

Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Halle)

**Beurteilung der linksventrikulären Funktion und mechanischen Dyssynchronität
nach einem Marathon mittels 3D-Speckle Tracking Echokardiographie im
Rahmen der Be-MaGIC Studie
(Beer, Marathon, Genetics, Inflammation, Cardiovascular System)**

Tobias Andreas Rheude

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. Priv.-Doz. Dr. J. Scherr

Die Dissertation wurde am 12.08.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.09.2016 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
2	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	11
2.1	Auswirkungen moderater sportlicher Belastung.....	11
2.2	Physiologische Veränderungen des Herzens beim Sport.....	13
2.3	Auswirkungen eines Marathons auf das Herz	14
2.3.1	Kardiale Serummarker	14
2.3.2	Linksventrikuläre Funktion.....	17
2.3.3	Rechtsventrikuläre Funktion	18
2.4	Mögliche Risiken eines Marathons und Präventionsmaßnahmen	19
2.4.1	Plötzlicher Herztod	19
2.4.2	Prävention des plötzlichen Herztodes.....	22
2.4.3	Elektrophysiologische Veränderungen bei einem Marathon.....	23
2.5	Linksventrikuläre Funktion.....	25
2.5.1	Definition der linksventrikulären Funktion	25
2.5.2	Einteilung der linksventrikulären Funktion	25
2.5.3	Diagnostik der linksventrikulären Funktion	26
2.5.3.1	Diagnostik der systolischen linksventrikulären Funktion.....	26
2.5.3.2	Diagnostik der diastolischen linksventrikulären Funktion	27
2.5.3.3	Limitationen etablierter Echokardiographiemethoden	31
2.5.3.4	Weitere Untersuchungsmethoden	35
2.5.3.4.1	Kardiale Magnetresonanztomographie	35
2.5.3.4.2	Sonomikrometrie.....	35
2.6	Neue Methode: 3D-Speckle Tracking Echokardiographie.....	36
2.6.1	Wichtige echokardiographische Parameter der 3D-STE	38
2.6.1.1	Rotationsparameter	38
2.6.1.1.1	Twist und Torsion	38
2.6.1.1.2	Untwist.....	40
2.6.1.2	Mechanische Dyssynchronität	40
2.6.1.2.1	Systolic Dyssynchrony Index (SDI)	40

2.7	Prävention bei einem Marathon.....	41
2.7.1	Auswirkungen von Sport auf das Immunsystem.....	41
2.7.2	Prävention durch Ernährung.....	42
2.7.3	Vorkommen und Wirkung von Polyphenolen.....	44
3	Problemstellung.....	45
4	Material und Methoden.....	47
4.1	Untersuchungskollektiv.....	47
4.2	Untersuchungsvorbereitung und –ablauf.....	48
4.3	Methodik.....	51
4.3.1	3D-Speckle Tracking Echokardiographie.....	51
4.3.1.1	Ablauf der echokardiographischen Untersuchungen.....	51
4.3.1.2	Auswertung der 3D-Messungen.....	51
4.3.1.3	Ausschluss von Messungen.....	55
4.3.1.4	Reproduzierbarkeit.....	55
4.3.2	Laborchemische Untersuchungen.....	55
4.3.2.1	Kardiale Serummarker.....	55
4.3.2.2	Inflammatorische Serummarker.....	56
4.4	Statistik.....	56
5	Ergebnisse.....	57
5.1	Baseline Charakteristika.....	57
5.2	Auswirkungen des Marathons auf die linksventrikuläre Funktion.....	57
5.2.1	Systolische linksventrikuläre Funktion.....	57
5.2.1.1	Globale systolische Funktion.....	57
5.2.1.2	Regionale systolische Funktion.....	60
5.2.2	Diastolische linksventrikuläre Funktion.....	62
5.3	Auswirkungen des Marathons auf die mechanische linksventrikuläre Dyssynchronität.....	63
5.4	Korrelationen.....	64
5.4.1	Zusammenhang zwischen 3D-Parametern und dem Trainingszustand.....	64
5.4.2	Zusammenhang zwischen 3D-Parametern und Serummarkern.....	64

5.4.3	Zusammenhang zwischen 3D-Parametern und elektrokardiographischen Parametern	66
5.5	Auswirkungen von Polyphenolen auf die kardiale Funktion.....	66
6	Diskussion.....	67
6.1	Auswirkungen des Marathons auf die linksventrikuläre Funktion.....	67
6.1.1	Systolische linksventrikuläre Funktion.....	67
6.1.1.1	Globale systolische Funktion und kardiale Mechanik.....	67
6.1.1.2	Regionale systolische Funktion	72
6.1.2	Diastolische linksventrikuläre Funktion	73
6.2	Auswirkungen des Marathons auf die mechanische linksventrikuläre Dyssynchronität	74
7	Zusammenfassung.....	78
8	Literaturverzeichnis	79
9	Abbildungen.....	95
10	Tabellen.....	98
11	Anhang.....	99
12	Danksagung.....	111

Abkürzungsverzeichnis

3D-STE	3D-Speckle Tracking Echokardiographie
ACSM	American College of Sports Medicine
AHA	American Heart Association
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bps	Bilder pro Sekunde
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase vom Muscle-Brain Typ
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
DT	Deceleration Time
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
GAE	Gallussäure-Äquivalente
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
hs-cTnT	Hochsensitives kardiales Troponin T
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
IL-1 β	Interleukin-1 beta
IL-1 ra	Interleukin-1 Rezeptorantagonist
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
KHK	Koronare Herzkrankheit

KG	Körpergewicht
LAVI	Left Atrial Volume Index
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDVI	Left Ventricular Enddiastolic Volume Index
LVEDP	Left Ventricular Enddiastolic Pressure
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVMi	Left Ventricular Mass Index
LVRT	Left Ventricular Relaxation Time
MET	Metabolic Equivalent of Task
mPCW	Mean Pulmonary Capillary Wedge Pressure
MRT	Magnetresonanztomographie
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales pro B-natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
p38 MAPK	P38-mitogenaktivierte Proteinkinasen
RVEDV	Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	Rechtsventrikuläres Endsystolisches Volumen
sTNFR1 & 2	Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2
SV	Schlagvolumen
TDI	Tissue Doppler Imaging
TLR	Toll-like Receptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha

1 Einleitung

Der Marathon hat sich in den vergangenen Jahren zunehmender Beliebtheit erfreut und etablierte sich im Zuge des allgemeinen Fitnesstrends als Breitensport. In der vergangenen Dekade war sowohl ein Anstieg von Teilnehmern als auch von Marathonveranstaltungen zu verzeichnen. Laut des „2010 Running USA Annual Report“ stieg die Anzahl der Marathonfinisher in den Jahren 2000 bis 2009 um 32 % (Mathews et al., 2012).

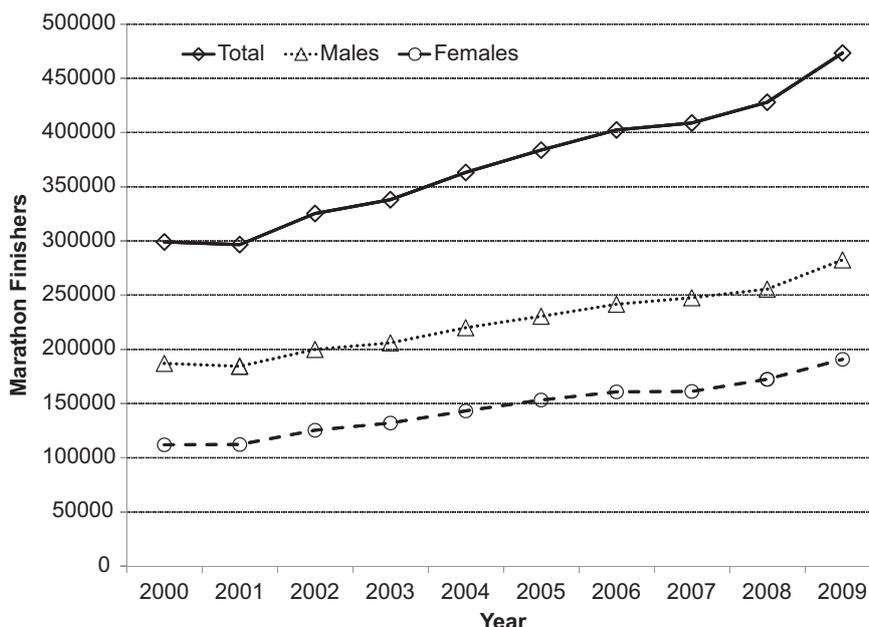


Abbildung 1 Marathonfinisher in den USA von 2000 - 2009 (Mathews et al., 2012)

An den Marathons nehmen mittlerweile nicht nur junge, gut trainierte Leistungssportler, sondern auch Freizeitsportler aller Alters- und Leistungsklassen teil, insbesondere auch ältere Läufer mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Ein Großteil davon unterzieht sich keinen regelmäßigen sportmedizinischen Untersuchungen, weshalb eventuell vorhandene Risikofaktoren unerkant bleiben.

Grundsätzlich sind bei einem Marathon verschiedene gesundheitliche Risiken zu bedenken. Sowohl kardiale Funktionseinschränkungen (Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a) als auch der plötzliche Herztod (Albert et al., 2000, Kim et al., 2012, Maron et al., 2009, Mathews et al., 2012, Redelmeier and Greenwald, 2007) gerieten mit steigender Beliebtheit der Marathonveranstaltungen vermehrt in den Fokus der Öffentlichkeit. Der plötzliche Herztod wird stets von einem großen medialen Interesse begleitet und ist, nicht zuletzt aufgrund von Präventionsmöglichkeiten, Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Laut aktueller Studienlage ist das absolute Risiko eines

plötzlichen Herztodes bei sportlichen Belastungen mit einer Inzidenz von 0,8 (Maron et al., 2009) bzw. 1 pro 100.000 Teilnehmern (Kim et al., 2012) extrem gering.

Ein Marathon ist eine extreme Belastung für das kardiale System, weshalb ein umfassendes Verständnis der kardiovaskulären Veränderungen bei Ausdauerbelastungen unabdingbar ist. In der vorliegenden Dissertation sollen die Auswirkungen eines Marathons auf die linksventrikuläre (LV-) Funktion und die mechanische Dyssynchronität durch den Einsatz einer neuen Ultraschallmethode, der sog. 3D-Speckle Tracking Echokardiographie (3D-STE), evaluiert werden. Das Überwinden der Limitationen zweidimensionaler Echokardiographieverfahren soll in einem umfassenderen Verständnis der Auswirkungen eines Marathons auf den linken Ventrikel resultieren. Das langfristige Ziel ist es mögliche Präventionsmaßnahmen abzuleiten. Durch ein systematisches sportmedizinisches Screening bei Wettkampfsportlern sowie die Verfügbarkeit von Defibrillatoren bei Wettkämpfen konnte die Zahl des plötzlichen Herztodes in der jüngeren Vergangenheit bereits deutlich reduziert werden (Kim et al., 2012, Corrado et al., 2011). Zusätzlich soll die Wirkung von Polyphenolen in alkoholfreiem Weizenbier auf die Immunantwort nach einem Marathon evaluiert und als zusätzliche Präventionsmaßnahme diskutiert werden.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Auswirkungen moderater sportlicher Belastung

Viele Studien haben gezeigt, dass regelmäßige moderate sportliche Belastung einen positiven Einfluss auf diverse Aspekte der Gesundheit, insbesondere auf das kardiovaskuläre System hat (La Gerche et al., 2011, Morris, 1994, Paffenbarger et al., 1978, Paffenbarger et al., 1986, Pekkanen et al., 1987). Es gilt als bewiesen, dass sie mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden ist (Paffenbarger et al., 1986) und einen protektiven Faktor bei der Entstehung der Koronaren Herzkrankheit (Lee and Paffenbarger, 2001), der arteriellen Hypertonie (Kelley et al., 2001, Higashi et al., 1999), des Diabetes mellitus Typ 2 (Praet and van Loon, 2009), des zerebralen Infarkts (Wendel-Vos et al., 2004) sowie des Kolon- und des Mammakarzinoms (Thune and Furberg, 2001) darstellt.

Das American College of Sports Medicine (ACSM) und die American Heart Association (AHA) haben im Jahr 1995 bzw. in aktualisierter Form 2007 umfangreiche Empfehlungen zu sportlicher Aktivität herausgegeben (Haskell et al., 2007). Diese sehen zur Förderung und zum Erhalt der Gesundheit von gesunden Erwachsenen zwischen 18 und

65 Jahren fünf Mal pro Woche ein dreißigminütiges moderates aerobes Training (moderate-intensity aerobic activity) vor. Alternativ dazu kann ein intensiveres Training (vigorous-intensity aerobic activity), wie z. B. Jogging, über mindestens 20 Minuten an drei Wochentagen oder eine Kombination aus beidem absolviert werden. Zusätzlich wird ein ergänzendes Krafttraining mindestens zwei Mal pro Woche empfohlen. Die Einteilung der Belastungsformen basiert auf dem Konzept des metabolischen Äquivalents (MET), das zur Beschreibung des Energieverbrauchs bei verschiedenen Aktivitäten dient (Ainsworth et al., 2000). Ainsworth definierte das metabolische Äquivalent folgendermaßen: 1 MET entspricht dem Umsatz von 3,5 ml Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute bei Männern bzw. 3,15 ml Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute bei Frauen. Ein weiterer Ansatz definierte 1 MET als einen Energieverbrauch von 4,2 Kilojoule (kJ) pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde (Ainsworth et al., 2000). Beide Definitionen entsprechen in etwa dem Ruheumsatz des Körpers. Ein moderates Training liegt im Bereich von 3,0 bis 6,0 METs, intensiveres Training ist gewöhnlich durch mehr als 6,0 METs definiert.

Neueste Studien zeigen, dass sogar schon sehr kurze, regelmäßige Trainingseinheiten von fünf bis zehn Minuten bei moderater Belastung die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität deutlich reduzieren (Lee et al., 2014).

