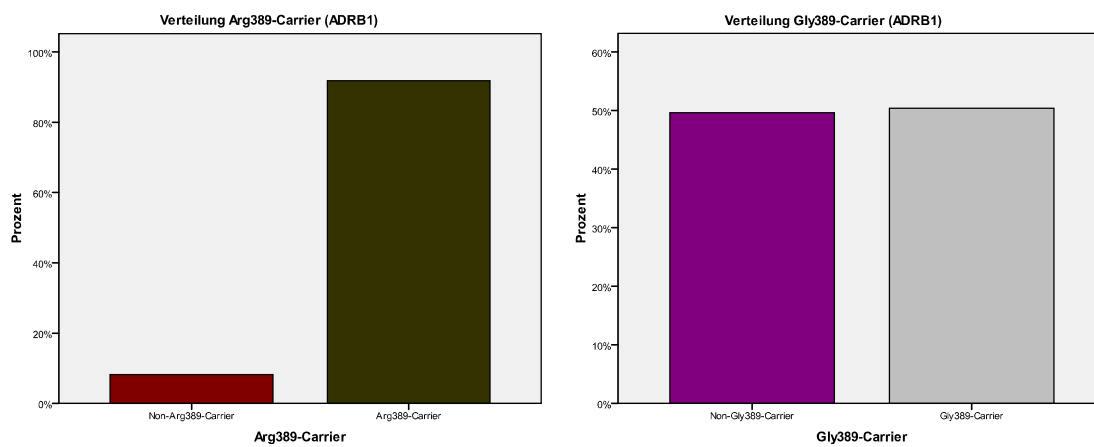


Abbildung 75: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg389-Carrier-Status bzw. b) des Gly389-Carrier-Status

3.2.2 β -2-adrenerger Rezeptor

3.2.2.1 Arg16Gly-Polymorphismus

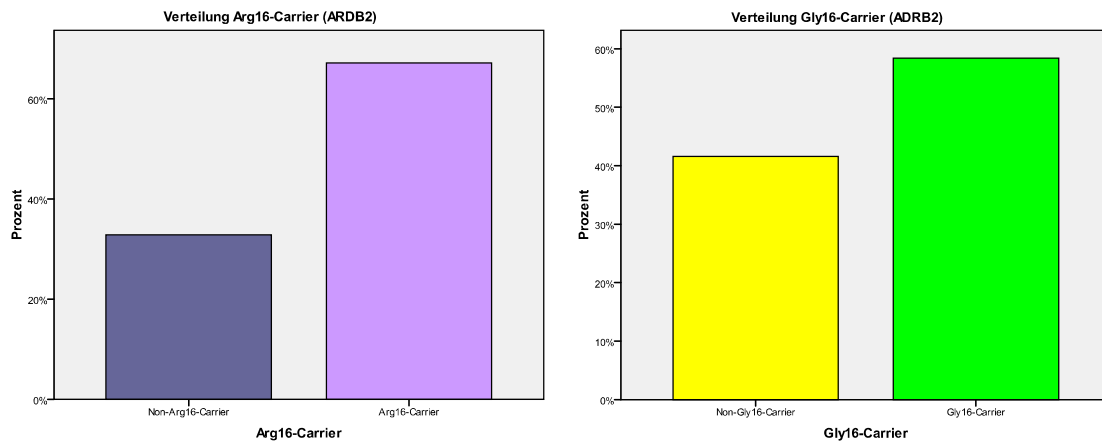


Abbildung 76: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg16-Carrier-Status bzw. b) des Gly16-Carrier-Status

3.2.2.2 Glu27Gln-Polymorphismus

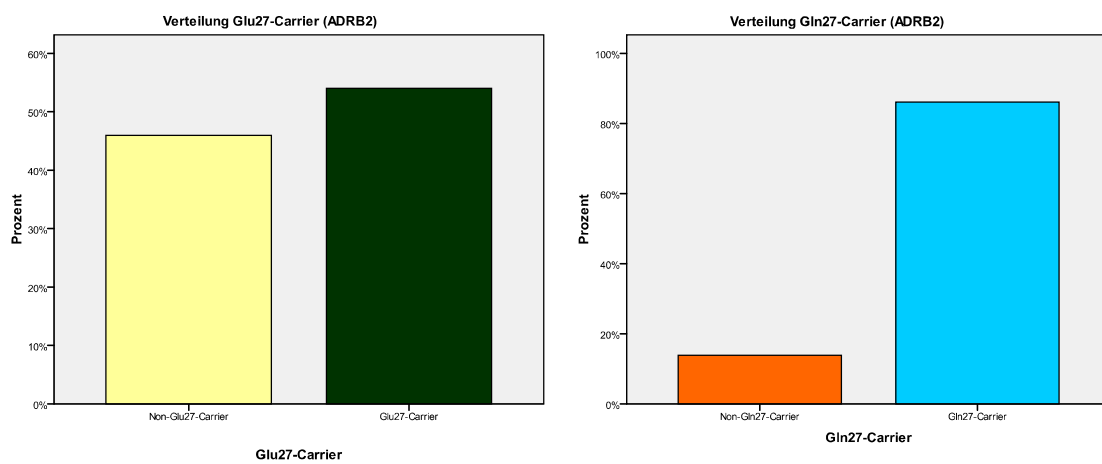


Abbildung 77: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Glu27-Carrier-Status bzw. b) des Gln27-Carrier-Status

3.2.2.3 Arg19Cys-Polymorphismus

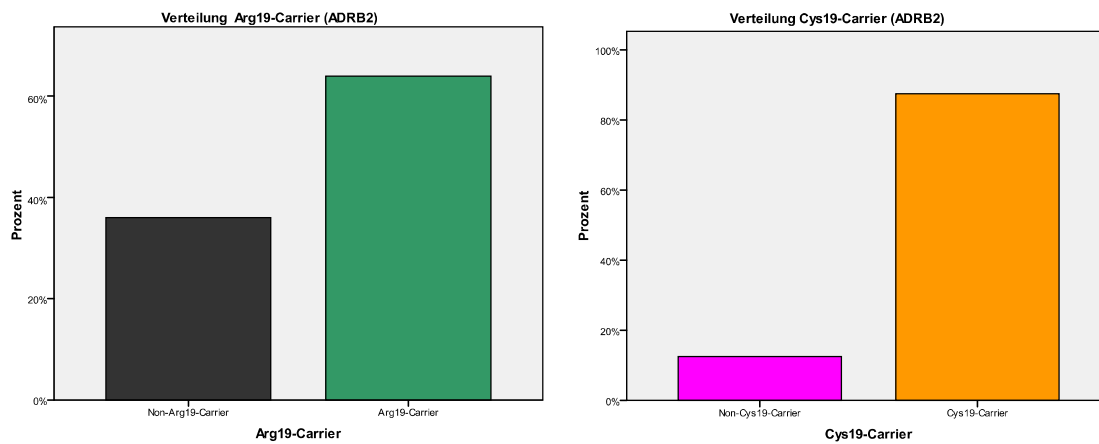


Abbildung 78: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg19-Carrier-Status bzw. b) des Cys19-Carrier-Status

3.3 Angiotensin-Converting-Enzyme

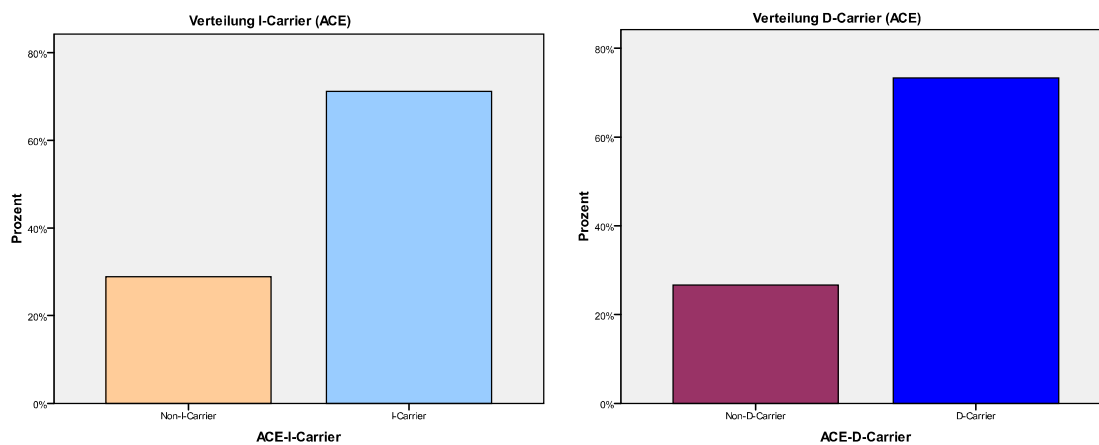


Abbildung 79: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des ACE-I-Carrier-Status bzw. b) des ACE-D-Carrier-Status