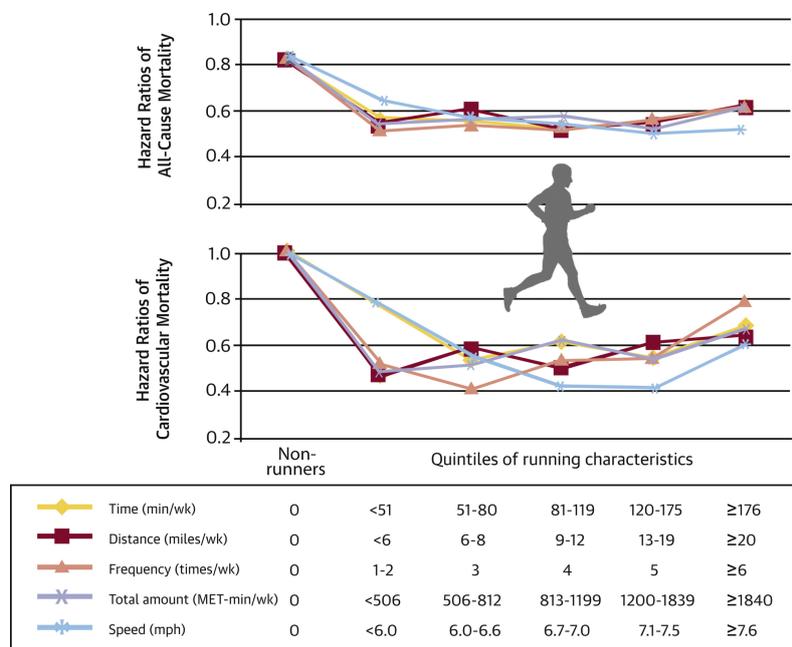


Abbildung 2 Moderate sportliche Belastung reduziert die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität (Lee et al., 2014)

Im Gegensatz zu den zahlreichen positiven Effekten von moderater sportlicher Belastung werden die Auswirkungen erschöpfender Ausdauerbelastungen auf das kardiovaskuläre System kontrovers diskutiert. Aufgrund eines erhöhten Risikos für kardiovasku-

läre Ereignisse bestehen mitunter Bedenken hinsichtlich des Gesundheitsrisikos dieser Aktivitäten (Albert et al., 2000, Shiroma and Lee, 2010, Thompson et al., 2007). Bevor die Auswirkungen erschöpfender Ausdauerbelastungen im Detail thematisiert werden, sollen im folgenden Kapitel die physiologischen Effekte von Sport auf das kardiovaskuläre System dargestellt werden.

2.2 Physiologische Veränderungen des Herzens beim Sport

Ein Verständnis der physiologischen Anpassungsreaktionen des Herzens beim Sport, darunter das sog. Sportlerherz (englisch: athlete's heart), ist unabdingbar, um diese von möglichen Pathologien des Herzens, denen im Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod eine große Bedeutung zukommen, abgrenzen zu können (Kasikcioglu, 2011). Das Sportlerherz bezeichnet ein benignes Wachstum des Herzens mit charakteristischen morphologischen Veränderungen, was als physiologische Adaptation auf systematisches Training zu bewerten ist, um eine adäquate Pumpleistung zu gewährleisten. Wie die folgende Abbildung zeigt, gibt es eine Grauzone zwischen dem Sportlerherz und unterschiedlichen Kardiomyopathien, woraus diagnostische Schwierigkeiten resultieren können (Maron, 2003).

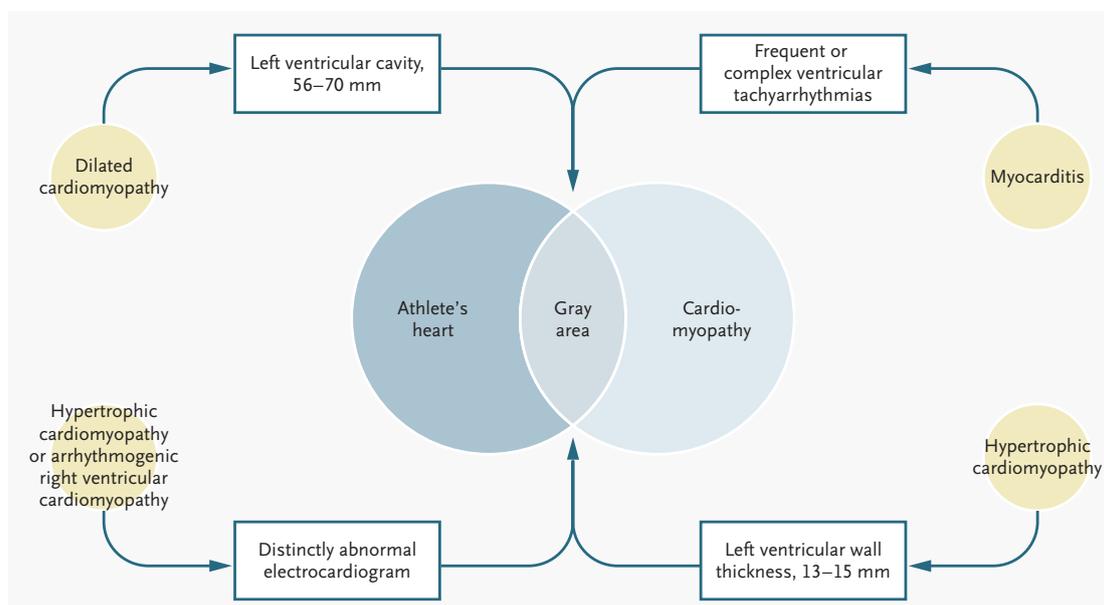


Abbildung 3 Graubereich bei der Unterscheidung Sportlerherz vs. Kardiomyopathie (Maron, 2003)

Die möglichen Veränderungen sind abhängig von der Belastungsform sowie von deren Dauer, Intensität und Häufigkeit. Man unterscheidet prinzipiell Ausdauersport, auch aerobe, dynamische oder isotonische Belastung genannt, von Kraftsport, auch anaerobe, statische oder isometrische Belastung genannt. Bei vielen Sportarten handelt es sich um eine Kombination beider Formen. Bei Ausdauersportarten kommt es zu einem vermehr-

ten venösen Rückstrom und somit zu einer erhöhten Volumenbelastung des Herzens. Das morphologische Korrelat einer Volumenbelastung ist die exzentrische Hypertrophie, bei welcher der Durchmesser und die Wanddicke des Herzens gleichermaßen erhöht sind und somit der Masse-/Volumen-Index konstant bleibt. Die erhöhte Vorlast führt vor allem zum Anstieg des linksventrikulären Durchmessers, wobei sowohl die Masse als auch die Wanddicke des linken Ventrikels zunehmen, damit die Wandspannung im Sinne des Laplace-Gesetzes konstant bleibt. Bei Kraftsportarten kommt es zu anderen strukturellen Veränderungen des Herzens. Durch eine verstärkte Ausschüttung von Katecholaminen während der Belastung kommt es zu einem plötzlichen Anstieg von Blutdruck, Kontraktilität und Schlagvolumen. Dieser Blutdruckanstieg ist deutlich höher als bei Ausdauerleistungen, wohingegen der venöse Rückstrom nahezu unverändert bleibt. Folglich kommt es v. a. zu einer Druckbelastung des Herzens und einer konzentrischen Hypertrophie mit einem erhöhten Masse-/Volumen-Index (Maron and Pelliccia, 2006).

Insgesamt ist die Hypertrophie durch Volumenbelastungen im Rahmen von Ausdauer-sportarten geringer ausgeprägt als durch Druckbelastungen. Zudem ist das Ausmaß der Hypertrophie von vielen weiteren Faktoren wie Körpergewicht, Alter, Geschlecht und genetischer Ausstattung abhängig. Eine Hyperplasie, also eine Vermehrung der myokardialen Zellzahl, ist hingegen nicht möglich, da es sich bei Kardiomyozyten um postmitotische Zellen handelt (Kasikcioglu, 2011, Maron and Pelliccia, 2006).

2.3 Auswirkungen eines Marathons auf das Herz

Es bestehen einige grundsätzliche Bedenken hinsichtlich der Auswirkungen erschöpfender Ausdauerbelastungen auf die kardiale Struktur und Funktion. Zum einen wurden in diversen Studien erhöhte kardiale Serummarker bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen beobachtet (La Gerche et al., 2008, Neilan et al., 2006a, Scherr et al., 2011), zum anderen wurde über Veränderungen der systolischen und diastolischen kardialen Funktion (Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a) sowie über ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztodes (Albert et al., 2000) berichtet.

2.3.1 Kardiale Serummarker

Es wurde gezeigt, dass nach einem Marathon verschiedene kardiale Serummarker, wie hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT) (Scherr et al., 2011), kardiales Troponin I und T (cTnI und cTnT) (Trivax et al., 2010) sowie N-terminales pro B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP) (Scharhag et al., 2005) erhöht sind.

Ob der Anstieg der kardialen Serummarker die Folge eines kardialen Schadens mit einem irreversiblen Zelluntergang von Kardiomyozyten ist oder lediglich eine physiologische Antwort bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen darstellt, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (Scott et al., 2009, Shave et al., 2007). Aktuelle Beobachtungen legen nahe, dass die erhöhten kardialen Serummarker bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen eher als physiologische Adaptation statt als irreversibler Zelluntergang zu werten sind (George et al., 2004, La Gerche et al., 2008, Scharhag et al., 2005, Scherr et al., 2011, Shave et al., 2010). Bei einem Großteil der Marathonteilnehmer wird eine Troponinerhöhung im Serum beobachtet (Shave et al., 2005). Zudem liegt eine andere Kinetik der Troponinerhöhung als bei einem Myokardinfarkt vor (Scherr et al., 2011, Mair, 1997, Mingels et al., 2009). Bereits in den ersten 60 bis 120 Minuten einer Ausdauerbelastung kommt es zu einem Troponinanstieg im Serum, bevor sich die Werte nach dem Marathon normalisieren und schließlich erneut ansteigen (Middleton et al., 2008).

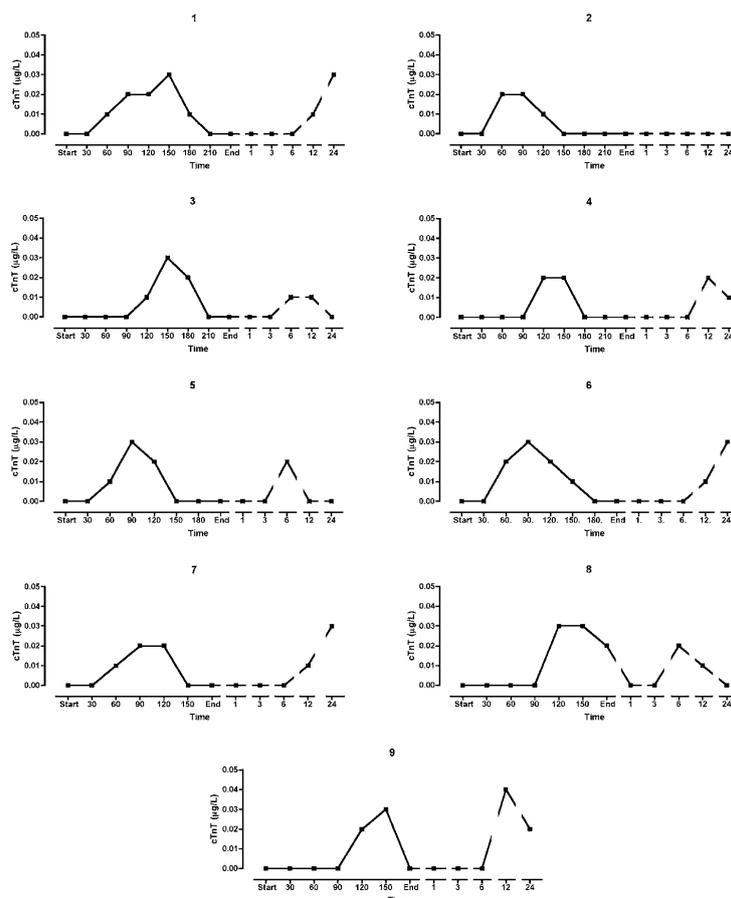


Abbildung 4 Kinetik der Troponinerhöhung bei einem Marathon (Middleton et al., 2008)

Als mögliche Ursache der Troponinerhöhung bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen wird von zahlreichen Autoren das Konzept einer passager erhöhten Zellmembranpermeabilität favorisiert (Scharhag et al., 2005, Neumayr et al., 2005). Infolge der Ausdauer-

erbelastung entstehen freie Radikale, die zu einem Verlust der Membranintegrität führen, was zur Freisetzung von ungebundenem, zytosolischem Troponin führt (Mingels et al., 2009, Scherr et al., 2011, Shave et al., 2010, Trivax et al., 2010). Grundsätzlich gilt es zu bedenken, dass auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung generell eine sehr geringe Troponinkonzentration nachweisbar ist. Womöglich gibt es einen kontinuierlichen Zellumsatz des Herzens, welcher durch eine vermehrte körperliche Belastung stimuliert wird (Wu et al., 2006).

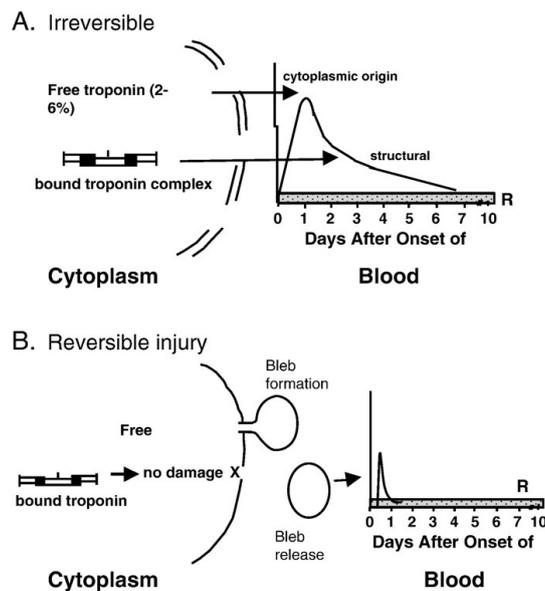


Abbildung 5 Kinetik der Troponinerhöhung bei irreversiblen (oben) und reversiblen Myokardschäden (unten) (Hickman et al., 2010)

Neben der Troponinerhöhung ist nach einem Marathon auch ein Anstieg von BNP (brain natriuretic peptide) und NT-proBNP zu beobachten. Eine Korrelation mit der Troponinerhöhung wurde bis dato allerdings nicht nachgewiesen, weshalb möglicherweise unterschiedliche Ursachen und Mechanismen zugrunde liegen (Scharhag et al., 2005, Scherr et al., 2011). Es wird diskutiert, dass NT-proBNP infolge der Druck- und Volumenbelastung bei Ausdauerbelastungen und des erhöhten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ausgeschüttet wird. Somit wären die erhöhten Konzentrationen nicht pathologisch, sondern ebenfalls Teil einer physiologischen Antwort auf Ausdauerbelastungen mit einer reduzierten Nierendurchblutung und einer erhöhten Reninausschüttung (Daniels and Maisel, 2007, Neumayr et al., 2005, Scott et al., 2009).

Außerdem kam es bei einem Marathon zu einem Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine, wie hochsensitivem C-reaktivem Protein (hs-CRP), Interleukin-6, Interleukin-10 und TNF- α . Für IL-6 wurde sogar eine signifikante Korrelation mit dem Troponinanstieg (hs-cTnT) bei Ausdauerbelastungen nachgewiesen (Scherr et al., 2011). Die ge-

naue Bedeutung und die ursächlichen Mechanismen dieser Beobachtungen sowie ein möglicher Zusammenhang mit kardialen Funktionseinschränkungen gilt es in zukünftigen Studien weiter zu untersuchen.