Literaturverzeichnis

Quellenverzeichnis

1. Adams, J. E., III, Bodor, G. S., Vila-Roman, V. G., Delmez, J. A., Apple, F. S., Ladenson, J. H., Jaffe, A. S. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88 (1993) 101 - 106
2. Ahlquist, R. P. A study of the adrenotropic receptors. *Am.J.Physiol* 153 (1948) 586 - 600
3. Ander, A. N., Duggirala, S. K., Drumm, J. D., Roth, D. M. Natriuretic peptide gene expression after beta-adrenergic stimulation in adult mouse cardiac myocytes. *DNA Cell Biol.* 23 (2004) 586 - 591
4. Andersson, B., Svealv, B. G., Tang, M. S., Mobini, R. Longitudinal myocardial contraction improves early during titration with metoprolol CR/XL in patients with heart failure. *Heart* 87 (2002) 23 - 28
5. Anty, R., Bekri, S., Luciani, N., Saint-Paul, M. C., Dahman, M., Iannelli, A., Amor, I. B., Staccini-Myx, A., Huet, P. M., Gugenheim, J., Sadoul, J. L., Le Marchand-Brustel, Y., Tran, A., Gual, P. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol.* 101 (2006) 1824 - 1833
6. Anwar, A. M., Geleijnse, M. L., Soliman, O. I., Nemes, A., ten Cate, F. J. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. *Heart* 93 (2007) 1393 - 1397
7. Armstrong, W. F., Zoghbi, W. A. Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. *J.Am.Coll.Cardiol.* 45 (2005) 1739 - 1747
8. Ashley, E. A., Kardos, A., Jack, E. S., Habenbacher, W., Wheeler, M., Kim, Y. M., Froning, J., Myers, J., Whyte, G., Froelicher, V., Douglas, P. Angiotensin-converting enzyme genotype predicts cardiac and autonomic responses to prolonged exercise. *J.Am.Coll.Cardiol.* 48 (2006) 523 - 531
9. Bender, R., Lange, S., Ziegler, A. [Multiple testing]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 132 Suppl 1 (2007) e26 - e29
10. Benetos, A., Gautier, S., Ricard, S., Topouchian, J., Asmar, R., Poirier, O., Larosa, E., Guize, L., Safar, M., Soubrier, F., Cambien, F. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 94 (1996) 698 - 703
11. Bexton, R. S., Vallin, H. O., Camm, A. J. Diurnal variation of the QT interval--influence of the autonomic nervous system. *Br.Heart J.* 55 (1986) 253 - 258
12. Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Rankinen, T., Roth, S. M., Wolfarth, B., Bouchard, C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med.Sci.Sports Exerc.* 41 (2009) 35 - 73
13. Brigham, K. L. Oxygen radicals--an important mediator of sepsis and septic shock. *Klin.Wochenschr.* 69 (1991) 1004 - 1008

14. Bristow, M. R., Ginsburg, R., Umans, V., Fowler, M., Minobe, W., Rasmussen, R., Zera, P., Menlove, R., Shah, P., Jamieson, S., . Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ.Res.* 59 (1986) 297 - 309
15. Brodde, O. E., Bruck, H., Leineweber, K., Seyfarth, T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res.Cardiol.* 96 (2001) 528 - 538
16. Brodde, O. E., Leineweber, K. Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Pharmacogenet.Genomics* 15 (2005) 267 - 275
17. Brodde, O. E., Michel, M. C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol.Rev.* 51 (1999) 651 - 690
18. Bruck, H., Leineweber, K., Buscher, R., Ulrich, A., Radke, J., Insel, P. A., Brodde, O. E. The Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Pharmacogenetics* 13 (2003) 59 - 66
19. Bruck, H., Leineweber, K., Park, J., Weber, M., Heusch, G., Philipp, T., Brodde, O. E. Human beta2-adrenergic receptor gene haplotypes and venodilation in vivo. *Clin.Pharmacol.Ther.* 78 (2005) 232 - 238
20. Buck, A. K., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Franke, A., Hagedorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Weidemann, F., Nixdorff, U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin.Res.Cardiol.Suppl.* 51 (2009) 1 - 45
21. Burkhoff, D., Maurer, M. S., Packer, M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 107 (2003) 656 - 658
22. Buscher, R., Belger, H., Eilmes, K. J., Tellkamp, R., Radke, J., Dhein, S., Hoyer, P. F., Michel, M. C., Insel, P. A., Brodde, O. E. In-vivo studies do not support a major functional role for the Gly389Arg beta 1-adrenoceptor polymorphism in humans. *Pharmacogenetics* 11 (2001) 199 - 205
23. Busjahn, A., Knoblauch, H., Faulhaber, H. D., Boeckel, T., Rosenthal, M., Uhlmann, R., Hoehe, M., Schuster, H., Luft, F. C. QT interval is linked to 2 long-QT syndrome loci in normal subjects. *Circulation* 99 (1999) 3161 - 3164
24. Busjahn, A., Li, G. H., Faulhaber, H. D., Rosenthal, M., Becker, A., Jeschke, E., Schuster, H., Timmermann, B., Hoehe, M. R., Luft, F. C. beta-2 adrenergic receptor gene variations, blood pressure, and heart size in normal twins. *Hypertension* 35 (2000) 555 - 560
25. Buxton, A. E., Calkins, H., Callans, D. J., DiMarco, J. P., Fisher, J. D., Greene, H. L., Haines, D. E., Hayes, D. L., Heidenreich, P. A., Miller, J. M., Poppas, A., Prystowsky, E. N., Schoenfeld, M. H., Zimetbaum, P. J., Heidenreich, P. A., Goff, D. C., Grover, F. L., Malenka, D. J., Peterson, E. D., Radford, M. J., Redberg, R. F. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). *J.Am.Coll.Cardiol.* 48 (2006) 2360 - 2396

26. Cagliani, R., Fumagalli, M., Pozzoli, U., Riva, S., Comi, G. P., Torri, F., Macciardi, F., Bresolin, N., Sironi, M. Diverse evolutionary histories for beta-adrenoreceptor genes in humans. *Am.J.Hum.Genet.* 85 (2009) 64 - 75
27. Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., Evans, A., Cambou, J. P., Arveiler, D., Luc, G., Bard, J. M., Bara, L., Ricard, S., . Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359 (1992) 641 - 644
28. Carluccio, M., Soccio, M., De, C. R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system. *Eur.J.Clin.Invest* 31 (2001) 476 - 488
29. Carter, N., Snieder, H., Jeffery, S., Saumarez, R., Varma, C., Antoniadis, L., Spector, T. D. QT interval in twins. *J.Hum.Hypertens.* 14 (2000) 389 - 390
30. Castellano, M., Rossi, F., Giacche, M., Perani, C., Rivadossi, F., Muiesan, M. L., Salvetti, M., Beschi, M., Rizzoni, D., Gabiti-Rosei, E. Beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism, age, and cardiovascular phenotypes. *Hypertension* 41 (2003) 361 - 367
31. Chen, W., Srinivasan, S. R., Boerwinkle, E., Berenson, G. S. Beta-adrenergic receptor genes are associated with arterial stiffness in black and white adults: the Bogalusa Heart Study. *Am.J.Hypertens.* 20 (2007) 1251 - 1257
32. Clarkson, P. B., Prasad, N., MacLeod, C., Burchell, B., MacDonald, T. M. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. *J.Hypertens.* 15 (1997) 995 - 1000
33. Cnota, J. F., Mays, W. A., Knecht, S. K., Kopser, S., Michelfelder, E. C., Knilans, T. K., Claytor, R. P., Kimball, T. R. Cardiovascular physiology during supine cycle ergometry and dobutamine stress. *Med.Sci.Sports Exerc.* 35 (2003) 1503 - 1510
34. Cockcroft, J. R., Gazis, A. G., Cross, D. J., Wheatley, A., Dewar, J., Hall, I. P., Noon, J. P. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension* 36 (2000) 371 - 375
35. Corrado, D., Pelliccia, A., Bjornstad, H. H., Vanhees, L., Biffi, A., Borjesson, M., Panhuyzen-Goedkoop, N., Deligiannis, A., Solberg, E., Dugmore, D., Mellwig, K. P., Assanelli, D., Delise, P., van-Buuren, F., Anastasakis, A., Heidbuchel, H., Hoffmann, E., Fagard, R., Priori, S. G., Basso, C., Arbustini, E., Blomstrom-Lundqvist, C., McKenna, W. J., Thiene, G. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J* 26 (2005) 516 - 524
36. Corrado, D., Pelliccia, A., Heidbuchel, H., Sharma, S., Link, M., Basso, C., Biffi, A., Buja, G., Delise, P., Gussac, I., Anastasakis, A., Borjesson, M., Bjornstad, H. H., Carre, F., Deligiannis, A., Dugmore, D., Fagard, R., Hoogsteen, J., Mellwig, K. P., Panhuyzen-Goedkoop, N., Solberg, E., Vanhees, L., Drezner, J., Estes, N. A., III, Iliceto, S., Maron, B. J., Peidro, R., Schwartz, P. J., Stein, R., Thiene, G., Zeppilli, P., McKenna, W. J. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur.Heart J* 31 (2010) 243 - 259
37. Dai, D. Z., Yu, F. Ion channelopathy and hyperphosphorylation contributing to cardiac arrhythmias. *Acta Pharmacol.Sin.* 26 (2005) 918 - 925

38. Dandona, P., Aljada, A., Mohanty, P., Ghanim, H., Hamouda, W., Assian, E., Ahmad, S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol.Metab* 86 (2001) 3257 - 3265
39. Danser, A. H., Schalekamp, M. A. Is there an internal cardiac renin-angiotensin system? *Heart* 76 (1996) 28 - 32
40. Dawson, E., George, K., Shave, R., Whyte, G., Ball, D. Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? *Sports Med.* 33 (2003) 365 - 380
41. Dawson, E. A., Shave, R., George, K., Whyte, G., Ball, D., Gaze, D., Collinson, P. Cardiac drift during prolonged exercise with echocardiographic evidence of reduced diastolic function of the heart. *Eur.J.Appl.Physiol* 94 (2005) 305 - 309
42. de Bruyne, M. C., Hoes, A. W., Kors, J. A., Hofman, A., van Bommel, J. H., Grobbee, D. E. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur.Heart J.* 20 (1999) 278 - 284
43. Deetjen, P., Speckmann, E.-J., Hescheler, J. *Physiologie*. Urban-und-Fischer-Verlag, München, (2005), 4. Auflage, 431
44. Defoor, J., Martens, K., Zielinska, D., Matthijs, G., Van, N. H., Schepers, D., Fagard, R., Vanhees, L. The CAREGENE study: polymorphisms of the beta1-adrenoceptor gene and aerobic power in coronary artery disease. *Eur.Heart J.* 27 (2006) 808 - 816
45. del, Monte F., Kaumann, A. J., Poole-Wilson, P. A., Wynne, D. G., Pepper, J., Harding, S. E. Coexistence of functioning beta 1- and beta 2-adrenoceptors in single myocytes from human ventricle. *Circulation* 88 (1993) 854 - 863
46. Dewar, J. C., Wheatley, A. P., Venn, A., Morrison, J. F., Britton, J., Hall, I. P. Beta2-adrenoceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin.Exp.Allergy* 28 (1998) 442 - 448
47. Diet, F., Graf, C., Mahnke, N., Wassmer, G., Predel, H. G., Palma-Hohmann, I., Rost, R., Bohm, M. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur.J.Clin.Invest* 31 (2001) 836 - 842
48. Dima, I., Vlachopoulos, C., Alexopoulos, N., Baou, K., Vasiliadou, C., Antoniadis, C., Aznaouridis, K., Stefanadi, E., Tousoulis, D., Stefanadis, C. Association of arterial stiffness with the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy individuals. *Am.J.Hypertens.* 21 (2008) 1354 - 1358
49. Dishy, V., Sofowora, G. G., Xie, H. G., Kim, R. B., Byrne, D. W., Stein, C. M., Wood, A. J. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N.Engl.J.Med.* 345 (2001) 1030 - 1035
50. Drysdale, C. M., McGraw, D. W., Stack, C. B., Stephens, J. C., Judson, R. S., Nandabalan, K., Arnold, K., Ruano, G., Liggett, S. B. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 97 (2000) 10483 - 10488
51. Dzau, V. J. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J.Hypertens.Suppl* 12 (1994) S3 - 10

52. Eisenach, J. H., Barnes, S. A., Pike, T. L., Sokolnicki, L. A., Masuki, S., Dietz, N. M., Rehfeldt, K. H., Turner, S. T., Joyner, M. J. Arg16/Gly beta2-adrenergic receptor polymorphism alters the cardiac output response to isometric exercise. *J.Appl.Physiol* 99 (2005) 1776 - 1781
53. Fahrmeir L., Künstler R., Pigeot I., Tutz G., Statistik: Der Weg zur Datenanalyse. Springer-Verlag, Berlin, (2007), 6. Auflage
54. Felten, D. L., Felten, S. Y., Bellinger, D. L., Carlson, S. L., Ackerman, K. D., Madden, K. S., Olschowki, J. A., Livnat, S. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol.Rev.* 100 (1987) 225 - 260
55. Fijalkowski, M., Koprowski, A., Gruchala, M., Galaska, R., bska-Slizien, A., Rogowski, J., Rutkowski, B., Rynkiewicz, A. Effect of preload reduction by hemodialysis on myocardial ultrasonic characterization, left atrial volume, and Doppler tissue imaging in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc.Echocardiogr.* 19 (2006) 1359 - 1364
56. Foote, R. S., Pearlman, J. D., Siegel, A. H., Yeo, K. T. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J.Am.Coll.Cardiol.* 44 (2004) 1980 - 1987
57. Friedman, E. M., Irwin, M. R. Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. *Pharmacol.Ther.* 74 (1997) 27 - 38
58. Frielle, T., Collins, S., Daniel, K. W., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J., Kobilka, B. K. Cloning of the cDNA for the human beta 1-adrenergic receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 84 (1987) 7920 - 7924
59. Gabay, C., Kushner, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N.Engl.J.Med.* 340 (1999) 448 - 454
60. gabiti-Rosei, E., Mancina, G., O'Rourke, M. F., Roman, M. J., Safar, M. E., Smulyan, H., Wang, J. G., Wilkinson, I. B., Williams, B., Vlachopoulos, C. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 50 (2007) 154 - 160
61. Gao, Y., Ye, L. H., Kishi, H., Okagaki, T., Samizo, K., Nakamura, A., Kohama, K. Myosin light chain kinase as a multifunctional regulatory protein of smooth muscle contraction. *IUBMB.Life* 51 (2001) 337 - 344
62. Garcia, M. J., Ares, M. A., Asher, C., Rodriguez, L., Vandervoort, P., Thomas, J. D. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 29 (1997) 448 - 454
63. Girard, J., Lafontan, M. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. *Diabetes Metab* 34 (2008) 439 - 445
64. Goodman, J. M., McLaughlin, P. R., Liu, P. P. Left ventricular performance during prolonged exercise: absence of systolic dysfunction. *Clin.Sci.(Lond)* 100 (2001) 529 - 537
65. Gornikiewicz, A., Sautner, T., Brostjan, C., Schmierer, B., Fugger, R., Roth, E., Muhlbacher, F., Bergmann, M. Catecholamines up-regulate lipopolysaccharide-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells. *FASEB J* 14 (2000) 1093 - 1100

66. Gottdiener, J. S., Kitzman, D. W., Aurigemma, G. P., Arnold, A. M., Manolio, T. A. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or =65 years of age (the cardiovascular health study). *Am.J.Cardiol.* 97 (2006) 83 - 89
67. Gouas, L., Nicaud, V., Berthet, M., Forhan, A., Tiret, L., Balkau, B., Guicheney, P. Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population. *Eur.J.Hum.Genet.* 13 (2005) 1213 - 1222
68. Green, S. A., Turki, J., Bejarano, P., Hall, I. P., Liggett, S. B. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 13 (1995) 25 - 33
69. Green, S. A., Turki, J., Innis, M., Liggett, S. B. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 33 (1994) 9414 - 9419
70. Guimaraes, S., Moura, D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol.Rev.* 53 (2001) 319 - 356
71. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur.J Heart Fail* 6 (2004) 257 - 260
72. Hart, E., Dawson, E., Rasmussen, P., George, K., Secher, N. H., Whyte, G., Shave, R. Beta-adrenergic receptor desensitization in man: insight into post-exercise attenuation of cardiac function. *J Physiol* 577 (2006) 717 - 725
73. Herrmann, M., Scharhag, J., Miclea, M., Urhausen, A., Herrmann, W., Kindermann, W. Post-race kinetics of cardiac troponin T and I and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in marathon runners. *Clin.Chem.* 49 (2003) 831 - 834
74. Herrmann, M., Scharhag, J., Urhausen, A., Herrmann, W., Kindermann, W., Miclea, M. Das Verhalten neuer kardialer Marker bei Marathonläufern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 54 (2003) 34 - 34
75. Hessel, M. H., Atsma, D. E., van, d., V, Bax, W. H., Schalij, M. J., van der, L. A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* 455 (2008) 979 - 986
76. Hoffman, B.B., Taylor, P., The autonomic and somatic motor nervous system. In: "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", Goodman, L. S., Hardman, J.G.; Limbird, L.E., Gilman, A. G. (Ed.), McGraw-Hill Verlag New York, (2001), 10th Edition, 115-153
77. Hudecova, K., Simkova, I., Bernadic, M. [ECG markers in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Vnitr.Lek.* 56 (2010) 669 - 675
78. Hunt, P. J., Espiner, E. A., Nicholls, M. G., Richards, A. M., Yandle, T. G. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 18 (1997) 1475 - 1481
79. Hurlimann, J., Thorbecke, G. J., Hochwald, G. M. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J.Exp.Med.* 123 (1966) 365 - 378

80. Ikram, M. K., de Jong, F. J., Vingerling, J. R., Witteman, J. C., Hofman, A., Breteler, M. M., de Jong, P. T. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 45 (2004) 2129 - 2134
81. Ishikawa, T., Imamura, T., Hatakeyama, K., Date, H., Nagoshi, T., Kawamoto, R., Matsuyama, A., Asada, Y., Eto, T. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am.J.Cardiol.* 93 (2004) 611 - 614
82. Jenkins, N. P., Keevil, B. G., Hutchinson, I. V., Brooks, N. H. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am.J.Med.* 112 (2002) 269 - 274
83. Johnson, J. A., Terra, S. G. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. *Pharm.Res.* 19 (2002) 1779 - 1787
84. Kanki, H., Yang, P., Xie, H. G., Kim, R. B., George, A. L., Jr., Roden, D. M. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 13 (2002) 252 - 256
85. Kaye, D. M., Smirk, B., Williams, C., Jennings, G., Esler, M., Holst, D. Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics* 13 (2003) 379 - 382
86. Kirstein, S. L., Insel, P. A. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol.Rev.* 56 (2004) 31 - 52
87. Klein, R., Klein, B. E., Tomany, S. C., Wong, T. Y. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am.J.Ophthalmol.* 137 (2004) 435 - 444
88. Korff, S., Katus, H. A., Giannitsis, E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 92 (2006) 987 - 993
89. Kriegs, J. O., Churakov, G., Jurka, J., Brosius, J., Schmitz, J. Evolutionary history of 7SL RNA-derived SINEs in Supraprimates. *Trends Genet.* 23 (2007) 158 - 161
90. Kumar, A., Thota, V., Dee, L., Olson, J., Uretz, E., Parrillo, J. E. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp.Med.* 183 (1996) 949 - 958
91. Lacolley, P., Challande, P., Osborne-Pellegrin, M., Regnault, V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc.Res.* 81 (2009) 637 - 648
92. Laurent, S., Cockcroft, J., Van, B. L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur.Heart J.* 27 (2006) 2588 - 2605
93. Ledru, F., Blanchard, D., Battaglia, S., Jeunemaitre, X., Courbon, D., Guize, L., Gueronprez, J. L., Ducimetiere, P., Diebold, B. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. *Am.J.Cardiol.* 82 (1998) 160 - 165
94. Leineweber, K., Heusch, G. beta(1)- and beta(2)-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br.J.Pharmacol.* 158 (2009) 61 - 69