2.3.2 Linksventrikuläre Funktion

Die globale systolische linksventrikuläre Funktion wird konventionell v. a. anhand der Ejektionsfraktion (EF) beurteilt. Sie bezeichnet den Anteil des Blutes, der vom Herzen in der Systole ausgeworfen wird, also das Schlagvolumen (SV) im Verhältnis zum enddiastolischen Volumen (EDV) (Dickstein et al., 2008). Bei der Frage nach möglichen Auswirkungen erschöpfender Ausdauerbelastungen auf die systolische LV-Funktion ist die Datenlage bis dato inkonsistent. Einige Autoren beobachteten mit Hilfe der 2D- und Dopplerechokardiographie eine verminderte EF (La Gerche et al., 2008, Middleton et al., 2006), wohingegen andere keine Veränderungen sahen (Neilan et al., 2006c, Shave et al., 2004b). Diese Unterschiede werden z. T. auf zu kleine Fallzahlen (Oxborough et al., 2010), auf das Alter (Konig et al., 2003), auf einen unterschiedlichen Trainingszustand der Probanden (Chen et al., 2000, La Gerche et al., 2012, Neilan et al., 2006a) oder auf eine unterschiedliche Belastungsdauer (Middleton et al., 2006, Nottin et al., 2012) zurückgeführt.

Generell scheint die Aussagekraft konventioneller systolischer Parameter, wie z. B. die EF, bei der Beurteilung der kardialen Funktion bei Ausdauerbelastungen aufgrund einer zu geringen Sensitivität limitiert zu sein. Es wird postuliert, dass die Rotation, die einen direkten Einblick in die kardiale Mechanik gewährt (Chan-Dewar et al., 2010a, Drury et al., 2012) sowie die regionale Funktion überlegen seien (George et al., 2009, Oxborough et al., 2010). Zudem gibt es Hinweise, dass die diastolische Funktion bei der Feststellung von diskreten Veränderungen der kardialen Funktion aussagekräftiger ist. Es wird angenommen, dass es eine Kaskade gibt, in der diastolische den systolischen Funktionseinschränkungen vorausgehen und eine diastolische Dysfunktion die erste Manifestation einer belastungsabhängigen „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) darstellt (Middleton et al., 2006, Nesto and Kowalchuk, 1987). Im Gegensatz zur systolischen Funktion ist die Datenlage bezüglich der diastolischen Funktion bei Ausdauerbelastungen konsistent (George et al., 2005, George et al., 2009, Hart et al., 2007, La Gerche et al., 2008, Middleton et al., 2006, Neilan et al., 2006a, Whyte et al., 2005). Eine Beurteilung der diastolischen Funktion mittels Ultraschall ist allerdings komplex, da eigentlich eine Bestimmung der Drücke in den jeweiligen Kompartimenten notwendig ist. Da dies bei echokardiographischen Methoden nur indirekt durch die Anwendung

von Gleichungen, wie z. B. der modifizierten Bernoulli-Gleichung oder der Nagueh-Formel, möglich ist, sind verschiedene, sich ergänzende Methoden notwendig (George et al., 2005, Mereles, 2013).

Aufgrund dieser Komplexität ist die diastolische Dysfunktion bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen bisher nur unzureichend verstanden (George et al., 2005). Mittels 3D-Speckle Tracking Echokardiographie lassen sich verschiedene Limitationen bisheriger Echokardiographieverfahren überwinden. Neue Parameter sollen eine sensitivere Beurteilung der Kontraktion und Relaxation des Myokards ermöglichen. Insbesondere der Untwist stellt einen vielversprechenden Ansatz bei der Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Funktion dar (Nagueh et al., 2009). Er gilt als Schlüsselement des diastolischen Sogeffekts (sog. diastolic suction) und somit der frühen diastolischen Ventrikelfüllung (Dong et al., 2001, Notomi et al., 2006).

2.3.3 Rechtsventrikuläre Funktion

Die Verhältnisse des rechten Herzens weichen grundlegend von jenen des linken Herzens ab, weshalb das rechte Herz im Folgenden separat dargestellt wird. Zum einen ist die Beurteilung des rechten Ventrikels durch die spezielle anatomische Lage und Geometrie sowie durch die Trabekulation erschwert (Bleeker et al., 2006), zum anderen scheinen erschöpfende Ausdauerbelastungen unterschiedliche Effekte auf den linken und rechten Ventrikel zu haben (La Gerche et al., 2012).

Diverse Autoren haben über eine verminderte rechtsventrikuläre (RV-) Funktion im Anschluss an erschöpfende Ausdauerbelastungen berichtet (La Gerche et al., 2012, Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a, Douglas et al., 1990a, Trivax et al., 2010). La Gerche et al. beobachteten, dass diese Funktionseinschränkungen mit steigender Belastungsdauer zunehmen und postulieren daher, dass das rechte Herz eine begrenzte Kapazität bei der Kompensation sportlicher Ausdauerbelastungen hat (La Gerche et al., 2012). Der rechte Ventrikel scheint zudem eine höhere Vulnerabilität als der linke aufzuweisen und durch erschöpfende Ausdauerbelastungen schwerwiegender beeinträchtigt zu werden (La Gerche et al., 2008, Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a, Trivax et al., 2010). Es gibt sogar Hinweise darauf, dass es durch repetitive erschöpfende Ausdauerbelastungen zu einem kardialen Remodeling mit Fibrosen kommen kann (Benito et al., 2011, Breuckmann et al., 2009), was für rechtsventrikuläre Arrhythmien prädisponiert (Ector et al., 2007, Heidbuchel et al., 2003).

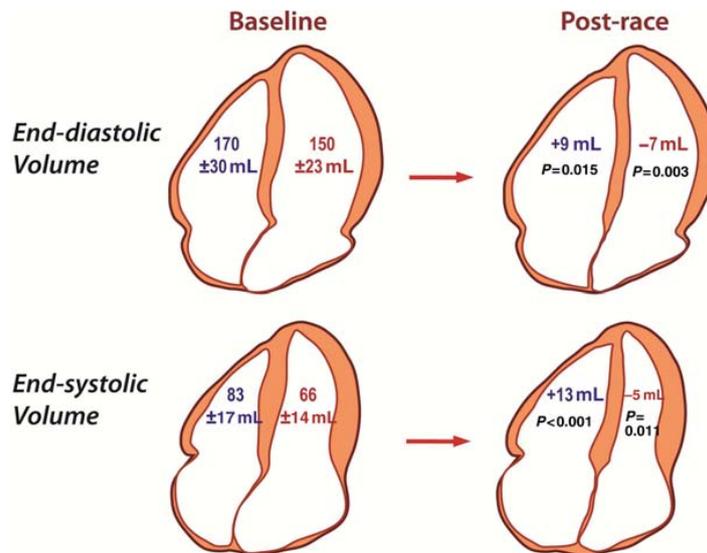


Abbildung 6 Effekte erschöpfender Ausdauerbelastungen auf den rechten und linken Ventrikel (La Gerche et al., 2012)

Zuletzt wird der Einfluss des rechten Ventrikels auf die gesamte Herzfunktion diskutiert. Über eine sog. ventrikuläre Interaktion (Douglas et al., 1990b, La Gerche et al., 2012) würde der rechte Ventrikel so zu linksventrikulären Funktionseinschränkungen beitragen (La Gerche et al., 2012).

2.4 Mögliche Risiken eines Marathons und Präventionsmaßnahmen

2.4.1 Plötzlicher Herztod

Der plötzliche Herztod ist definiert als plötzlicher, unerwarteter und natürlicher Tod kardialer Ursache innerhalb kürzester Zeit nach Einsetzen der Symptome bei einer Person ohne vorausgegangene Beschwerden (Zipes and Wellens, 1998). Der plötzliche Herztod stellt die häufigste tödliche Manifestationsform einer Herzerkrankung dar und ist die Ursache für mehr als 50 % aller kardial bedingter Todesfälle (Zheng et al., 2001). Meist handelt sich um einen rapiden tödlichen Verlauf, der häufig mit einer ventrikulären Tachykardie beginnt und über ein Kammerflimmern im letalen Kreislaufstillstand endet (Zheng et al., 2001, Zipes and Wellens, 1998).

Der plötzliche Herztod bei jungen, leistungsfähigen Wettkampfsportlern (Maron et al., 2009, Maron et al., 1996) sowie bei älteren Marathonläufern mit einem anderen kardiovaskulären Risikoprofil (Mathews et al., 2012) wurde bereits im Detail charakterisiert. Das absolute Risiko für einen plötzlichen Herztod bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen ist mit rund 0,8 Fällen pro 100.000 Teilnehmern (Maron et al., 2009), auch vor dem Hintergrund steigender Teilnehmerzahlen in den vergangenen Jahren (Mathews et al., 2012), extrem gering.

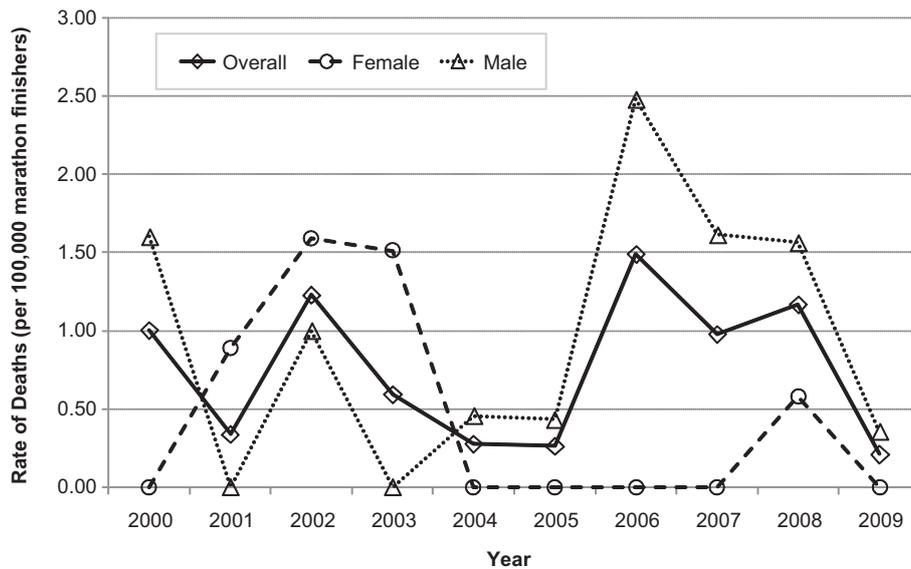


Abbildung 7 Risiko des plötzlichen Herztodes bei Marathonläufern in den USA von 2000 bis 2009 (Mathews et al., 2012)

Die meisten Fälle eines plötzlichen Herztodes sind auf strukturelle Herzerkrankungen zurückzuführen. Bei den älteren Teilnehmern (> 45 Jahre) ist die Koronare Herzkrankheit mit rund 90 % die Hauptursache, wohingegen diese bei den jüngeren Teilnehmern (< 45 Jahre) kaum eine Rolle spielt (Kim et al., 2012, Mathews et al., 2012). Hier gibt es verschiedene Ursachen, wobei die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) die mit Abstand häufigste ist. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass bei einigen verstorbenen Athleten mit HCM post mortem eine zusätzliche Diagnose, wie z. B. eine Myokarditis, festgestellt wurde (Kim et al., 2012, Maron et al., 2009, Maron et al., 1996).

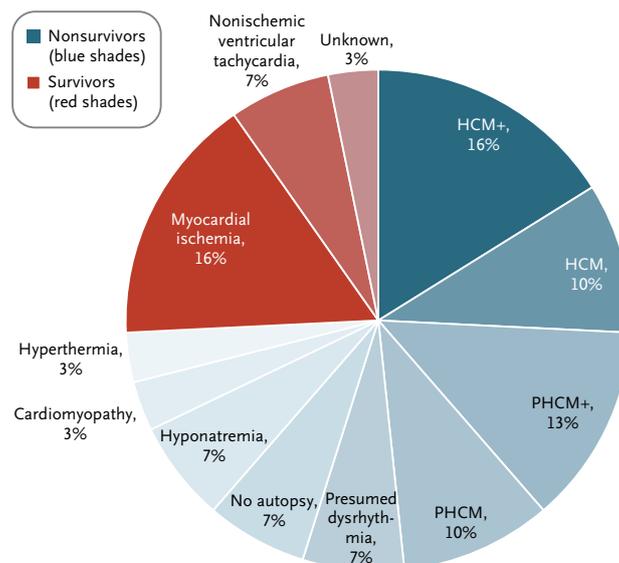


Abbildung 8. HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie, HCM+: HCM und weitere Diagnosen, PHCM: mögliche HCM, PHCM+: PHCM und weitere Diagnosen (Kim et al., 2012)

Generell ist das relative Risiko eines plötzlichen Herztodes für Männer höher (Mathews et al., 2012). Dies wird vor dem Hintergrund verständlich, dass Männer ein erhöhtes Risiko für eine Atherosklerose und eine HCM haben (Kim et al., 2012). Des Weiteren ist das Risiko des plötzlichen Herztodes von der Laufdistanz abhängig. Die meisten Todesfälle sind im letzten Abschnitt oder nach Beendigung eines Marathons zu verzeichnen. Redelmeier et al. beobachteten, dass sich fast 50 % aller Todesfälle auf den letzten 1,6 Kilometern eines Marathons ereignen (Redelmeier and Greenwald, 2007).

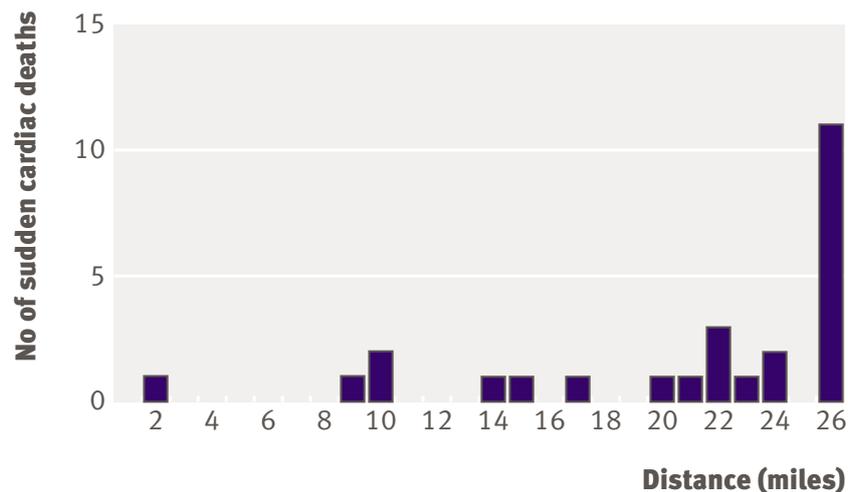


Abbildung 9 Verteilung des plötzlichen Herztodes in Abhängigkeit von der Laufdistanz (Redelmeier and Greenwald, 2007)

Das Risiko bei einem Marathon zu versterben ist somit drei bis fünf Mal höher als bei einem Halbmarathon ums Leben zu kommen (Kim et al., 2012, Mathews et al., 2012, Redelmeier and Greenwald, 2007). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass längere Läufe mit vermehrtem physiologischem Stress einhergehen, wodurch sich, insbesondere bei prädisponierten Teilnehmern, die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes erhöht (Kim et al., 2012). Das erhöhte Risiko für einen plötzlichen Herztod (Albert et al., 2000, Mittleman et al., 1993) und einen akuten Myokardinfarkt (Willich et al., 1993) bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen könnte auch mit den Effekten intensiver Belastung auf das sympathische Nervensystem und die Plaquevulnerabilität zusammenhängen. Bei der Belastung kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus, was eine Prädisposition für Kammerflimmern darstellt (Peronnet et al., 1981). Regelmäßige moderate Belastung führt hingegen zu einem erhöhten Vagustonus und damit zu einer erhöhten kardialen Stabilität sowie einem Schutz vor Kammerflimmern (Hull et al., 1994).