95. Leon, A. S., Connett, J., Jacobs, D. R., Jr., Rauramaa, R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 258 (1987) 2388 - 2395
96. Lester, S. J., Ryan, E. W., Schiller, N. B., Foster, E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am.J.Cardiol.* 84 (1999) 829 - 832
97. Leszek, P., Szperl, M., Roszczytko, M., Pitrowski, W., Browarek, A., Zembala, M., Przybylowski, P., Rywik, T., Kopacz, M., Korewicki, J. Beta-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: Does altered receptor function modify long-term survival in advanced heart failure? *European Heart Failure Supplement* 7 (2008) 89 - 90
98. Levin, M. C., Marullo, S., Muntaner, O., Andersson, B., Magnusson, Y. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J.Biol.Chem.* 277 (2002) 30429 - 30435
99. Liggett, S. B. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol.* 104 (1999) S42 - S46
100. Lim, T. K., Ashrafian, H., Dwivedi, G., Collinson, P. O., Senior, R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur.J.Heart Fail.* 8 (2006) 38 - 45
101. Lin, T. H., Chiu, H. C., Su, H. M., Juo, S. H., Lee, Y. T., Voon, W. C., Lai, W. T., Sheu, S. H. D-allele of ACE polymorphism is associated with increased magnitude of QT dispersion prolongation in elderly Chinese: 4-year follow-up study. *Circ.J.* 71 (2007) 39 - 45
102. Lindpainter, K. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *New England Journal of Medicine* 332 (1995) 706 - 711
103. Lipworth, B., Koppelman, G. H., Wheatley, A. P., Le, J., I, Coutie, W., Meurs, H., Kauffman, H. F., Postma, D. S., Hall, I. P. Beta2 adrenoceptor promoter polymorphisms: extended haplotypes and functional effects in peripheral blood mononuclear cells. *Thorax* 57 (2002) 61 - 66
104. Little, W. C., Oh, J. K. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation* 120 (2009) 802 - 809
105. Mair, J., rtner-Dworzak, E., Lechleitner, P., Smidt, J., Wagner, I., Dienstl, F., Puschendorf, B. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 37 (1991) 845 - 852
106. Maisel, A. S. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure. Reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. *Circulation* 90 (1994) 1774 - 1780
107. Mak, G. S., DeMaria, A., Clopton, P., Maisel, A. S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am.Heart J.* 148 (2004) 895 - 902

108. Marx, S. O., Kurokawa, J., Reiken, S., Motoike, H., D'Armiento, J., Marks, A. R., Kass, R. S. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science* 295 (2002) 496 - 499
109. Mason, D. A., Moore, J. D., Green, S. A., Liggett, S. B. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J.Biol.Chem.* 274 (1999) 12670 - 12674
110. Mattace-Raso, F. U., van der Cammen, T. J., Sayed-Tabatabaei, F. A., van Popele, N. M., Asmar, R., Schalekamp, M. A., Hofman, A., van Duijn, C. M., Witteman, J. C. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and common carotid stiffness. The Rotterdam study. *Atherosclerosis* 174 (2004) 121 - 126
111. McGrath, B. P., Liang, Y. L., Kotsopoulos, D., Cameron, J. D. Impact of physical and physiological factors on arterial function. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* 28 (2001) 1104 - 1107
112. McGraw, D. W., Forbes, S. L., Kramer, L. A., Liggett, S. B. Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human beta2-adrenergic receptor regulate receptor expression. *J.Clin.Invest* 102 (1998) 1927 - 1932
113. Metra, M., Nodari, S., Pezzali, L., Covolo, G., Orizio, U., Gelatti, F., Donato, F., Dei Cas, L. Beta-2 adrenergic receptors polymorphisms influence the effects of carvedilol in the patients with chronic heart failure. *Eur.J Heart Fail Suppl* 6 (2007) 100 - 100
114. Michelson, G., Groh, M., Groh, M., Harazny, J., Kolominsky-Rabas, P. Bestimmung der arterio-venösen Ratio der Netzhautgefäße als quantitatives Screening hinsichtlich des Schlaganfall-Risikos, Talking Eyes. *Ocular Circulations* (2009)Abstract
115. Michelson, G., Freund, A., Hypertensive Retinopathie. In: "Arterielle Hypertonie", .Rosenthal, J., Kolloch, R. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin-Heidelberg, (2004), 4. Auflage, 529 – 530
116. Miller, W. L., Hartman, K. A., Burritt, M. F., Burnett, J. C., Jr., Jaffe, A. S. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol* 30 (2007) 245 - 250
117. Mingels, A., Jacobs, L., Michielsen, E., Swaanenburg, J., Wodzig, W., van Dieijen-Visser, M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin.Chem.* 55 (2009) 101 - 108
118. Mohamed-Ali, V., Pinkney, J. H., Coppack, S. W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 22 (1998) 1145 - 1158
119. Molenaar, P., Rabnott, G., Yang, I., Fong, K. M., Savarimuthu, S. M., Li, L., West, M. J., Russell, F. D. Conservation of the cardiostimulant effects of (-)-norepinephrine across Ser49Gly and Gly389Arg beta(1)-adrenergic receptor polymorphisms in human right atrium in vitro. *J.Am.Coll.Cardiol.* 40 (2002) 1275 - 1282
120. Montgomery, H., Clarkson, P., Barnard, M., Bell, J., Brynes, A., Dollery, C., Hajnal, J., Hemingway, H., Mercer, D., Jarman, P., Marshall, R., Prasad, K., Rayson, M., Saeed, N., Talmud, P., Thomas, L., Jubb, M., World, M., Humphries, S. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 353 (1999) 541 - 545

121. Muller-Werdan, U., Buerke, M., Ebel, H., Heinroth, K. M., Herklotz, A., Loppnow, H., Russ, M., Schlegel, F., Schlitt, A., Schmidt, H. B., Soffker, G., Werdan, K. Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp.Clin Cardiol* 11 (2006) 226 - 236
122. Myerson, S., Hemingway, H., Budget, R., Martin, J., Humphries, S., Montgomery, H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J.Appl.Physiol* 87 (1999) 1313 - 1316
123. Neilan, T. G., Januzzi, J. L., Lee-Lewandrowski, E., Ton-Nu, T. T., Yoerger, D. M., Jassal, D. S., Lewandrowski, K. B., Siegel, A. J., Marshall, J. E., Douglas, P. S., Lawlor, D., Picard, M. H., Wood, M. J. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 114 (2006) 2325 - 2333
124. Neilan, T. G., Yoerger, D. M., Douglas, P. S., Marshall, J. E., Halpern, E. F., Lawlor, D., Picard, M. H., Wood, M. J. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur.Heart J.* 27 (2006) 1079 - 1084
125. Newsholme, E. A. The glucose/fatty acid cycle and physical exhaustion. *Ciba Found.Symp.* 82 (1981) 89 - 101
126. Newton-Cheh, C., Larson, M. G., Corey, D. C., Benjamin, E. J., Herbert, A. G., Levy, D., D'Agostino, R. B., O'Donnell, C. J. QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *Heart Rhythm.* 2 (2005) 277 - 284
127. Nieman, D. C. Immune response to heavy exertion. *J Appl.Physiol* 82 (1997) 1385 - 1394
128. Nürnberger, J. O. S. A. D. S., Philipp, T. S. R. F. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J.Hum.Hypertens.* 17 (2003) 153 - 158
129. O'Dell, S. D., Humphries, S. E., Day, I. N. Rapid methods for population-scale analysis for gene polymorphisms: the ACE gene as an example. *Br.Heart J.* 73 (1995) 368 - 371
130. Oh, J. K., Hatle, L., Tajik, A. J., Little, W. C. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J.Am.Coll.Cardiol.* 47 (2006) 500 - 506
131. Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M., Tajik, A. J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102 (2000) 1788 - 1794
132. Paffenbarger, R. S., Jr., Hyde, R. T., Wing, A. L., Lee, I. M., Jung, D. L., Kampert, J. B. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N.Engl.J.Med.* 328 (1993) 538 - 545
133. Parola, A. L., Kobilka, B. K. The peptide product of a 5' leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis. *J Biol Chem.* 269 (1994) 4497 - 4505
134. Paulson, O. B., Strandgaard, S., Edvinsson, L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc.Brain Metab Rev.* 2 (1990) 161 - 192

135. Paulus, W. J., Tschope, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., Marino, P., Smiseth, O. A., De, K. G., Leite-Moreira, A. F., Borbely, A., Edes, I., Handoko, M. L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A. G., Brutsaert, D. L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 28 (2007) 2539 - 2550
136. Paulus, W. J., Vantrimpont, P. J., Shah, A. M. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 92 (1995) 2119 - 2126
137. Peach, M. J. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev.* 57 (1977) 313 - 370
138. Pelliccia, A., Di Paolo, F. M., Quattrini, F. M., Basso, C., Culasso, F., Popoli, G., De, L. R., Spataro, A., Biffi, A., Thiene, G., Maron, B. J. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N.Engl.J.Med.* 358 (2008) 152 - 161
139. Petersen, A. M., Pedersen, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl.Physiol* 98 (2005) 1154 - 1162
140. Pfeufer, A. Genetics of the ECG: QT or not QT- A genetic analysis of a complex electrophysiological trait confirms several previously detected associations. *Eur.J.Hum.Genet.* 15 (2007) 909 - 910
141. Pfeufer, A., Jalilzadeh, S., Perz, S., Mueller, J. C., Hinterseer, M., Illig, T., Akyol, M., Huth, C., Schopfer-Wendels, A., Kuch, B., Steinbeck, G., Holle, R., Nabauer, M., Wichmann, H. E., Meitinger, T., Kaab, S. Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ.Res* 96 (2005) 693 - 701
142. Podlowski, S., Wenzel, K., Luther, H. P., Muller, J., Bramlage, P., Baumann, G., Felix, S. B., Speer, A., Hetzer, R., Kopke, K., Hoehe, M. R., Wallukat, G. Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? *J.Mol.Med.* 78 (2000) 87 - 93
143. Prabhu, S. D., Chandrasekar, B., Murray, D. R., Freeman, G. L. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 101 (2000) 2103 - 2109
144. Prasad, A., Narayanan, S., Husain, S., Padder, F., Waclawiw, M., Epstein, N., Quyyumi, A. A. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation* 102 (2000) 35 - 41
145. Prasad, K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc.Drug Rev.* 24 (2006) 33 - 50
146. Pritchett, A. M., Mahoney, D. W., Jacobsen, S. J., Rodeheffer, R. J., Karon, B. L., Redfield, M. M. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 45 (2005) 87 - 92
147. Ramahi, T. M. Beta blocker therapy for chronic heart failure. *Am.Fam.Physician* 62 (2000) 2267 - 2274
148. Rathz, D. A., Brown, K. M., Kramer, L. A., Liggett, S. B. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 39 (2002) 155 - 160

149. Rathz, D. A., Gregory, K. N., Fang, Y., Brown, K. M., Liggett, S. B. Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta 1- and beta 2-adrenergic receptor signaling. *J.Biol.Chem.* 278 (2003) 10784 - 10789
150. Reihnsaus, E., Innis, M., MacIntyre, N., Liggett, S. B. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8 (1993) 334 - 339
151. Rifai, N., Ridker, P. M. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin.Chem.* 49 (2003) 666 - 669
152. Rigat, B., Hubert, C., henc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J.Clin.Invest* 86 (1990) 1343 - 1346
153. Rochais, F., Vilardaga, J. P., Nikolaev, V. O., Bunemann, M., Lohse, M. J., Engelhardt, S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J.Clin.Invest* 117 (2007) 229 - 235
154. Russ, M. A., Prondzinsky, R., Carter, J. M., Schlitt, A., Ebel, H., Schmidt, H., Lemm, H., Heinroth, K., Soeffker, G., Winkler, M., Werdan, K., Buerke, M. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 37 (2009) 3017 - 3023
155. Saito, M., Okayama, H., Nishimura, K., Ogimoto, A., Ohtsuka, T., Inoue, K., Hiasa, G., Sumimoto, T., Higaki, J. Possible link between large artery stiffness and coronary flow velocity reserve. *Heart* 94 (2008) e20 -
156. Sandilands, A. J., O'Shaughnessy, K. M., Brown, M. J. Greater inotropic and cyclic AMP responses evoked by noradrenaline through Arg389 beta 1-adrenoceptors versus Gly389 beta 1-adrenoceptors in isolated human atrial myocardium. *Br.J.Pharmacol.* 138 (2003) 386 - 392
157. Sandilands, A. J., Parameshwar, J., Large, S., Brown, M. J., O'Shaughnessy, K. M. Confirmation of a role for the 389R>G beta-1 adrenoceptor polymorphism on exercise capacity in heart failure. *Heart* 91 (2005) 1613 - 1614
158. Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A., Shen, J., Spector, P. S., Atkinson, D. L., Keating, M. T. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 384 (1996) 80 - 83
159. Sarna, S., Sahi, T., Koskenvuo, M., Kaprio, J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med.Sci.Sports Exerc.* 25 (1993) 237 - 244
160. Sarsero, D., Russell, F. D., Lynham, J. A., Rabnott, G., Yang, I., Fong, K. M., Li, L., Kaumann, A. J., Molenaar, P. (-)-CGP 12177 increases contractile force and hastens relaxation of human myocardial preparations through a propranolol-resistant state of the beta 1-adrenoceptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.* 367 (2003) 10 - 21
161. Sasaki, M., Oki, T., Iuchi, A., Tabata, T., Yamada, H., Manabe, K., Fukuda, K., Abe, M., Ito, S. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J.Hypertens.* 14 (1996) 1403 - 1408

162. 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.* 150 (2005) 1128 - 1134
163. Scharhag, J., Meyer, T., Auracher, M., Muller, M., Herrmann, M., Gabriel, H., Herrmann, W., Kindermann, W. Exercise-induced increases in NT-proBNP are not related to the exercise-induced immune response. *Br.J Sports Med.* 42 (2008) 383 - 385
164. Scharhag, J., Urhausen, A., Herrmann, M., Miclea, M., Herrmann, W. Sind kardiale Troponin-Anstiege nach Ausdauerbelastung gleichbedeutend mit Herzschäden? Ergebnisse von Troponin-positiven Marathonläufern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 54 (2003) 50 - 50
165. Scharhag, J., Urhausen, A., Kindermann, W. Belastungsinduzierte Veränderungen der kardiale Marker Troponin, Ischämie-modifiziertes Albumin und B-Typ Natriuretisches Peptid. Exercise-induced alterations of the cardiac markers troponin, ischemia-modified albumin and B-type natriuretic peptide. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 10 (2007) 357 - 363
166. Scherberich, J. E., Diagnostik, Hormone und ausgewählte Stoffwechselfparameter: Brain-natriuretisches Peptid (BNP). In: " Facharzt Nephrologie", Risler, T.; Kühn, K. (Hrsg.), Urban Fischer Verlag, München, (2008), 1.Auflage, 4 – 136
167. Scherr, J., Braun, S., Schuster, T., Hartmann, C., Moehlenkamp, S., Wolfarth, B., Pressler, A., Halle, M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med.Sci.Sports Exerc.* (2011)
168. Schirmer, H., Lunde, P., Rasmussen, K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population; the Tromso study. *Eur.Heart J.* 21 (2000) 1376 - 1386
169. Schmidt-Trucksäss, A., Herz-Kreislauf-System, Gefäßerkrankungen und Sport, Arteriell Gefäßsystem. In: "Sportmedizin für Ärzte", Dickhuth, H. H.; Mayer, F.; Röcker, K.; Berg, A. (Hrsg.). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, (2007), 1. Auflage, 111 -
170. Schultz, K. D., Fritschka, E., Kribben, A., Rothschild, M., Thiede, H. M., Distler, A., Philipp, T. Alpha 2- and beta 2-adrenoceptor downregulation in marathon runners. *J.Hypertens.Suppl* 7 (1989) S48 - S49
171. Schwartz, P. J., Priori, S. G., Spazzolini, C., Moss, A. J., Vincent, G. M., Napolitano, C., Denjoy, I., Guicheney, P., Breithardt, G., Keating, M. T., Towbin, J. A., Beggs, A. H., Brink, P., Wilde, A. A., Toivonen, L., Zareba, W., Robinson, J. L., Timothy, K. W., Corfield, V., Wattanasirichaigoon, D., Corbett, C., Haverkamp, W., Schulze-Bahr, E., Lehmann, M. H., Schwartz, K., Coumel, P., Bloise, R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103 (2001) 89 - 95
172. Scott, M. G., Swan, C., Wheatley, A. P., Hall, I. P. Identification of novel polymorphisms within the promoter region of the human beta2 adrenergic receptor gene. *Br.J.Pharmacol.* 126 (1999) 841 - 844
173. Sedlacek, K., Stark, K., Cuhna, S. R., Pfeufer, A., Weber, S., Berger, L., Pers, S., Kääh, S., Wichmann, H.-E., Mohler, P. J., Hengstenberg, C., Jeron, A. Common Genetic Variants in ANK2 Modulate QT Interval: Results From the KORA Study. *Circ.Cardiovasc.Genet* 1 (2008) 93 - 99

174. Shastry, B. S. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol* 578 (2009) 3 - 22
175. Shin, G., Lee, I. S., Choue, R. The blood levels of hs-CRP, leptin and adiponectin are significantly different among the normal weight, overweight and obese Korea Woman. (2008) Abstract -
176. Small, K. M., McGraw, D. W., Liggett, S. B. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 43 (2003) 381 - 411
177. Snapir, A., Koskenvuo, J., Toikka, J., Orho-Melander, M., Hinkka, S., Saraste, M., Hartiala, J., Scheinin, M. Effects of common polymorphisms in the alpha1A-, alpha2B-, beta1- and beta2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. *Clin.Sci.(Lond)* 104 (2003) 509 - 520
178. Sotriffer, J., Zusammenhang zwischen Therapieergebnis und genetischen Polymorphismen in der Behandlung adipöser Kinder. *Med. Habilitationsschrift, Albert- Ludwig- Universität, Freiburg* (2003) 1 – 79
179. Stanton, T., Inglis, G. C., Padmanabhan, S., Dominiczak, A. F., Jardine, A. G., Connell, J. M. Variation at the beta-1 adrenoceptor gene locus affects left ventricular mass in renal failure. *J.Nephrol.* 15 (2002) 512 - 518
180. Steen, H., Futterer, S., Merten, C., Junger, C., Katus, H. A., Giannitsis, E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc.Magn Reson.* 9 (2007) 749 - 758
181. Stoddard, M. F., Pearson, A. C., Kern, M. J., Ratcliff, J., Mrosek, D. G., Labovitz, A. J. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 79 (1989) 1226 - 1236
182. Strosberg, A. D. Structure and function of the beta 3-adrenergic receptor. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 37 (1997) 421 - 450
183. Taarnhoj, N. C., Larsen, M., Sander, B., Kyvik, K. O., Kessel, L., Hougaard, J. L., Sorensen, T. I. Heritability of retinal vessel diameters and blood pressure: a twin study. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 47 (2006) 3539 - 3544
184. Tanaka, T., Hasegawa, K., Fujita, M., Tamaki, S. I., Yamazato, A., Kihara, Y., Nohara, R., Sasayama, S. Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 31 (1998) 399 - 403
185. Täng, M. Importance of Cardiac Reserve for Evaluation and Prediction of Cardiac Function and Morbidity assessed by low-dose dobutamine stress echocardiography. Department of Molecular and Clinical Medicine/Cardiology, Wallenberg Laboratory, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy of Göteborgs University (2007) 1 - 51
186. Thomas, L., Levett, K., Boyd, A., Leung, D. Y., Schiller, N. B., Ross, D. L. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur.J.Echocardiogr.* 4 (2003) 92 - 100
187. Tian, R., Christe, M. E., Spindler, M., Hopkins, J. C., Halow, J. M., Camacho, S. A., Ingwall, J. S. Role of MgADP in the development of diastolic dysfunction in the intact beating rat heart. *J Clin Invest* 99 (1997) 745 - 751