Wie bereits erwähnt gibt es einige Hinweise darauf, dass der Trainingszustand eine protektive Rolle spielt (Albert et al., 2000, Mittleman et al., 1993). So haben Männer die

selten (< 1 /Woche) trainieren ein relatives Risiko von 74,1 % für einen plötzlichen Herztod bei erschöpfender Ausdauerbelastung, wohingegen Männer, die mehr als fünf Mal pro Woche trainieren, mit 10,9 % ein deutlich geringeres Risiko aufweisen. Generell ist jedoch das relative Risiko für den plötzlichen Herztod während erschöpfender Ausdauerbelastungen gegenüber moderater sportlicher Belastung um den Faktor 14 bis 45 erhöht (Albert et al., 2000).

Das durchschnittliche Alter der Läufer mit einem Herzstillstand liegt bei 42 Jahren, wobei diejenigen, die den Herzstillstand überlebten, durchschnittlich älter waren (survivors 53,1 Jahre \pm 6,5 Jahre vs. non-survivors 33,9 Jahre \pm 9,5 Jahre) und bereits mehrere Marathons absolviert hatten. Die Koronare Herzkrankheit ist bei den Survivors die häufigste Ursache für den Herzstillstand. Den größten Einfluss auf das Überleben bei einem Herzstillstand hat die unmittelbare Einleitung einer kardiopulmonalen Reanimation (Kim et al., 2012).

2.4.2 Prävention des plötzlichen Herztodes

Das extrem geringe Risiko für den plötzlichen Herztod im Rahmen eines Marathons (Mathews et al., 2012) darf bei den vereinzelt dramatischen Medienberichten über den plötzlichen Herztod junger, leistungsfähiger Athleten nicht unberücksichtigt bleiben. Es gilt zu vermeiden, dass die mediale Berichterstattung zu einer reduzierten Bereitschaft der Bevölkerung für regelmäßiges, aerobes Training führt (Redelmeier and Greenwald, 2007). Dennoch hat das mediale Interesse auch dazu beigetragen, dass die bestehenden Risiken von Ausdauerbelastungen gewürdigt und entsprechende Vorkehrungen bei Marathons getroffen werden. So sind mittlerweile z. B. vermehrt Defibrillatoren sowie medizinische Rettungskräfte vor Ort verfügbar (Ewert, 2007). Die bereits erwähnte Häufigkeitsverteilung des plötzlichen Herztodes in Abhängigkeit von der Laufdistanz legt nahe die Rettungsressourcen auf den letzten Kilometern zu intensivieren (Redelmeier and Greenwald, 2007).

Weitere wichtige Präventionsmaßnahmen sind Screeningprogramme zur Erkennung kardiovaskulärer Anomalien (Corrado et al., 2005) sowie standardisierte Ausschlusskriterien vom Wettkampfsport (Pelliccia et al., 2008). Bei Wettkampfsportlern ist das Risiko für den plötzlichen Herztod rund drei Mal höher als in der Normalbevölkerung. Die sportliche Belastung stellt bei Athleten mit prädisponierenden kardialen Anomalien einen Trigger für Rhythmusstörungen dar (Corrado et al., 2006, Corrado et al., 2003). Da initial meist keine klinischen Symptome bestehen, sind Screeningprogramme wichtig, um mögliche kardiovaskuläre Anomalien, die potenziell zum plötzlichen Herztod

führen können, frühzeitig zu erkennen (Corrado et al., 2005, Pelliccia et al., 2008). Die Prävalenz dieser kardiovaskulären Risikofaktoren liegt bei 0,2 bis 0,7 %. Eine frühzeitige Diagnose in einem asymptomatischen Stadium bietet die Möglichkeit den plötzlichen Herztod effektiv durch lebensstilmodifizierende und medikamentöse Maßnahmen, Defibrillatoren oder Ausschluss der Athleten vom Wettkampfsport zu verhindern (Pelliccia et al., 2008). Aus dem italienischen Screeningprogramm geht hervor, dass es seit seiner Einführung zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität kam. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes konnte um rund 89 % von 3,6 pro 100.000 Einwohner vor Einführung des Screenings auf aktuell 0,4 gesenkt werden (Corrado et al., 2006).

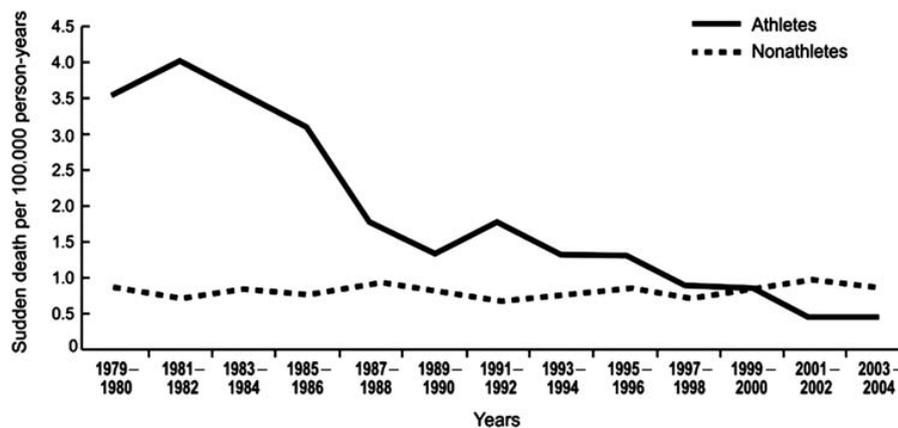


Abbildung 10 Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Wettkampfsportlern in der Veneto Region in Italien im Zeitraum 1979-2004 (Corrado et al., 2006)

2.4.3 Elektrophysiologische Veränderungen bei einem Marathon

Es gilt als gesichert, dass Ausdauerbelastungen ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien und den plötzlichen Herztod darstellen (Korantzopoulos et al., 2011, Kors et al., 2008, Panikkath et al., 2011, Takenaka et al., 2003, Scherr et al., 2012b). In den wenigen Studien zu elektrophysiologischen Veränderungen bei Marathons wurden bei 62 % der Läufer Auffälligkeiten festgestellt (Minns et al., 2011). Neben Fortleitungsstörungen, neuen Q-Zacken und unspezifischen ST-Strecken- und T-Wellenveränderungen (Minns et al., 2011) wurden insbesondere auch Veränderungen der Repolarisation beobachtet. Scherr et al. beschrieben diesbezüglich eine passagere QT-Zeit-Verlängerung, eine Verlängerung des TPE-Intervalls ($T\ wave_{peak}$ to $T\ wave_{end}$) sowie der TPE/QT-Ratio nach einem Marathon (Scherr et al., 2012b, Sahlen et al., 2009).

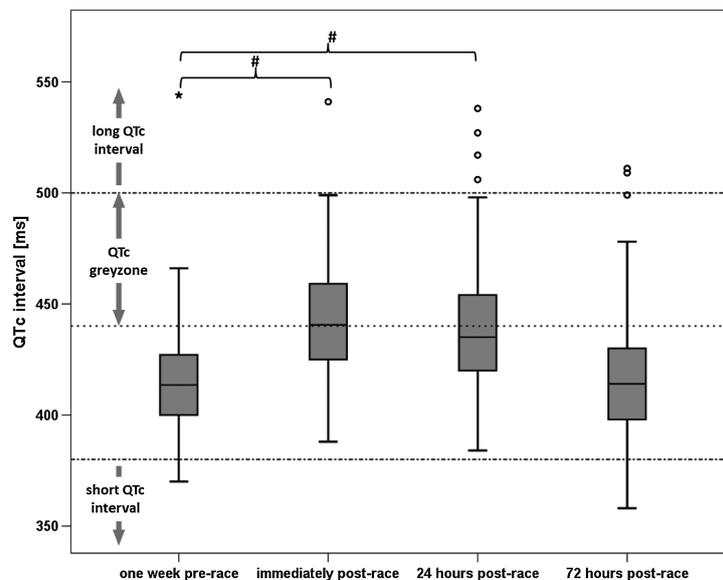


Abbildung 11 QTc-Intervall vor, unmittelbar nach sowie 24 und 72 Stunden nach einem Marathon (Scherr et al., 2012b)

Sowohl QT-Zeit-Verlängerungen als auch ein verlängertes TPE-Intervall gehen mit einer erhöhten Prädisposition für maligne ventrikuläre Tachykardien, insbesondere der Torsade de pointes-Tachykardie, sowie dem plötzlichen Herztod einher (Kors et al., 2008, Panikkath et al., 2011, Takenaka et al., 2003). Laborchemisch haben Scherr et al. zudem eine Hypomagnesiämie und Hypokaliämie sowie einen signifikanten Anstieg von IL-6 nach einem Marathon beobachtet (Scherr et al., 2012b). Sowohl niedrige Magnesium- oder Kaliumkonzentrationen (Chiuve et al., 2011, Hollifield, 1989) als auch erhöhte IL-6 Konzentrationen (Empana et al., 2010, Issac et al., 2007) können zu einer Übererregbarkeit von Kardiomyozyten führen und daher Arrhythmien und den plötzlichen Herztod begünstigen (Fiset et al., 1996). Ein Zusammenhang zwischen den elektrophysiologischen Veränderungen und den Elektrolytveränderungen konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Scherr et al., 2012b).

Aktuell gerät zudem die intraventrikuläre Dyssynchronität zunehmend in den Fokus des Interesses. Die elektrische Dyssynchronität ist v. a. in dem Kontext der Herzinsuffizienz (Cazeau et al., 2001) und der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) (Cleland et al., 2005) bekannt und stellt einen wichtigen Prädiktor des Outcomes bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz dar (Bader et al., 2004). Unsere Studie ist die erste, die mittels 3D-Speckle Tracking Echokardiographie die mechanische LV-Dyssynchronität nach einem Marathon evaluiert.

2.5 Linksventrikuläre Funktion

2.5.1 Definition der linksventrikulären Funktion

Asymptomatische strukturelle und funktionelle Funktionseinschränkungen gelten als Vorstufen des Vollbildes einer Herzinsuffizienz und gehen bereits mit einer erhöhten Mortalität einher (Wang et al., 2003). Zusammengenommen haben asymptomatische ventrikuläre Funktionseinschränkungen und Herzinsuffizienz eine Prävalenz von rund 4 % (Mosterd and Hoes, 2007). Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sehen folgende Kriterien zur Definition der Herzinsuffizienz vor (Dickstein et al., 2008):

- typische Symptome der Herzinsuffizienz (Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, Müdigkeit)
- typische Zeichen der Herzinsuffizienz (periphere Ödeme, Tachykardie, Tachypnoe, Pleuraergüsse, Jugularvenenstauung, Hepatomegalie)
- objektiver Nachweis struktureller oder funktioneller Auffälligkeiten des Herzens in Ruhe (erhöhtes BNP bzw. NT-proBNP, Auffälligkeiten im Herzultraschall, Kardiomegalie, 3. Herzton)

Klinische Untersuchungsmethoden sind der erste Schritt zur Diagnose und Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz. Allerdings besteht durch die unzureichende Spezifität der Symptome und klinischen Zeichen die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse (Remes et al., 1991), was einen objektiven Nachweis struktureller oder funktioneller Auffälligkeiten unerlässlich macht. Hier nehmen laborchemische und echokardiographische Untersuchungsverfahren die zentrale Rolle ein.

2.5.2 Einteilung der linksventrikulären Funktion

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die linksventrikuläre Funktion einzuteilen, wobei sich die Begrifflichkeiten z. T. überschneiden und im klinischen Alltag nicht immer einheitlich verwendet werden (Dickstein et al., 2008). Man unterscheidet zum einen eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz. Die Bezeichnung akut wird sowohl hinsichtlich der Schwere, als auch hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs sowie für jede erstmalig auftretende Herzinsuffizienz verwendet (Nieminen et al., 2005). Zum anderen kann die Herzinsuffizienz in eine Linksherz-, Rechtsherz- und Globalherzinsuffizienz oder High- und Low-output-failure eingeteilt werden (Dickstein et al., 2008). Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung in eine systolische und eine diastolische Herzinsuffizienz (Aurigemma and Gaasch, 2004). Bei der systolischen Herzinsuffizienz ist die EF

reduziert und folglich eine verminderte Pumpfunktion des Herzens die Ursache für eine unzureichende Versorgung des Organismus mit Blut und damit mit Sauerstoff (Hoppe and Erdmann, 2001). Bei der diastolischen Herzinsuffizienz, auch als Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion (HFpEF) bezeichnet, haben die Patienten ebenfalls typische Symptome und/oder Zeichen der Herzinsuffizienz bei normaler EF (Paulus et al., 2007). Die diastolische Herzinsuffizienz unterschätzte man bis vor einigen Jahren noch und machte sie lediglich für rund ein Drittel aller Herzinsuffizienzfälle verantwortlich. Aus diesem Grund waren die betroffenen Patienten in Therapiestudien unterrepräsentiert oder gar ausgeschlossen (Vasan et al., 1995). Mittlerweile schätzt man den Anteil der diastolischen Herzinsuffizienz auf über 50 % und beobachtet eine vergleichbare Mortalität wie bei der systolischen Herzinsuffizienz (Bhatia et al., 2006).

Die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild. Hier haben sich zwei Klassifikationen etabliert: Die NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation, die auf den Symptomen und der körperlichen Leistungsfähigkeit basiert (Chacko, 1995), sowie die AHA (American Heart Association)-Klassifikation, die auf den Symptomen und strukturellen Veränderungen des Herzens beruht (Hunt et al., 2005).