188. Timmermann, B., Mo, R., Luft, F. C., Gerds, E., Busjahn, A., Omvik, P., Li, G. H., Schuster, H., Wienker, T. F., Hoehe, M. R., Lund-Johansen, P. Beta-2 adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: The Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int.* 53 (1998) 1455 - 1460
189. Tomaszewski, M., Charchar, F. J., Crawford, L., Zukowska-Szczekowska, E., Grzeszczak, W., Sattar, N., Dominiczak, A. F. Serum C-reactive protein and lipids in ultra-Marathon runners. *Am.J.Cardiol.* 94 (2004) 125 - 126
190. Tomaszewski, M., Charchar, F. J., Przybycin, M., Crawford, L., Wallace, A. M., Gosek, K., Lowe, G. D., Zukowska-Szczekowska, E., Grzeszczak, W., Sattar, N., Dominiczak, A. F. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: how low can you go? *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 23 (2003) 1640 - 1644
191. Trombetta, I. C., Batalha, L. T., Rondon, M. U., Laterza, M. C., Frazzatto, E., Alves, M. J., Santos, A. C., Brum, P. C., Barretto, A. C., Halpern, A., Villares, S. M., Negrao, C. E. Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. *J.Appl.Physiol* 98 (2005) 787 - 794
192. Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Takemoto, Y., Rosales, A. G., Bailey, K. R., Seward, J. B. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J.Am.Coll.Cardiol.* 42 (2003) 1199 - 1205
193. Tschope, C., Paulus, W. J. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation* 120 (2009) 810 - 820
194. van, B. M., Christ, M., Schulte, E., Wickenbrock, I., Maagh, P., Borchard, R., Perings, C. A., Trappe, H.-J., Meissner, A. Vorhofvolumetrie und Bestimmung der atrialen Funktion mittels SSFP Kurzachsenschnitten im Kardio MRT bei Herzgesunden und Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. *Clin Res Cardiol* 234 (2007)Abstract
195. Vasan, R. S., Larson, M. G., Levy, D., Evans, J. C., Benjamin, E. J. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 96 (1997) 1863 - 1873
196. Vonk, N. A., Westerhof, N. Right ventricular ejection fraction and NT-proBNP are both indicators of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur.Respir J* 29 (2007) 622 - 623
197. Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Berent, R., Eber, B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 109 (2004) 184 - 189
198. Weber, T., Eber, B., Zweiker, R., Horn, S., Sock, S., Grüner, P., Pichler, M., Mayer, G., Eisserer, G., Magometchnigg, D., Illyer, M. Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik prognostische Bedeutung, Empfehlungen. *Journal für Hypertonie* 12 (2008) 7 - 13
199. Weeks, S. G., Shapiro, M., Foster, E., Michaels, A. D. Echocardiographic predictors of change in left ventricular diastolic pressure in heart failure patients receiving nesiritide. *Echocardiography.* 25 (2008) 849 - 855

200. Wessel, J., Moratorio, G., Rao, F., Mahata, M., Zhang, L., Greene, W., Rana, B. K., Kennedy, B. P., Khandrika, S., Huang, P., Lillie, E. O., Shih, P. A., Smith, D. W., Wen, G., Hamilton, B. A., Ziegler, M. G., Witztum, J. L., Schork, N. J., Schmid-Schonbein, G. W., O'Connor, D. T. C-reactive protein, an 'intermediate phenotype' for inflammation: human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *J.Hypertens.* 25 (2007) 329 - 343
201. White, R. P., Vallance, P., Markus, H. S. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin Sci.(Lond)* 99 (2000) 555 - 560
202. Wilkinson, I. B., Fuchs, S. A., Jansen, I. M., Spratt, J. C., Murray, G. D., Cockcroft, J. R., Webb, D. J. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J.Hypertens.* 16 (1998) 2079 - 2084
203. Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J. R., Newby, D. E., Webb, D. J. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J.Physiol* 525 Pt 1 (2000) 263 - 270
204. Williams, A. G., Rayson, M. P., Jubbs, M., World, M., Woods, D. R., Hayward, M., Martin, J., Humphries, S. E., Montgomery, H. E. The ACE gene and muscle performance. *Nature* 403 (2000) 614 -
205. Williams, P. T. Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. The National Runners' Health Study. *Arch.Intern.Med.* 157 (1997) 191 - 198
206. Wu, A. H., Ford, L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin.Chim.Acta* 284 (1999) 161 - 174
207. Xiao, R. P., Lakatta, E. G. Beta 1-adrenoceptor stimulation and beta 2-adrenoceptor stimulation differ in their effects on contraction, cytosolic Ca²⁺, and Ca²⁺ current in single rat ventricular cells. *Circ.Res.* 73 (1993) 286 - 300
208. Xing, C., Klein, B. E., Klein, R., Jun, G., Lee, K. E., Iyengar, S. K. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension* 47 (2006) 797 - 802
209. Yasojima, K., Schwab, C., McGeer, E. G., McGeer, P. L. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am.J.Pathol.* 158 (2001) 1039 - 1051
210. Yoshibayashi, M., Saito, Y., Nakao, K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide--physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur.J.Endocrinol.* 135 (1996) 265 - 268
211. Yuan, M., Ohishi, M., Ito, N., Sugimoto, K., Takagi, T., Terai, M., Katsuya, T., Rakugi, H., Wu, Z., Ogihara, T. Genetic influences of beta-adrenoceptor polymorphisms on arterial functional changes and cardiac remodeling in hypertensive patients. *Hypertens.Res.* 29 (2006) 875 - 881
212. Zile, M. R., Brutsaert, D. L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105 (2002) 1503 - 1508

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Primer für den Ser49Gly-Polymorphismus des ADRB1-Gens	15
Tabelle 2: Darstellung der Primer für den Arg389Gly-Polymorphismus des ADRB1-Gens	15
Tabelle 3: Darstellung der Primer für den Arg16Gly-Polymorphismus des ADRB2-Gens	15
Tabelle 4: Darstellung der Primer für den Glu27Gln-Polymorphismus des ADRB2-Gens	15
Tabelle 5: Darstellung der Primer für den Arg19Cys-Polymorphismus des ADRB2-Gens (BUP)	15
Tabelle 6: Darstellung der Primer für den Insertions-/Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens	15
Tabelle 7: Darstellung der verwendeten Restriktionsenzyme	15
Tabelle 8: Darstellung der verwendeten Substanzen zur Anfertigung von 2%-igem Agarose-Gel	16
Tabelle 9: Darstellung der verwendeten Substanzen zur Anfertigung von 3%-igem Agarose-Gel	16
Tabelle 10: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Ser49Gly-SNP	20
Tabelle 11: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Ser49Gly-SNP	21
Tabelle 12: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Arg389Gly-SNP	22
Tabelle 13: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Arg389Gly-SNP	22
Tabelle 14: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Arg16Gly-SNP	23
Tabelle 15: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Arg16Gly-SNP	23
Tabelle 16: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Glu27Gln-SNP	24
Tabelle 17: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau des Glu27Gln-SNP	25
Tabelle 18: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des Arg19Cys-SNP	26
Tabelle 19: Darstellung der verwendeten Substanzen für den Restriktionsverdau der Arg19Cys-SNP	26
Tabelle 20: Darstellung des Thermocycler-Programms für die PCR des ACE-I/D-SNP	27
Tabelle 21: Darstellung der relativen und prozentualen Häufigkeiten der Genotypen, Carrier und Allele der untersuchten SNPs (Ser49Gly, Arg389Gly, Arg16Gly, Glu27Gln, Arg19Cys, ACE-I/D)	38
Tabelle 22: Darstellung der relativen und prozentualen Häufigkeiten des relevanten Gen-Linkage zwischen dem Glu27Gln- und Arg19Cys-SNP	39
Tabelle 23 : Darstellung der Kreislaufparameter (Herzfrequenz und Blutdruck) im Verlauf	40
Tabelle 24: Darstellung der Laborparameter (CRP, cTNT, NT-proBNP) im Verlauf	41
Tabelle 25: Darstellung der Verteilung in CRP-Kategorien nach klinischer Relevanz im Verlauf	41
Tabelle 26: Darstellung der EKG-Veränderungen (zusammen und im Einzelnen betrachtet) im Verlauf	45
Tabelle 27: Darstellung der echokardiographischen Parameter (E/A-Ratio, E/E'-Ratio, Total und True EF, V_{\min} und V_{\max}) im Verlauf	46
Tabelle 28: Darstellung der vaskulären Parameter (zentraler Blutdruck, AIx und AV-Ratio) im Verlauf	48