2.5.3 Diagnostik der linksventrikulären Funktion

Die typischen klinischen Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, wie Leistungsminderung, Belastungs- oder Ruhedyspnoe, gestaute Jugularvenen und periphere Ödeme sind der Schlüssel zur frühzeitigen Diagnose einer Herzinsuffizienz. Daher sind eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung unerlässlich. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass kein Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und der Schwere der Herzinsuffizienz besteht, sodass jede Diagnose einer Herzinsuffizienz durch eine Echokardiographie ergänzt werden sollte (Dickstein et al., 2008).

2.5.3.1 Diagnostik der systolischen linksventrikulären Funktion

Die Beurteilung der globalen systolischen Funktion erfolgt primär anhand der EF (Dickstein et al., 2008). Diese bezeichnet den Anteil des Blutes, der in der Systole vom Herzen ausgeworfen wird, also das Schlagvolumen im Verhältnis zum enddiastolischen Volumen. Werte unter 50 % gelten als pathologisch, wobei die EF von zahlreichen Faktoren wie z. B. dem Plasmavolumen, der Vor- und Nachlast sowie der Herzfrequenz abhängt (Lang et al., 2006). Bei der Beurteilung der EF ist daher zu berücksichtigen, dass das Schlagvolumen über eine Dilatation des linken Ventrikels sowie über erhöhte Volumina aufrecht erhalten werden kann. Um eine signifikante Vergrößerung des lin-

ken Ventrikels auszuschließen muss der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (LVEDVI) unter 97 mL/m^2 liegen (Dickstein et al., 2008). Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass die EF nicht immer sensitiv genug ist, um bereits diskrete kardiale Funktionseinschränkungen zu detektieren (George et al., 2009, Middleton et al., 2006, Oxborough et al., 2010), was den Bedarf an neuen, sensitiveren Parametern verdeutlicht. Der Global Longitudinal Strain (GLS) und die SBP/ESV-Ratio sind weitere Indizes der systolischen linksventrikulären Funktion. Die Strain Echokardiographie ermöglicht eine Beurteilung der Myokardverformung und somit auch eine Quantifizierung regionaler myokardialer Funktionseinschränkungen und wird hauptsächlich in der longitudinalen Wandbewegungsanalyse, als sog. Global Longitudinal Strain (GLS), angewendet (Pislaru et al., 2002, Reisner et al., 2004). Die SBP/ESV-Ratio ist das Verhältnis des endsystolischen Druckes zum endsystolischen Volumen und gilt als Parameter, der von Lastfaktoren unabhängig ist (Dawson et al., 2007, Vanoverschelde et al., 1991).

2.5.3.2 Diagnostik der diastolischen linksventrikulären Funktion

Die Beurteilung der diastolischen Herzfunktion ist deutlich komplexer. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sehen folgende Diagnosekriterien vor (Paulus et al., 2007):

- typische Symptome oder Zeichen der Herzinsuffizienz
- normale oder nahezu normale systolische linksventrikuläre Funktion (LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) $> 50 \%$ und LVEDVI (left ventricular end-diastolic volume index) $< 97 \text{ mL/m}^2$)
- objektiver Nachweis einer diastolischen linksventrikulären Funktionseinschränkung

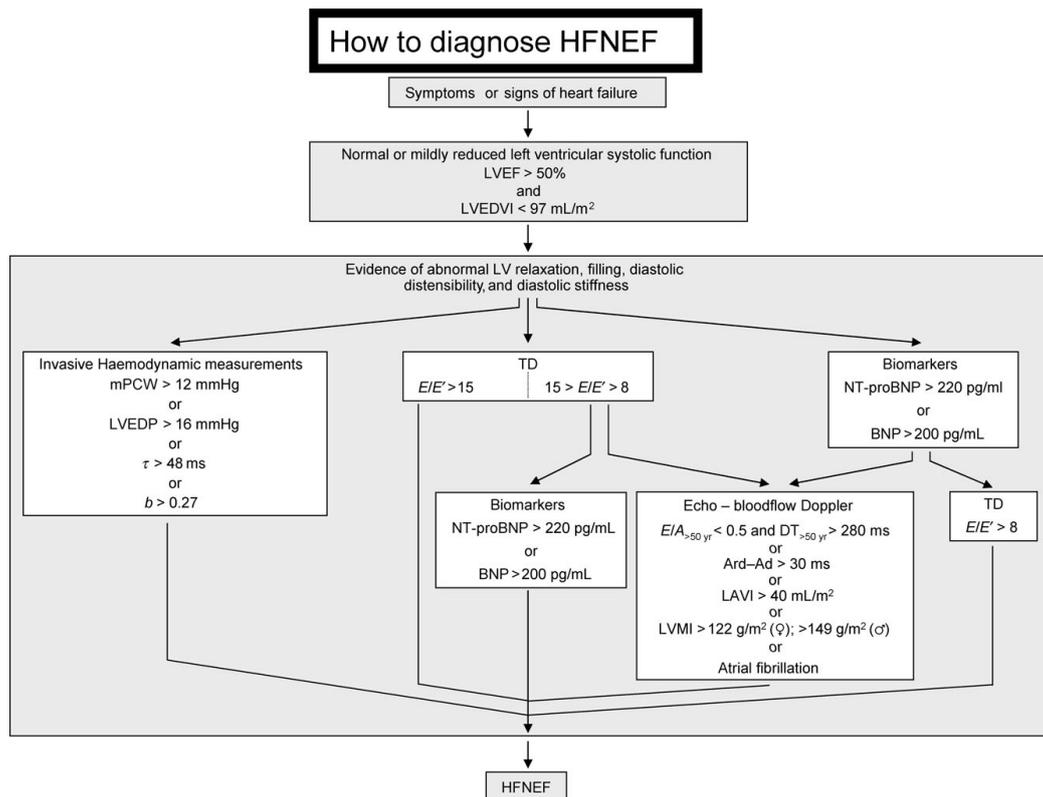


Abbildung 12 Algorithmus zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz (Paulus et al., 2007)

Grundsätzlich stehen verschiedene invasive und nicht-invasive Verfahren zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz zur Verfügung. Der invasive Ansatz mittels Herzkatheter ist die genaueste Methode, da hiermit eine exakte Bestimmung der Drücke im jeweiligen Kompartiment möglich ist. Ein pulmonal-kapillären Verschlussdruck (mPCW) größer als 12 mmHg, ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) größer als 16 mmHg, eine isovolämische linksventrikuläre Relaxationszeit größer als 48 Millisekunden oder eine erhöhte Steifigkeit des linken Ventrikels (Konstante $b > 0,27$) gelten als sichere Nachweise für eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion (Paulus et al., 2007). Allerdings handelt es sich hierbei um einen invasiven Ansatz, weshalb sich für den klinischen Gebrauch zwei nicht-invasive Ultraschallverfahren etabliert haben: Der Pulswellen-Doppler (PW-Doppler) sowie der Gewebedoppler (TDI) (Nishimura and Tajik, 1997).

Zum besseren Verständnis werden nachfolgend die physiologischen Abläufe während der Diastole beschrieben. Damit Blut passiv vom linken Vorhof in den linken Ventrikel fließen kann, ist ein Druckgradient zwischen den beiden Kompartimenten notwendig. Am Anfang der Diastole sind alle Herzklappen so lange geschlossen bis der Druck im Vorhof den Druck im Ventrikel übersteigt. Die Mitralklappe öffnet sich und circa 80 % des Blutvolumens fließt passiv entlang des Druckgradienten in den Ventrikel. Dies wird im PW-Doppler als sog. E- (early) Welle dargestellt. Hierbei gleichen sich die Druck-

verhältnisse zwischen den beiden Kompartimenten an und der Blutfluss stagniert. Durch die aktive Vorhofkontraktion, in Form der sog. A- (atrial) Welle, wird das restliche Blut in den Ventrikel befördert (Ommen and Nishimura, 2003). Aus den E- und A-Werten ergibt sich der E/A-Quotient, der bei normaler diastolischer Funktion größer als 1 ist. Bei gestörter diastolischer Funktion wird der Anteil des aktiv gepumpten Blutes größer, sodass der E/A-Quotient kleiner als 1 ist (Paulus et al., 2007).

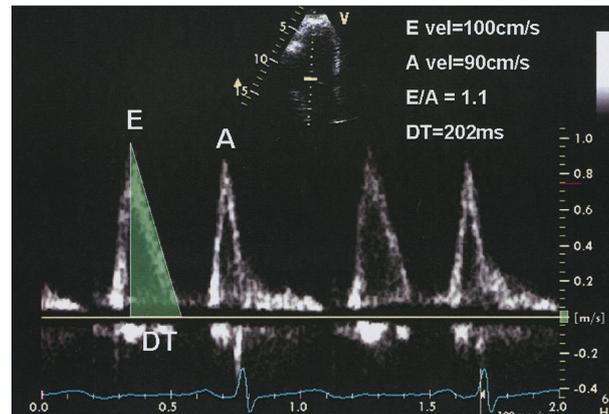


Abbildung 13 E/A-Quotient (Lester et al., 2008)

Anhand der Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe und der Berechnung des E/A-Quotienten, dem Pulmonalvenenfluss, der Dezelerationszeit (DT) und der linksventrikulären Relaxationszeit (LVRT) kann mittels PW-Doppler die diastolische Funktion beurteilt werden (Paulus et al., 2007). Verschiedene Gleichungen, wie die modifizierte Bernoulli-Gleichung oder die Nagueh-Gleichung, ermöglichen indirekt eine Abschätzung der Druckverhältnisse (Mereles, 2013).

Mittels TDI wird die Geschwindigkeit der Mitralanulusbewegung während der Diastole gemessen und der E'/A'-Quotient bestimmt. Bei der E'-Welle handelt es sich um die frühe und bei der A'-Welle um die späte diastolische Gewebegeschwindigkeit (Nagueh et al., 1997). Sie kann von lateral oder von septal gemessen werden, wobei die laterale Messung der septalen überlegen zu sein scheint, da letztere eine diastolische Dysfunktion überschätzt (Park et al., 2006). Eine Erweiterung der oben aufgeführten Methoden ist die Berechnung des E'/E'-Quotienten, d. h. der passiven frühen Flussgeschwindigkeit dividiert durch die frühe Gewebegeschwindigkeit. Hiermit lassen sich verschiedene Störgrößen, wie die Vor- und Nachlast eliminieren. Die E-Welle ist vom linksatrialen Füllungsdruck, von der linksventrikulären Relaxationskinetik und vom Alter abhängig, wohingegen E' v. a. von der linksventrikulären Relaxationskinetik und vom Alter abhängt, sodass sich beide Faktoren herauskürzen lassen und die E'/E'-Ratio direkt den linksatrialen Druck bzw. den linksventrikulären Füllungsdruck darstellt (Rivas-Gotz et al., 2003). Ein E'/E'-Quotient größer als 15 ist pathologisch und Werte zwischen 8 und

15 gelten als suspekt und erfordern den Einsatz weiterer diagnostischer Methoden (Ommen et al., 2000).

Außerdem stehen weitere nicht-invasive Methoden wie die Bestimmung der linksventrikulären Masse (LVMI) und Vorhofgröße (LAVI) zur Auswahl. Die Vorhofgröße ist mit der Schwere und Dauer einer diastolischen Dysfunktion assoziiert und ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Tsang et al., 2003). Ein Vorhofvolumenindex größer als 40 mL/m^2 ist bei einer suspekten E/E'-Ratio zwischen 8 und 15 zum Nachweis einer diastolischen Dysfunktion geeignet (Paulus et al., 2007). Anhand der beschriebenen Methoden lässt sich folgende Einteilung der diastolischen Dysfunktion vornehmen (Paulus et al., 2007):

I: Relaxationsstörung mit minimalen oder keinen klinischen Symptomen in Ruhe, E/A-Quotient < 1 , E/E' < 8 , normaler Vorhofdruck

II: moderate diastolische Dysfunktion mit pseudonormalem Muster (pseudonormal, aufgrund des zusätzlich erhöhten Vorhofdrucks), E/A-Quotient > 1 , E/E' 8-15, erhöhter Vorhofdruck

III: schwere Dysfunktion mit restriktivem Füllungsmuster (Compliancestörung), E/A-Quotient > 1 , E/E' > 15

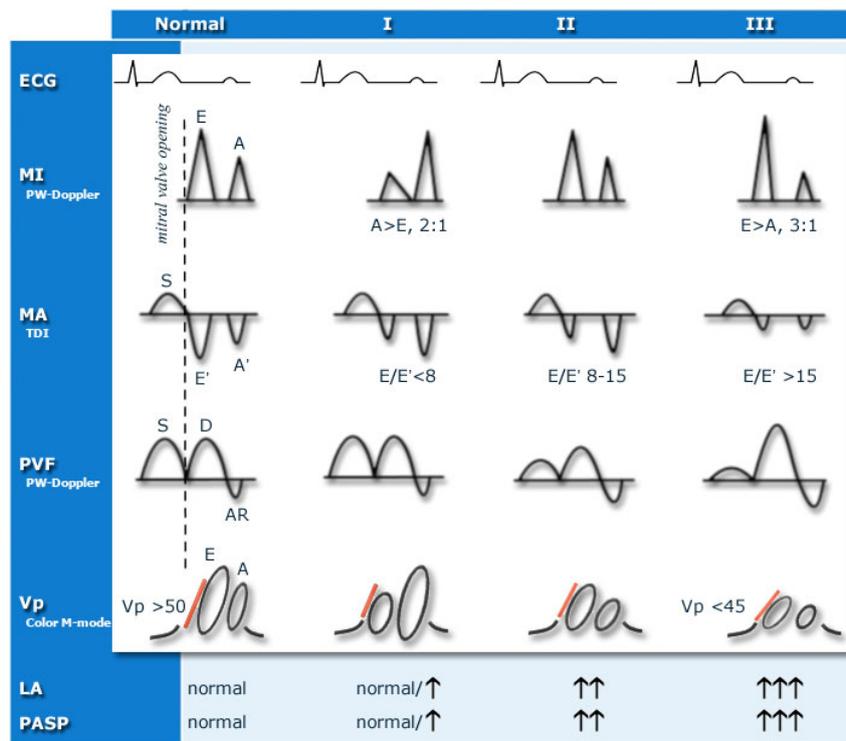


Abbildung 14 Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion. ECG: Elektrokardiogramm, MI: Mitraleinflussprofil, MA: Mitralanulageschwindigkeit, PVF: Pulmonalvenenfluß, V_p: Flußverlaufsgeschwindigkeit (Nishimura and Tajik, 1997)

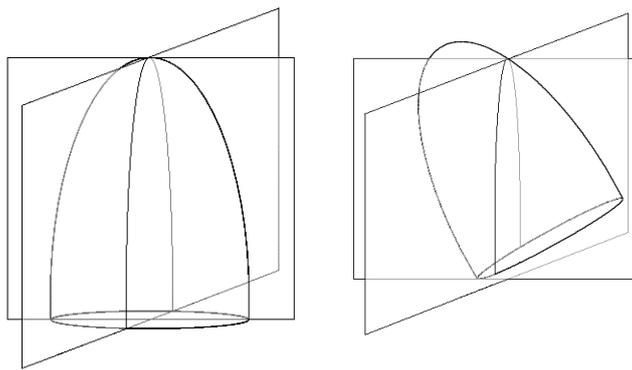


Abbildung 16 Links korrekte Positionierung des Schallkopfes, rechts fehlerhafte Positionierung des Schallkopfes mit Foreshortening (Stoylen, 2005)

Durch das Foreshortening werden Größen- und Volumenverhältnisse falsch eingeschätzt. Zudem ist eine Beurteilung des Apex nicht mehr möglich, sodass Auffälligkeiten in diesem Bereich, wie z. B. eine Hypokinesie der Herzspitze bei einer Myokardischämie, nicht festgestellt werden können (Stoylen, 2005). Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt die Bildrate dar. Ist diese zu gering gewählt, besteht die Gefahr die Kurvenamplituden nicht abbilden zu können oder zu unterschätzen. Bei schnellen Vorgängen, wie z. B. der isovolämischen Kontraktion und Relaxation, können dadurch wichtige Informationen verloren gehen (Storaa et al., 2004). Verschiedene Studien ergaben, dass Bildraten von 160 bps (Bilder pro Sekunde) ideal sind, um die myokardiale Deformation ohne einen Informationsverlust zu erfassen (Kowalski et al., 2001).

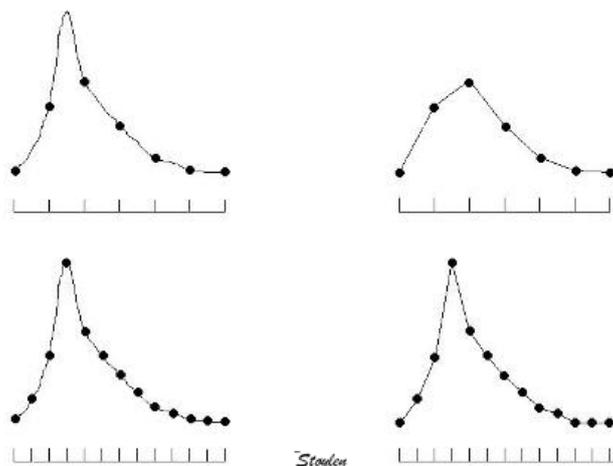


Abbildung 17 Effekte unterschiedlicher Bildraten. Auf der linken Seite sind die tatsächlichen Kurven mit den jeweiligen Messwerten dargestellt. Auf der rechten Seite wurden die Kurven durch eine Interpolierung der Messwerte rekonstruiert. Kurve rechts oben: Niedrige Bildrate, Kurve rechts unten: Hohe Bildrate. Bei einer zu niedrigen Bildrate kommt es zur Unterschätzung der tatsächlichen Werte. Durch eine Verdopplung der Bildrate lässt sich die tatsächliche Kurve relativ exakt darstellen (Stoylen, 2005).

Bei der Bestimmung der linksventrikulären Volumina und der EF bestehen ebenfalls einige Schwierigkeiten. Am häufigsten kommt die biplane Scheibchensumptionsmethode (modifizierte Simpson-Regel) zur Anwendung (Lang et al., 2006). Das Prinzip dieser Methode ist es, den linken Ventrikel im 2- bzw. 4-Kammerblick in parallele Scheiben konstanter Dicke zu unterteilen. Die Summation aller Einzelwerte ergibt das gesamte Ventrikelvolumen (Lang et al., 2006). Da das biplane Verfahren sehr zeitaufwendig ist, wird im klinischen Alltag häufig die monoplane Flächen-Längen-Methode angewendet (Kunert, 2006).

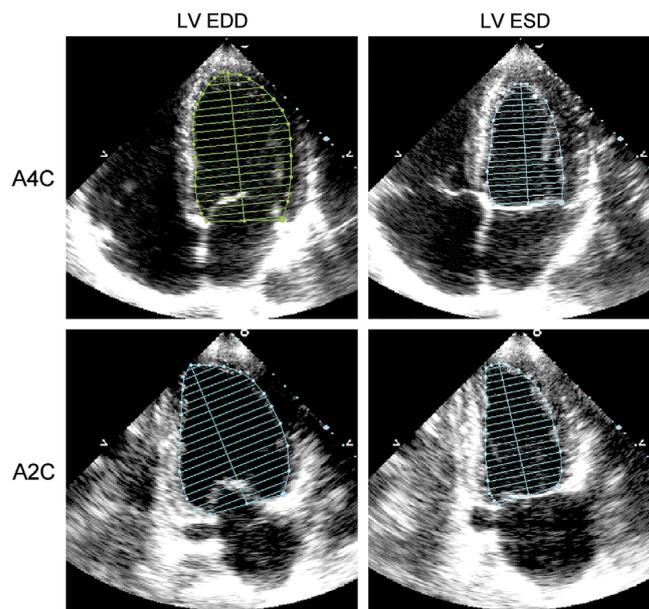


Abbildung 18 2D Planimetrie nach Simpson. Oben apikaler 4-Kammer-Blick (A4C), unten apikaler 2-Kammer-Blick (A2C). LV EDD = enddiastolischer Durchmesser, LV ESD = endsystolischer Durchmesser (Lang et al., 2006)

Bei beiden Methoden handelt es sich um eine rein visuelle Beurteilung des linken Ventrikels. Mögliche Fehlerquellen resultieren daraus, dass der Ventrikel z. T. schwer abzugrenzen ist und die Papillarmuskeln bei der Volumenberechnung einbezogen werden (Lang et al., 2006).

Ein Grundproblem das alle Verfahren der Dopplerechokardiographie betrifft, ist die Winkelabhängigkeit. Es können nur jene Bewegungen korrekt gemessen werden, die parallel oder senkrecht zum Ultraschallsignal auftreten. Obwohl sich das Myokard dreidimensional deformiert, kann nur das Gewebe entlang der Ebene des Ultraschallsignals abgebildet werden, sodass Bewegungen aus dieser Schallebene heraus nicht berücksichtigt werden (Voigt and Flachskampf, 2004, Dandel and Hetzer, 2009). Wird der Ultraschallstrahl also nicht exakt parallel oder senkrecht zum jeweiligen Segment ausgerichtet, kommt es zu einer Unterschätzung der Dopplergeschwindigkeiten und zu falschniedrigen Werten. Schwierigkeiten ergeben sich hierbei zum einen dadurch, dass das

Herz gebogene Wände hat und zum anderen dadurch, dass der Winkel zwischen der Herzwand und dem Ultraschallsignal während der Herzaktion nicht konstant bleibt (Stoylen, 2005). Ein Winkelfehler von 25 Grad führt zu einer Reduktion der Werte um bis zu 50 % (Pislaru et al., 2002). Von möglichen Winkelfehlern sind allerdings nur die Kurvenamplituden betroffen. Zeitliche Informationen, wie Kurvenmaxima (Peak Values), sind hingegen nicht winkelabhängig (D'Hooge et al., 2000). Der Gewebedoppler ist zudem anfällig für Hintergrundrauschen. Je höher die Bildrate, desto ausgeprägter ist das Rauschen (D'Hooge et al., 2000, Gunnes et al., 2004).

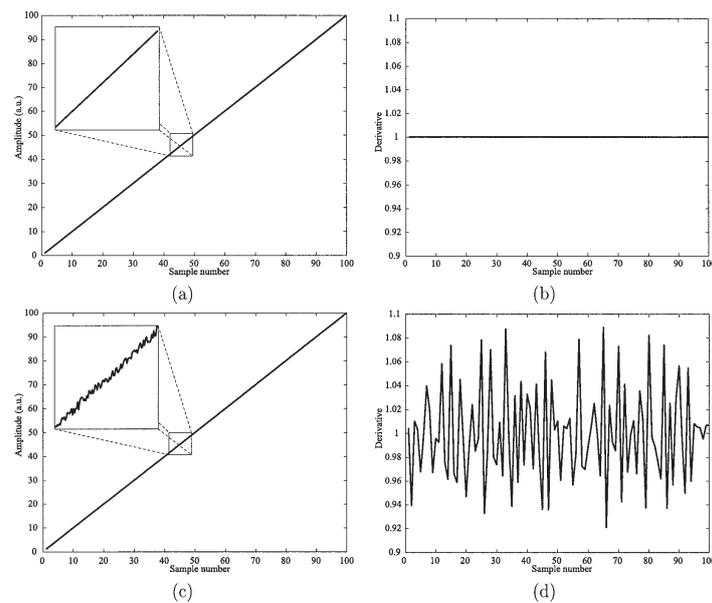


Abbildung 19 Auswirkungen des Hintergrundrauschens; a) nicht verrauschte Kurve und b) deren Ableitung, c) geringes Hintergrundrauschen macht sich in der d) Ableitung deutlich bemerkbar (D'Hooge et al., 2000)

Um die Auswirkungen des Hintergrundrauschens zu minimieren, werden Filter eingesetzt, welche die Störartefakte herausfiltern und somit zu einer Glättung der Kurven führen. Dies geht allerdings mit einem Informationsverlust einher und kann die Messergebnisse mitunter erheblich verändern (Gunnes et al., 2004).

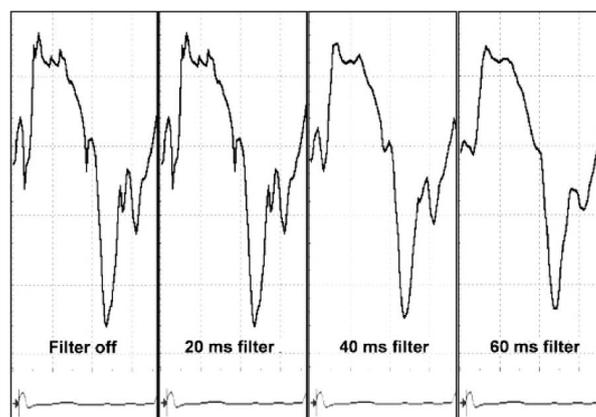


Abbildung 20 Informationsverlust durch die Anwendung verschiedener Filter (Gunnes et al., 2004)

Ein weiteres Problem ist das sog. Tethering. Es bezeichnet die passive Mitbewegung von z. B. infarziertem Gewebe durch angrenzendes vitales Gewebe, wodurch die Abgrenzung einer aktiven Bewegung nicht mehr möglich ist (Nesbitt et al., 2009, Hoffmann, 2006).

2.5.3.4 Weitere Untersuchungsmethoden

Zur Beurteilung der kardialen Funktion stehen neben der Echokardiographie weitere Methoden zur Verfügung. Zu den invasiven Methoden zählt die Sonomikrometrie und zu den nicht-invasiven die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) sowie nuklearmedizinische Methoden.

2.5.3.4.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie stellt gegenwärtig den Goldstandard bei der Beurteilung der linksventrikulären Volumina, Masse und Funktion dar (Grothues et al., 2002, Keenan and Pennell, 2007). Die Gesamtheit des Ventrikels kann in verschiedenen Ebenen und Achsen abgebildet werden. Zudem können Bilder mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung erzeugt werden, ohne dass visuelle Annahmen getroffen werden müssen (Keenan and Pennell, 2007). Das ist bei der Echokardiographie, insbesondere bei einer pathologischen Ventrikelgeometrie, wie z. B. nach einem Myokardinfarkt (Shapiro et al., 1989) oder bei einer linksventrikulären Hypertrophie (Semelka et al., 1990), nicht der Fall. Im Gegensatz zur Echokardiographie ist die kardiale MRT zudem nicht durch die Thoraxform oder den Habitus des Patienten limitiert (Bellenger et al., 2000). Aufgrund der genannten Vorteile sollte, insbesondere bei schlechter Schallbarkeit, eine kardiale MRT in Betracht gezogen werden (Yang et al., 1998). Durch die zunehmende Verfügbarkeit semi-automatischer Softwareprogramme ist es mittlerweile möglich die linksventrikuläre Funktion innerhalb von einigen Minuten quantitativ zu beurteilen (Keenan and Pennell, 2007).

Die Limitationen der kardialen MRT ergeben sich daraus, dass es sich um kein Echtzeitverfahren handelt, was mitunter zeitintensive Nachbearbeitungen der Daten zur Folge hat (D'Hooge et al., 2000) sowie aus der eingeschränkten Verfügbarkeit der Geräte und den hohen Kosten. Aus diesen Gründen bleibt die kardiale MRT oftmals v. a. der Forschung und speziellen Fragestellungen vorbehalten (Paulus et al., 2007).

2.5.3.4.2 Sonomikrometrie

Bei der Sonomikrometrie handelt es sich um ein invasives Verfahren, bei dem Kristalle auf dem Endo- oder Epikard implantiert werden, deren Bewegungen durch einen So-

nomikrometer gemessen werden können. Über die Bewegungen der Kristalle können verschiedene Parameter der Deformation, wie z. B. Strain und Strain Rate, berechnet werden (Urheim et al., 2000). Die Limitationen der Sonomikrometrie ergeben sich aus der Invasivität des Verfahrens, da ein operativer Eingriff zur Implantation der Kristalle erforderlich ist. Hierbei kann es zu Infektionen und lokalen Blutungen sowie Fibrosen kommen, welche die Aussagekraft der erhobenen Daten einschränken (Buchalter et al., 1990).

2.6 Neue Methode: 3D-Speckle Tracking Echokardiographie

Die 3D-Speckle Tracking Echokardiographie ist eine neue Ultraschallmethode, die neben der globalen auch eine Analyse der regionalen und segmentalen Myokardfunktion zulässt und zudem einen unmittelbaren Einblick in die myokardiale Mechanik erlaubt (Dandel et al., 2009). Sie ermöglicht eine umfassende Beurteilung der myokardialen Deformation, was in diesem Maße bisher nur mittels kardialer Magnetresonanztomographie möglich war (Gotte et al., 2006).

Die 3D-STE beruht auf der Analyse von Interferenzen zufällig auftretender Streuechos des Myokards im Ultraschall, den sog. Speckles (Mondillo et al., 2011). Diese stellen kein tatsächliches Abbild des Gewebes dar, sondern ein Muster, das durch reflektierte Ultraschallwellen erzeugt wird. Einzelne Speckles sind zufällig verteilt und in funktionellen Einheiten, den sog. Kernels, organisiert. Durch diese zufällige Verteilung weist jedes Kernel ein ganz charakteristisches, einzigartiges Muster auf, vergleichbar mit einem Fingerabdruck (Stoylen, 2005).