Tabelle 29: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Ser49Gly-SNP	50
Tabelle 30: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP	51
Tabelle 31: Relevante Werte der E/A- bzw. E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP	52
Tabelle 32: Relevante Werte des AIX im Verlauf in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP	54
Tabelle 33: Relevante Werte der AV-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Ser49Gly-SNP	54
Tabelle 34: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Arg389Gly-SNP	56
Tabelle 35: Relevante Werte des minimalen Vorhofvolumens im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg389Gly-SNP	56
Tabelle 36: Relevante Werte des zentralen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg389Gly-SNP	57
Tabelle 37: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen den phänotypischen Parametern und dem Arg16Gly-SNP	58
Tabelle 38: Relevante Werte der Herzfrequenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP	59
Tabelle 39: Relevante CRP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP	60
Tabelle 40: Relevante NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP	62
Tabelle 41: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von LQTSs und dem Arg16Gly-Genotyp	65
Tabelle 42: Darstellung des Auftretens von LQTSs im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp	65
Tabelle 43: Relevante Werte der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16Gly-SNP	66
Tabelle 44: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Glu27Gln-SNP	67
Tabelle 45: Relevante Werte der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status ..	67
Tabelle 46: Relevante Werte der Total und True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP	68
Tabelle 47: Relevante Werte des AIX im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP	69
Tabelle 48: Relevante Werte des zentralen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom Glu27Gln-SNP	71
Tabelle 49: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem Arg19Cys-SNP	72
Tabelle 50: Relevante Werte der E/A- und E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg19Cys-SNP	72
Tabelle 51: Relevante Werte der True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg19Cys-SNP	74

Tabelle 52: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen phänotypischen Parametern und dem ACE-I/D-SNP.....	76
Tabelle 53: Relevante Werte des systolischen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP.....	77
Tabelle 54: Relevante NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP	77
Tabelle 55: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP.....	79
Tabelle 56: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von EKG-Auffälligkeiten und dem ACE-I-Carrier-Status	80
Tabelle 57: Darstellung des Auftretens von EKG-Auffälligkeiten im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status.....	81
Tabelle 58: Relevante Werte der E/A- und E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP	81
Tabelle 59: Relevante Werte der Total EF im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-SNP	85
Tabelle 60: Relevante Werte des zentralen Blutdrucks im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status	86
Tabelle 61: Verwendete Chemikalien.....	125
Tabelle 62: Anleitung zur Herstellung der verwendeten TBE-Lösung.....	125
Tabelle 63: Anleitung zur Herstellung der verwendeten 5:1-TBE-Lösung	125
Tabelle 64: Verwendete Geräte.....	125

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Ser49Gly-SNP.....	21
Abbildung 2: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Arg389Gly-SNP.....	22
Abbildung 3: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Arg16Gly-SNP.....	24
Abbildung 4: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Glu27Gln-SNP.....	25
Abbildung 5: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den Arg19Cys-SNP.....	26
Abbildung 6: Darstellung des UV-Lichtbildes inkl. relevanter Banden für den ACE-I/D-SNP.....	27
Abbildung 7: Darstellung der Herzfrequenz im Verlauf.....	41
Abbildung 8: Darstellung a) des systolischen und b) des diastolischen Blutdrucks im Verlauf.....	41
Abbildung 9: Darstellung der hochsensitiv gemessenen CRP-Werte im Verlauf.....	42
Abbildung 10: Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen Körperfettanteil und a) den CRP-Kategorien nach Quartilen bei Visite 1 bzw. b) dem Wechsel in höhere CRP- Kategorien (nach klinischer Relevanz) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3.....	42
Abbildung 11: Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen der Anzahl absolvierter Marathons und den CRP-Werten bei Visite 3 ($p=0,035$; $r=-0,253$).....	43
Abbildung 12: Darstellung der cTNT-Werte im Verlauf.....	43
Abbildung 13: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf.....	44
Abbildung 14: Darstellung des Anteils der Fälle mit auffälligem EKG (LSB, RSB, AV-Block 1.°, T-Negativierung, LQTS u.a.) im Verlauf.....	45
Abbildung 15: Darstellung des Anteils der Fälle mit AV-Block 1.° im Verlauf.....	46
Abbildung 16: Darstellung des Anteils der Fälle mit T-Negativierung im Verlauf.....	46
Abbildung 17: Darstellung des Anteils der Fälle mit LQTS im Verlauf.....	46
Abbildung 18: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf.....	47
Abbildung 19: Darstellung der septal gemessenen E/E'-Ratio im Verlauf.....	47
Abbildung 20: Darstellung der Total-EF-Werte im Verlauf.....	48
Abbildung 21: Darstellung der True-EF-Werte im Verlauf.....	48
Abbildung 22: Darstellung des minimalen Vorhofvolumens im Verlauf.....	48
Abbildung 23: Darstellung des maximalen Vorhofvolumens im Verlauf.....	48
Abbildung 24: Darstellung des zentralen Blutdrucks im Verlauf.....	49
Abbildung 25: Darstellung des AIX im Verlauf.....	49
Abbildung 26: Darstellung der AV-Ratio im Verlauf.....	49
Abbildung 27: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen bei Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Ser49Gly-Genotyp ($p=0,047$; $p^*=0,282$) bzw. b) vom Gly49- Carrier-Status ($p=0,025$; $p^*=0,15$).....	52
Abbildung 28: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status.....	53
Abbildung 29: Darstellung der E/E'-Ratio in Visite 1 in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status.....	53

Abbildung 30: Darstellung des AIx von Visite 1 in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status	54
Abbildung 31: Darstellung der AV-Ratio im Verlauf a) von Visite 2 zu Visite 3 bzw. b) im Verlauf der drei Visiten in Abhängigkeit vom Gly49-Carrier-Status	55
Abbildung 32: Darstellung des minimalen Vorhofvolumens im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg389-Carrier-Status	56
Abbildung 33: Darstellung des zentralen Blutdrucks bei Visite 3 in Abhängigkeit vom Arg389-Carrier-Status	57
Abbildung 34: Darstellung der Herzfrequenz im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,018$; $p^*=0,324$) bzw. b) vom Gly16-Carrier-Status	59
Abbildung 35: Darstellung der Herzfrequenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Gly16-Carrier-Status	60
Abbildung 36: Darstellung der CRP-Werte von Visite 2 in Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,01$; $p^*=0,06$)	61
Abbildung 37: Darstellung der CRP-Werte a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Gly16-Carrier-Status	61
Abbildung 38: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg16-Carrier-Status.....	62
Abbildung 39: Darstellung der NT-proBNP-Werte bei Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,02$; $p^*=0,12$) bzw. b) vom Arg16-Carrier-Status.....	63
Abbildung 40: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,017$; $p^*=0,306$) bzw. b) vom Arg16-Carrier-Status	63
Abbildung 41: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,004$; $p^*=0,072$) bzw. b) vom Arg16-Carrier-Status	64
Abbildung 42: Darstellung des Auftretens von LQTSs im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Arg16Gly-Genotyp ($p=0,011$; $p^*=0,198$)	66
Abbildung 43: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit a) vom Arg16Gly-Genotyp bzw. b) vom Gly16-Carrier-Status.....	66
Abbildung 44: Darstellung der E/A-Ratio a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status.....	68
Abbildung 45: Darstellung der Total EF bei Visite 1 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status.....	68
Abbildung 46: Darstellung der True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status	69
Abbildung 47: Darstellung des AIx a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status	70
Abbildung 48: Darstellung des AIx im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom Gln27Gln-Genotyp ($p=0,018$; $p^*=0,324$) bzw. b) vom Gln27-Carrier-Status.....	70

Abbildung 49: Darstellung des AIX im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Glu27-Carrier-Status	71
Abbildung 50: Darstellung des zentralen Blutdrucks a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Gln27-Carrier-Status	71
Abbildung 51: Darstellung der E/A-Ratio a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 in Abhängigkeit vom Cys19-Carrier-Status.....	73
Abbildung 52: Darstellung der E/E'-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom Arg19-Carrier-Status	73
Abbildung 54: Darstellung der True EF bei Visite 2 in Abhängigkeit a) vom Arg19Cys-Genotyp (p=0,042; p*=0,252) bzw. b) vom Arg19-Carrier-Status	74
Abbildung 55: Darstellung der True EF a) bei Visite 3 bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom Cys19-Carrier-Status.....	75
Abbildung 56: Darstellung der True EF im Verlauf in Abhängigkeit vom Cys19-Carrier-Status	75
Abbildung 57: Darstellung des systolischen Blutdrucks a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status	77
Abbildung 58: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status.....	78
Abbildung 59: Darstellung der NT-proBNP-Werte im Verlauf vom Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit a) vom ACE-I/D-Genotyp (p=0,019; p*=0,342) bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status	78
Abbildung 60: Darstellung der NT-proBNP-Werte a) im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 bzw. b) bei Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status	79
Abbildung 61: Darstellung der Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartilen bei Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status (p=0,025; p*=0,15)	80
Abbildung 62: Darstellung des Auftretens von EKG-Auffälligkeiten im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 2 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status (p=0,039; p*=0,702).....	81
Abbildung 63: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf in Abhängigkeit vom ACE-I/D-Genotyp	82
Abbildung 64: Darstellung der E/A-Ratio a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf von Visite 1 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status	83
Abbildung 65: Darstellung der E/A-Ratio im Verlauf von Visite 2 zu Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-D-Carrier-Status.....	83
Abbildung 66: Darstellung der E/E'-Ratio im Verlauf der drei Visiten in Abhängigkeit vom a) ACE-I/D-Genotyp bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status	84
Abbildung 67: Darstellung der E/E'-Ratio im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 in Abhängigkeit a) vom ACE-I/D-Genotyp (p=0,035; p*=0,63) bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status.....	85
Abbildung 68: Darstellung der Total EF bei Visite 1 in Abhängigkeit vom ACE-I/D-Genotyp (p=0,015; p*=0,09)	86