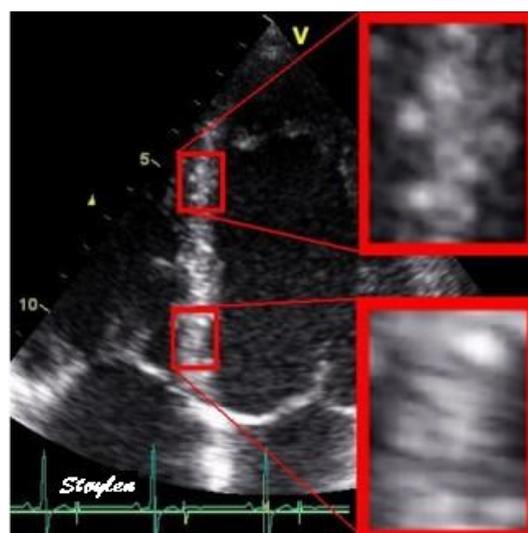


Abbildung 21 Zwei unterschiedliche Regionen des Myokards. In den vergrößerten Ausschnitten erkennt man das charakteristische, einzigartige Muster des jeweiligen Segmentes (Stoylen, 2005).

Dieses charakteristische Muster folgt den Myokardbewegungen während der gesamten Herzaktion und verändert sich kaum. Mit einer Software wird ein Kernel während des gesamten Herzzykluses verfolgt (sog. Tracking) und anhand der neuen Position des Kernels kann die globale und insbesondere auch die regionale Deformation und Bewegung des Myokards im dreidimensionalen Raum berechnet werden (Perk et al., 2007).

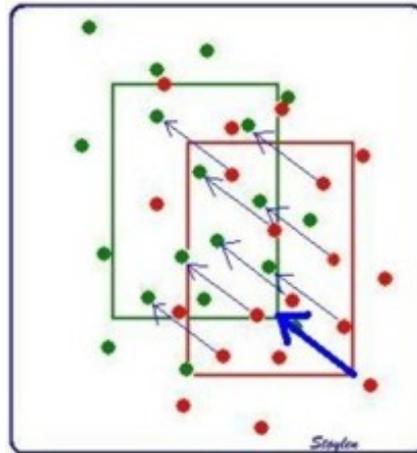


Abbildung 22 Tracking des Kernels. Rot = Speckles an ursprünglicher Position, grün = Speckles an neuer Position, blauer Pfeil = Bewegung der Speckles (Stoylen, 2005)

Bewegen sich alle Abschnitte eines myokardialen Segments gleichzeitig, dann ändert dieses Segment zwar seine Position, jedoch nicht seine Form. Eine Deformation tritt nur dann auf, wenn die verschiedenen Abschnitte eines Segments unterschiedliche Bewegungen machen (Sitia et al., 2010). In der Realität wiederholen sich die Speckles nicht perfekt. Das liegt zum einen daran, dass sich die jeweiligen Segmente durch die Rotation des Myokards aus der Ultraschallebene herausbewegen und zum anderen an kleinen Veränderungen im Beugungsmuster des Ultraschallsignals. Die Veränderungen sind in der Regel zu vernachlässigen, werden allerdings mit sinkender Bildrate größer, was dazu führt dass auch das Tracken der Speckles fehleranfälliger wird. Dies erklärt den technischen Anspruch der 3D-STE an qualitativ hochwertige Ultraschallbilder (Serri et al., 2006, Teske et al., 2007).

Die 3D-STE wurde bereits gegen die kardiale MRT, den Goldstandard bei der Beurteilung der linksventrikulären Funktion, validiert und es wurde eine gute Korrelation beschrieben ($r = 0.87$, $p < 0.001$) (Amundsen et al., 2006). Diverse Studien haben den umfangreichen klinischen Nutzen der 3D-STE belegt (Mondillo et al., 2011). So konnten bereits frühe subklinische systolische Funktionseinschränkungen bei Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus (Nakai et al., 2009) sowie subklinische diastolische Funktionseinschränkungen bei Hypertonikern (Kang et al., 2008a) detektiert werden. Außerdem wurde die 3D-STE bereits erfolgreich zur Beurteilung der Myokard-

funktion bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (Choi et al., 2009) sowie zur Beurteilung des kardialen Remodelings (Park et al., 2008) und in der Diagnostik von Kardiomyopathien eingesetzt (Serri et al., 2006).

In Zukunft gilt es einheitliche Standards zu setzen und Normwerte zu etablieren, um die Systeme verschiedener Firmen vergleichbar zu machen. Hieraus wird die Möglichkeit resultieren die eigenen Daten mit denen anderer Studien und auch anderer Pathologien in Bezug zu setzen.

2.6.1 Wichtige echokardiographische Parameter der 3D-STE

2.6.1.1 Rotationsparameter

2.6.1.1.1 Twist und Torsion

Die beiden Rotationsparameter Twist und Torsion dienen zur Beschreibung der „Verwindung“ des linken Ventrikels während der Systole (Sengupta et al., 2008). Sowohl Herzbasis als auch Apex rotieren enddiastolisch während der frühen isovolämischen Kontraktion gegen den Uhrzeigersinn. Während der Systole ändert die Herzbasis die Richtung und rotiert im Uhrzeigersinn, was in der charakteristischen „Verwindung“ des Ventrikels resultiert (Russel et al., 2009).

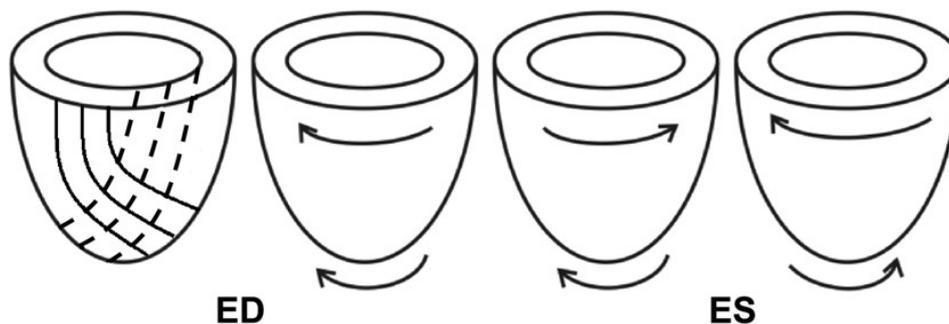


Abbildung 23 Schema der linksventrikulären „Verwindung“; ED: Enddiastole, ES: Enddiastole (Russel et al., 2009)

Dieser besondere Kontraktionsmechanismus ist durch die inhomogene Anordnung der Muskelfasern des Myokards bedingt, welches aus mehreren Schichten besteht: Der subendokardialen, der mittleren und der subepikardialen Schicht. Die Besonderheit liegt darin, dass sich die Muskelfasern überkreuzen, anstatt parallel angeordnet zu sein. Subendokardial verlaufen die Fasern rechtsdrehend vom Apex zur Herzbasis. In der mittleren Schicht sind die Fasern längs ausgerichtet und subepikardial verlaufen die Fasern wieder linksdrehend vom Apex zur Herzbasis. Aufgrund dieser speziellen Anordnung lässt sich die systolische Myokardverformung in eine longitudinale und zirkumferentielle Verkürzung sowie eine radiale Verdickung unterteilen (Rademakers et al., 1994, Russel et al., 2009).

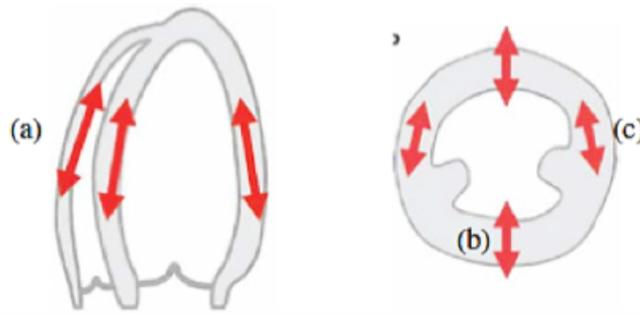


Abbildung 24 a) longitudinale, b) radiale und c) zirkumferentielle Myokardbewegung (Voigt and Flachskampf, 2004)

Da die beiden Begriffe Twist und Torsion in der Literatur nicht immer einheitlich verwendet werden, sollen sie im Folgenden definiert werden.

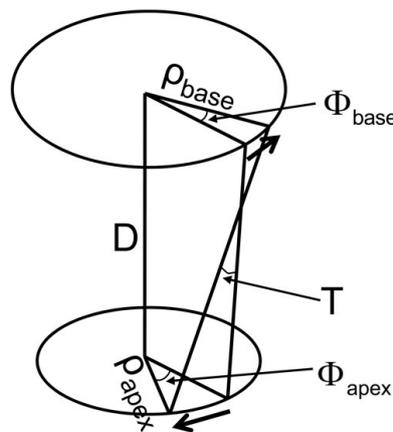


Abbildung 25 Torsion; T: Torsion, D: Distanz, φ : Rotation, ρ : Radius (Russel et al., 2009)

Beim Twist handelt es sich um die relative Rotation von Apex und Basis in Grad. Mathematisch lässt sich das folgendermaßen darstellen (Buchalter et al., 1990):

$$\text{Twist} = \varphi_{\text{Apex}} - \varphi_{\text{Basis}}$$

φ = Rotation

Die Torsion ist die relative Rotation von Apex und Basis in Grad pro Zentimeter entlang der langen Achse des linken Ventrikels unter Berücksichtigung seiner Größenverhältnisse. Durch den direkten Bezug zu den Muskelfasern ergänzt die Torsion existierende Parameter der kardialen Pumpfunktion und bietet einen unmittelbaren Einblick in die myokardiale Mechanik (Dandel and Hetzer, 2009). Eine Kontraktion der subepikardialen Fasern während der Systole resultiert in einer positiven Torsion, wobei die subendokardialen Fasern dieser entgegenwirken. Bei einer veränderten Ventrikelgeometrie, wie einer Kardiomyopathie, einer Hypertrophie oder einer diastolischen Dysfunktion kommt es zu charakteristischen Veränderungen mit erhöhter, reduzierter oder verzögerter Torsion (Young and Cowan, 2012). Die Torsion lässt sich mathematisch folgender-

maßen darstellen (Aelen et al., 1997):

$$\text{Torsion} = \frac{(\varphi_{\text{Apex}} - \varphi_{\text{Basis}}) \cdot (\rho_{\text{Apex}} + \rho_{\text{Basis}})}{2D}$$

φ = Rotation, ρ = Radius, D = Distanz

2.6.1.1.2 Untwist

Der linksventrikulären „Verwringung“ während der Systole folgt ein schneller Untwist des Ventrikels während der isovolämischen Relaxation. Dieses Untwisting trägt zu einem intraventrikulären Druckgradienten (IVPG) bei und verbessert die frühdiastolische Ventrikelfüllung mit einem Blutfluss vom linken Atrium in den linken Ventrikel (Dong et al., 2001, Notomi et al., 2006). Durch diesen Mechanismus wird die diastolische Füllung verbessert ohne dass hierfür erhöhte atriale Drücke notwendig sind (Rademakers et al., 1992). Indem der Untwist eine wichtige Rolle bei der diastolischen Füllung und Funktion spielt und grundlegend auf dem Twist basiert, stellen die beiden Parameter eine wichtige Verbindung zwischen Systole und Diastole, ein sog. systolic-diastolic rotational coupling, her (Notomi et al., 2006). Das mögliche Potential wird in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie explizit hervorgehoben (Nagueh et al., 2009). Gegenüber etablierten Parametern der diastolischen Funktion hat der Untwist den Vorteil, dass er die Relaxation des linken Ventrikels zu einem sehr frühen Zeitpunkt darstellt (Al-Naami, 2010).

2.6.1.2 Mechanische Dyssynchronität

2.6.1.2.1 Systolic Dyssynchrony Index (SDI)

Es sind drei verschiedene Formen der Dyssynchronität beschrieben: Atrio-ventrikuläre, inter-ventrikuläre und intra-ventrikuläre Dyssynchronität. In der vorliegenden Arbeit soll die intra-ventrikuläre Dyssynchronität genauer untersucht werden. Sie entsteht im dekompenzierten Herzen und ist insbesondere aus dem Kontext der kardialen Resynchronisationstherapie bekannt (Cleland et al., 2005). Aktuell wird sie primär anhand der QRS-Dauer beurteilt (Bader et al., 2004). Eine erhöhte mechanische Dyssynchronität wurde bereits bei einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen und insbesondere bei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz beobachtet. Dennoch ist die exakte klinische Relevanz noch unklar (Kass, 2008, Yu et al., 2003).

Zur Beurteilung der mechanischen Dyssynchronität kam der Systolic Dyssynchrony Index (SDI) I und II zum Einsatz. Der SDI I wird aus der Standardabweichung der regi-

onalen end-systolischen Zeiten, d. h. den Minima der Zeit-Volumen-Kurven, berechnet. Der Index repräsentiert die radiale Komponente der Bewegung und beschreibt damit v. a. Volumenverschiebungen. Erhöhte SDIs bedeuten eine Zunahme der mechanischen systolischen Dyssynchronität (Kapetanakis et al., 2005). Der SDI II wird hingegen aus der Standardabweichung der Deformation der regionalen 3D-Kurven bezogen auf die Durchschnittskurve aller 16 Segmente des linken Ventrikels berechnet. Er repräsentiert die tangentielle Komponente der Bewegung und beschreibt damit v. a. die Wandbewegungen des Myokards.

2.7 Prävention bei einem Marathon

2.7.1 Auswirkungen von Sport auf das Immunsystem

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass erschöpfende Ausdauerbelastungen neben den bereits erwähnten Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System auch zahlreiche Effekte auf das Immunsystem haben (Ekblom et al., 2006, Murphy et al., 2008, Nieman et al., 2001, Scherr et al., 2011). Regelmäßige, moderate Belastung hat protektive Effekte auf zahlreiche chronische Krankheiten, wie z. B. die Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, Arterielle Hypertonie, Dyslipidämien, Adipositas, COPD, Depression sowie das Mamma- und Kolonkarzinom (Pedersen and Saltin, 2006). Bei den meisten dieser Erkrankungen, insbesondere bei der Insulinresistenz (Dandona et al., 2004) und der Atherosklerose (Libby, 2002), scheint eine geringe chronische Inflammation die Schlüsselrolle in der Pathogenese zu spielen. Bei regelmäßiger moderater Belastung werden zahlreiche Zytokine (Petersen and Pedersen, 2005) und Myokine (Febbraio and Pedersen, 2005) mit antiinflammatorischen Eigenschaften ausgeschüttet, die eine Supprimierung der systemischen Inflammation bewirken. Daher ist diese bei den oben genannten Erkrankungen eine wirkungsvolle Präventions- und Therapieoption (LaMonte et al., 2005, Pedersen and Saltin, 2006, Thune and Furberg, 2001, Wilund, 2007).

Im Gegensatz dazu werden erschöpfenden Ausdauerbelastungen negative Auswirkungen auf das Immunsystem zugeschrieben (Ekblom et al., 2006, Murphy et al., 2008, Scherr et al., 2011). So wurden z. B. erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α , IL-6 (Interleukin-6), IL-8, IL-10, IL-1 β (Interleukin-1 beta) und IL-1 ra (Interleukin-1 Rezeptorantagonist) (Nieman et al., 2001, Scherr et al., 2011) sowie eine erhöhte Inzidenz von Infektionen der oberen Atemwege (Ekblom et al., 2006, Murphy et al., 2008, Scherr et al., 2011) beobachtet. Typischerweise wird IL-6 als erstes Zytokin ausgeschüttet und geht dem Anstieg weiterer Zytokine voraus.