Abbildung 69: Darstellung der Total EF bei Visite 1 in Abhängigkeit a) vom ACE-I-Carrier-Status bzw. b) vom ACE-D-Carrier-Status	86
Abbildung 70: Darstellung des zentralen Blutdrucks a) im Verlauf der drei Visiten bzw. b) im Verlauf zwischen Visite 2 und Visite 3 in Abhängigkeit vom ACE-I-Carrier-Status	87
Abbildung 71: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Ser49Gly-Genotyps und b) des Arg389Gly-Genotyps.....	129
Abbildung 72: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg16Gly-Genotyps und b) des Glu27Gln-Genotyps.....	129
Abbildung 73: Darstellung der prozentualen Verteilung des Arg19Cys-Genotyps.....	130
Abbildung 74: Darstellung der prozentualen Verteilung des ACE-I/D-Genotyps	130
Abbildung 75: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Ser49-Carrier-Status bzw. b) des Gly49-Carrier-Status.....	131
Abbildung 76: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg389-Carrier-Status bzw. b) des Gly389-Carrier-Status.....	131
Abbildung 77: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg16-Carrier-Status bzw. b) des Gly16-Carrier-Status.....	132
Abbildung 78: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Glu27-Carrier-Status bzw. b) des Gln27-Carrier-Status.....	132
Abbildung 79: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des Arg19-Carrier-Status bzw. b) des Cys19-Carrier-Status	133
Abbildung 80: Darstellung der prozentualen Verteilung a) des ACE-I-Carrier-Status bzw. b) des ACE-D-Carrier-Status.....	133

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
A	Adenosin
AC	Adenylatzyklase (<i>engl.</i> adenylatcyclase)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym, Angiotensin-Konversions-Enzym (<i>engl.</i> angiotensin converting enzyme)
ADRB	β-adrenerger Rezeptor
ADRB1	β-1-adrenerger Rezeptor
ADRB2	β-2-adrenerger Rezeptor
AIx	Augmentationsindex
AMI	akuter Myokardinfarkt (<i>engl.</i> acute myocardial infarction)
ANOVA	Varianzanalyse (<i>engl.</i> <u>A</u> nalysis <u>O</u> f <u>V</u> ariance)
AP	Augmentationsdruck (<i>engl.</i> Pressure Augmentation)
Aqua dest.	destilliertes Wasser
Arg	Arginin (R)
AV-Block 1.°	atrioventrikulärer Block 1. Grades
AV-Ratio	arteriovenöse Ratio
A-Welle	späte diastolische Füllungsgeschwindigkeit (<i>engl.</i> 'atrial')
BMI	Body-Mass-Index
bp	Basenpaare
BP	Blutdruck
BSA	Bovines Serumalbumin
BUP	<i>engl.</i> β-adrenergic receptor re-upstream peptide
C	Cytosin
cAMP	zyklisches Adenosin-Mono-Phosphat (<i>engl.</i> cyclic adenosine monophosphate)
CHF	chronische Herzinsuffizienz (<i>engl.</i> chronic heart failure)
CK	Creatinkinase
CK-MB	Herzmuskel-spezifische Creatinkinase (<i>engl.</i> muscle brain)
CRP	C-Reaktives Protein
cTNT	kardiales Troponin T (<i>engl.</i> cardiac troponin T)
Cys	Cystein (C)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>engl.</i> desoxyribonucleic acid)
dNTP	Desoxynucleotidtriphosphat
D-Polymorphismus	Deletions-Polymorphismus (des ACE-Gens)

E-Welle	frühe diastolische Füllungsgeschwindigkeit (<i>engl.</i> 'early')
E'-Welle	Mitralanulusgeschwindigkeit
E/A-Ratio	Verhältnis von E-Welle zu A-Welle
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDV	enddiastolisches Volumen
E/E'-Ratio	Verhältnis von E-Welle zu E'-Welle
EF	Ejektionsfraktion (<i>engl.</i> ejection fraction)
EKG	Elektrokardiographie
ESV	endsystolisches Volumen
G	Guanin
Gln	Glutamin (Q)
Glu	Glutamat (E)
Gly	Glycin (G)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
hKCNQ1/hKCNE1	spannungsabhängigen Kalium-Kanal-Untereinheiten
hs	hochsensitive Messung eines Markers, z.B. hs CRP
HWÄ	Hardy-Weinberg-Äquilibrium
I-Polymorphismus	Insertions-Polymorphismus (des ACE-Gens)
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsrange
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium/Vorhof
LAVI	Linksatrialer Index
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LOD	'limits of detection' (s.o. unter 2.6)
LQTS	Long-QT-Syndrom
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Marker (im UV-Lichtbild)
MaGIC	" <u>M</u> arathon, <u>G</u> enetics, <u>I</u> nflammation and the <u>C</u> ardiovascular System"
MW	Mittelwert
MgCl ₂	Magnesium-Chlorid

MLCK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase
mRNA	messenger-Ribonucleinsäure (<i>engl.</i> messenger ribonucleic acid)
n	Anzahl der Fälle
NEB	New England Biolabs®
neg.	negativ
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
OD	Optische Dichte
p (<i>Chromosom</i>)	kurzer Arm eines Chromosoms
p (-Wert)	Prüfgröße
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (<i>engl.</i> Polymerase Chain Reaction)
PKA	Proteinkinase A
pos.	positiv
PP1	Proteinphosphatase 1
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (<i>engl.</i> pulse wave velocity)
q (<i>Chromosom</i>)	langer Arm eines Chromosoms
RAS	Renin-Angiotensin-System
RNA	Ribonukleinsäure (<i>engl.</i> ribonucleic acid)
rpm	Umdrehungen pro Minute (<i>engl.</i> rounds per minute)
RSB	Rechtsschenkelblock
Ser	Serin (S)
SERCA	sarkoendoplasmatisches Reticulum-ATPase
SNP	Einzelbasen-Polymorphismus (<i>engl.</i> single nucleotide polymorphism)
T	Thyrosin
TBE	Tris-Borat-EDTA
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
Total EF	gesamte Ejektionsfraktion des Vorhofs (<i>engl.</i> total ejection fraction)
TPR	totaler peripherer Widerstand
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
True EF	aktive Ejektionsfraktion des Vorhofs (<i>engl.</i> true ejection fraction)
U	Uracil
UTR	nichtübersetzte Region (<i>engl.</i> „untranslated region“)
UV	Ultraviolett
V _{max}	maximales Vorhofvolumen
V _{min}	minimales Vorhofvolumen
vs.	versus
V1, V2, V3	Visite 1, Visite 2, Visite 3

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben,

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle

Dr. med. Johannes Scherr

Fr. Anja Pertl

Hr. Alexander Hapfelmeier

dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfungen vorgelegt habe und,

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

München, den 27.08.2011

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Anna Lisa Berberich
Geburtsdatum	18.06.1985
Geburtsort	Würzburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Dr.Andreas Berberich und Margarete Berberich, geb. Wild

Ausbildung und beruflicher Werdegang

1991 - 1995	Grundschule in Grünmosbach
1995 - 2004	Kronberg-Gymnasium Aschaffenburg
2004	Allgemeine Hochschulreife
2004 - 2010	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität bzw. an der Technischen Universität in München
2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2010	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktika und Famulaturen

2004	Krankenpflegepraktikum im Klinikum Aschaffenburg (Gastroenterologie)
2005	Krankenpflegepraktikum im Klinikum Aschaffenburg (Unfallchirurgie, Pädiatrie)
2007	Famulatur in der Asklepiosklinik Seligenstadt (Innere Medizin)
2007	Famulatur in der Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin an der Technischen Universität München
2008	Famulatur in der Berufsgenossenschaftlichen Klinik für Unfallchirurgie in Murnau
2009	Famulatur in der allgemeinmedizinischen Praxis Dr. Ammerschläger in Aschaffenburg

Praktisches Jahr

08/2009-07/2010	PJ Herz-/Thoraxchirurgie am Royal Prince Alfred Hospital (Sydney, Australien)
	PJ Viszeralchirurgie am Klinikum Rechts der Isar (München)
	PJ Innere Medizin am Klinikum Freising (Kardiologie, Pulmonologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Diabetologie)
	PJ Pädiatrie in der Kinderklinik Dritter Orden (Passau)

Assistenzarztstelle

ab März 2011	Kinderklinik Aschaffenburg
--------------	----------------------------

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Halle für die Überlassung des Dissertationsthemas und die weitere Betreuung durch wertvolle Ratschläge zur Anlage und Durchführung der Arbeit.

Großer Dank geht vor allem an Herrn Dr. Scherr für die exzellente intensive Betreuung, die stete Hilfsbereitschaft und die fruchtbare Zusammenarbeit für eine gelungene Durchführung der Studie.

Weiterhin danke ich Fr. Anja Pertl für die Einführung in die Laborarbeit, die Hilfe bei der Durchführung der Versuche und die Unterstützung bei schwierigen Fragestellungen in biochemischer Hinsicht.

Außerdem danke ich Frau Mariana Dimitrowa, Herrn Maximilian Krumm und Herrn Martin Brandner für die Bestimmung der Parameter der Augenhintergrundmessungen, der makrovaskulären sowie der echokardiographischen Untersuchungen. Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, die zum Gelingen der Studie beigetragen haben. Herrn Balbach von Philips® möchte ich für die Erklärung der Funktionsweise der Vorhofvolumetrie danken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Alexander Hapfelmeier, der mir bei der Lösung von statistischen Problemen stets zur Seite stand und mich in den Umgang mit SPSS einführte.

Den Probanden der MaGIC-Studie im Jahr 2007 und 2008 gebührt mein Dank für die aktive Teilnahme an unserer Studie, Bereitstellung zur Untersuchung und Absolvierung des Marathons.

Familie Breitingen danke ich für die Hilfe bei dem Umgang mit der griechischen Sprache.

Außerdem gebührt meiner Familie, meinen Freunden sowie Familie Fabian und Herrn Marcel Bischof ein ganz besonderer Dank für die jahrelange mentale Unterstützung während der Rekrutierung der Probanden, der Durchführungen der Laborarbeiten, der Datenerhebung, der statistischen Auswertung und der Ausformulierung dieser Promotionsarbeit.

Meinen Eltern möchte ich besonders großen Dank aussprechen, die mir in ihrer wundervollen Art Vieles mit auf den Weg gegeben haben, mir diesen Ausbildungsweg ermöglicht und mir uneingeschränkt jede Unterstützung entgegengebracht haben.