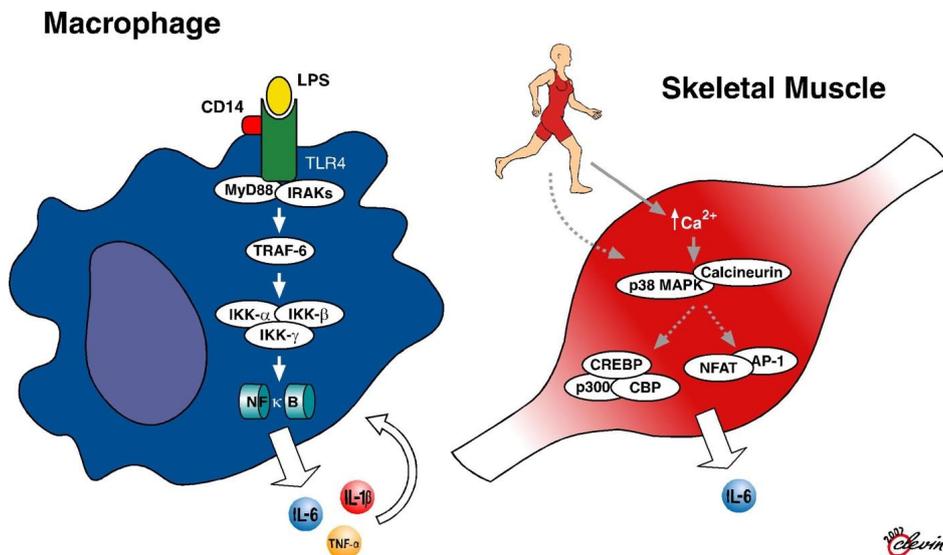


Abbildung 26 Signaltransduktionswege der Inflammation beim Sport (Pedersen and Febbraio, 2008)

Bei den Makrophagen sind die Signaltransduktionswege der Zytokine im Detail verstanden. Die Transkription von IL-6 und anderen Zytokinen wird hier durch den TLR Rezeptor (toll-like receptor) und den Transkriptionsfaktor NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) reguliert. Im Skelettmuskel sind hingegen andere Faktoren beteiligt. Hier kommt es durch die Muskelkontraktion zu einem Anstieg der zytosolischen Calciumkonzentration und wahrscheinlich zu einer Aktivierung von p38 MAPK (p38-mitogenaktivierte Proteinkinase) und/oder Calcineurin, die zu einer Aktivierung weiterer Transkriptionsfaktoren führen (Pedersen and Febbraio, 2008).

2.7.2 Prävention durch Ernährung

Vor dem Hintergrund der Schlüsselrolle der Inflammation bei der Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen werden verschiedene Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel als mögliche Präventionsmaßnahmen bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen diskutiert (Scherr et al., 2012a). Man weiß, dass eine ausgewogene Ernährung mit reichlich Obst und Gemüse zahlreiche positive Effekte auf den Organismus hat und zu einer Reduktion chronischer Krankheiten wie z. B. Krebs oder kardiovaskulärer Erkrankungen führt (Holt et al., 2009, Kuo, 1997). Die positiven Effekte dieser Nahrungsmittel führt man neben den Ballaststoffen, Vitaminen, Phytosterolen, Carotinoiden und organischen Säuren, insbesondere auch auf verschiedene Polyphenole zurück, die antioxidative, antiinflammatorische und antipathogene Eigenschaften aufweisen (Heinonen, 2007, Nieman et al., 2007, Manach et al., 2005).

Im Zusammenhang mit erschöpfenden Ausdauerbelastungen wurden bereits einige positive Effekte von Polyphenolen auf den Organismus beschrieben. So haben Scherr et al. beobachtet, dass es durch den Konsum von alkoholfreiem, polyphenolhaltigem Weizenbier zu einem geringeren Anstieg der IL-6-Konzentration sowie zu weniger Infektionen der oberen Atemwege nach einem Marathon kommt (Scherr et al., 2012a).

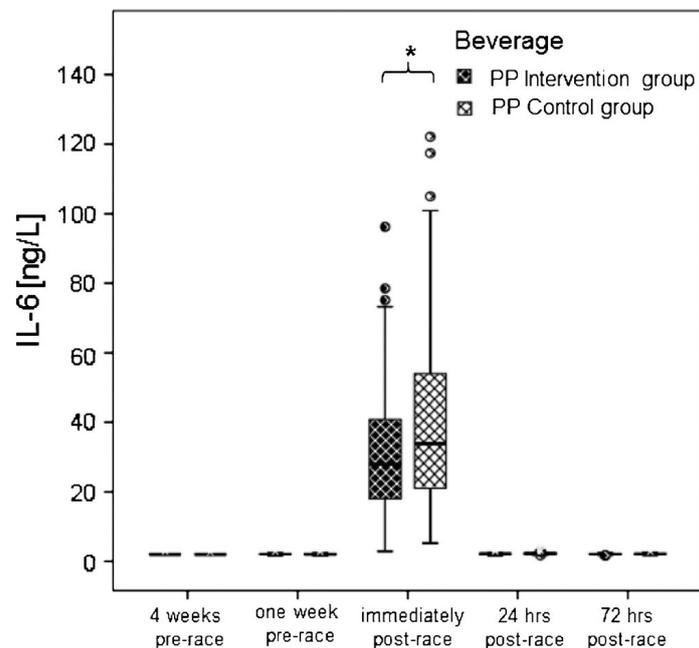


Abbildung 27 IL-6 Konzentration vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach einem Marathon. Links die Interventionsgruppe (Konsum von polyphenolreichem, alkoholfreiem Weizenbier) und rechts die Kontrollgruppe (Konsum von polyphenolfreiem, alkoholfreiem Weizenbier) (Scherr et al., 2012a)

Polyphenole in reiner Form, wie z. B. Quercetin, haben kaum eine Wirkung. Die Effekte potenzieren sich erst in Verbindung mit anderen Polyphenolen und Nahrungsmitteln (Lila, 2007). Womöglich erhöhen mehrere polyphenolische Komponenten zusammen die Bioverfügbarkeit und reduzieren die Elimination, indem Enzyme im Intestinum und der Leber kompetitiv gehemmt werden. Die bisherigen Erkenntnisse suggerieren, dass die antiinflammatorischen und antioxidativen Effekte nicht auf einer einzelnen Komponente, sondern auf der Interaktion verschiedener Moleküle, basieren (Scherr et al., 2012a, Lila, 2007).

Grundsätzlich gilt zu beachten, dass die meisten Erkenntnisse über Polyphenole aus in-vitro-Studien stammen. Ob sich diese auf den menschlichen Organismus übertragen lassen, ist letztlich noch ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung von polyphenolhaltigem Weizenbier auf die linksventrikuläre Funktion und mechanische Dyssynchronität untersucht werden.

2.7.3 Vorkommen und Wirkung von Polyphenolen

Polyphenole sind aromatische Verbindungen und werden aufgrund ihrer strukturellen Komplexität in verschiedene Gruppen eingeteilt. Entsprechend ihres Kohlenstoffgerüsts werden folgende Hauptgruppen unterschieden: Hydroxybenzoesäuren, Hydroxycimtsäuren, Anthocyane, Procyanidine, Flavonole, Flavone, Flavanole, Flavanone, Isoflavone, Stilbene und Lignane (Manach et al., 2005). Die Polyphenolsäuren machen hiervon rund ein Drittel aus (Scalbert and Williamson, 2000).

Eine Vielzahl natürlicher Polyphenole konnte bereits in pflanzlichen Nahrungsmitteln identifiziert werden. Die Hauptpolyphenolquellen unserer Nahrung sind Früchte und verschiedene Getränke, wie z. B. Fruchtsäfte, Tee, Kaffee, Wein und Bier. Gemüse, getrocknete Hülsenfrüchte und Getreide enthalten ebenfalls geringe Mengen an Polyphenolen (Scalbert and Williamson, 2000). Die Polyphenole sind in den Pflanzen ungleichmäßig verteilt. So sind sie z. B. in der äußeren Schicht eines Weizenkorns enthalten und gehen somit bei der Verarbeitung zu Mehl größtenteils verloren (Shahidi, 1995).

Die einzelnen Polyphenole scheinen an einer Vielzahl von Zellsignalwegen, wie der Zellproliferation und der Apoptose beteiligt zu sein. In-vitro unterdrücken sie die virale Replikation, was wahrscheinlich auf einer Modulation des Redoxmilieus und einer Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B sowie verschiedener Zytokine und Adhäsionsmoleküle beruht (Suzuki et al., 2009, Heinonen, 2007). Die antioxidativen, antiinflammatorischen und antipathogenen Eigenschaften von Polyphenolen (Heinonen, 2007, Nieman et al., 2007) sind von der Bioverfügbarkeit der einzelnen Substanzen abhängig (Scalbert and Williamson, 2000). Diese kann erheblich variieren, da einige Vertreter intestinal schlecht absorbiert, schnell ausgeschieden oder hepatisch metabolisiert werden, sodass sich ihre biochemischen Eigenschaften verändern (Manach et al., 2005).

3 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Auswirkungen eines Marathons auf die linksventrikuläre (LV-) Funktion und die mechanische Dyssynchronität mittels 3D-Speckle Tracking Echokardiographie (3D-STE) zu untersuchen. Zusätzlich sollen Polyphenole in alkoholfreiem Weizenbier als mögliche Präventionsmaßnahmen hinsichtlich kardialer linksventrikulärer Funktionseinschränkungen bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen evaluiert werden.

Seit einigen Jahren weiß man, dass moderate sportliche Belastung zahlreiche positive Effekte auf die Gesundheit hat (Morris, 1994, Paffenbarger et al., 1986, Pekkanen et al., 1987), mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden ist (Paffenbarger et al., 1986) und einen protektiven Faktor bei der Entstehung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen sowie Malignomen darstellt (Kelley et al., 2001, Lee and Paffenbarger, 2001, Praet and van Loon, 2009, Thune and Furberg, 2001, Wendel-Vos et al., 2004). Im Gegensatz dazu werden die Auswirkungen erschöpfender Ausdauerbelastungen, wie z. B. die eines Marathons, auf das kardiovaskuläre System kontrovers diskutiert und es bestehen Bedenken hinsichtlich des Gesundheitsrisikos dieser sportlichen Aktivitäten (Shiroma and Lee, 2010, Thompson et al., 2007). Diverse Studien haben den Nachweis erhöhter kardialer Serummarker (Troponine und NT-proBNP) bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen erbracht (La Gerche et al., 2008, Neilan et al., 2006a, Scherr et al., 2011) sowie über systolische und diastolische Funktionseinschränkungen (Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a) und über das erhöhte Risiko eines plötzlichen Herztodes (Albert et al., 2000) während und unmittelbar nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen berichtet. Die Mechanismen der sog. „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) sind bis dato allerdings unzureichend verstanden und sollen durch die neue 3D-STE weiter aufgeklärt werden.

Die Aussagekraft globaler konventioneller Parameter bei der Beurteilung der kardialen Funktion bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen scheint aufgrund einer zu geringen Sensitivität limitiert zu sein (La Gerche et al., 2008, Middleton et al., 2006, Neilan et al., 2006b, Shave et al., 2004a). Rotationsparameter, wie Twist und Torsion, die einen direkten Einblick in die kardiale Mechanik gewähren sowie regionale Funktionsparameter scheinen hier überlegen zu sein (George et al., 2009, Oxborough et al., 2010). Zudem gibt es Hinweise, dass diastolische Funktionsparameter bei der Beurteilung diskreter Veränderungen der kardialen Funktion eine höhere Aussagekraft aufweisen (Middleton et al., 2006, Nesto and Kowalchuk, 1987). Die mechanische Dyssynchroni-

tät scheint ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu sein (Cho et al., 2005) und könnte weiter zur Aufklärung der erhöhten Vulnerabilität bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen beitragen.

Auf der Grundlage der bereits beschriebenen Literatur werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Explorativ soll die globale und regionale systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion nach einem Marathon beurteilt werden.
2. Explorativ sollen zudem die Auswirkungen eines Marathons auf die mechanische linksventrikuläre Dyssynchronität evaluiert werden.
3. Außerdem soll ein möglicher Zusammenhang zwischen den Veränderungen der kardialen Funktion und der mechanischen Dyssynchronität mit den kardialen Serummarkern (v. a. cTnT und NT-pro-BNP) und den Entzündungsparametern sowie den elektrokardiographischen Veränderungen evaluiert werden.
4. Zusätzlich sollen die Auswirkungen von Polyphenolen in alkoholfreiem Weizenbier auf die kardiale Funktion und mechanische Dyssynchronität nach einem Marathon evaluiert und als mögliche Präventionsmaßnahme diskutiert werden.

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungskollektiv

Für die „Be-MaGIC“-Studie wurden insgesamt 374 männliche Probanden rekrutiert, von denen 277 in die Studie eingeschlossen werden konnten. Das Gesamtkollektiv wurde randomisiert in eine Interventionsgruppe, die ein alkoholfreies Weizenbier mit Polyphenolen (Verum) erhielt, und eine Placebogruppe, welche das identische Studiengetränk ohne Polyphenole erhielt, aufgeteilt. Die Randomisierung wurde von unabhängigen Mitarbeitern des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München durchgeführt. Um ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 % und eine ausreichende Teststärke von 80 % in der statistischen Auswertung zu erreichen, wurde eine Gruppenstärke von 100 Probanden pro Gruppe angestrebt. Insgesamt sollten, unter der Annahme eines Drop-outs von rund 20 %, 250 Probanden für die Studie gewonnen werden. Die Fallzahlberechnung basierte auf dem primären Endpunkt der Studie, d. h. der Fragestellung inwieweit sich eine Erhöhung des Entzündungsparameters Interleukin-6 (IL-6) nach einem Marathon durch den Konsum von alkoholfreiem Weizenbier mit Polyphenolen beeinflussen lässt. Bei der Rekrutierung der Probanden wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Einschlusskriterien

- gesunde Männer im Alter von 20 bis 60 Jahren
- mindestens einen erfolgreich absolvierten Halb-/ Marathon
- Absicht am München Marathon 2009 teilzunehmen
- vorliegende Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- kardiale Erkrankungen
- medikamentös behandelter Diabetes mellitus
- medikamentös behandelte Arterielle Hypertonie
- muskuloskelettale, inflammatorische oder psychiatrische Erkrankungen
- Neoplasien
- akute oder chronische Infektionen
- Malabsorptionen
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln, die das Immunsystem beeinflussen
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit

4.2 Untersuchungsvorbereitung und –ablauf

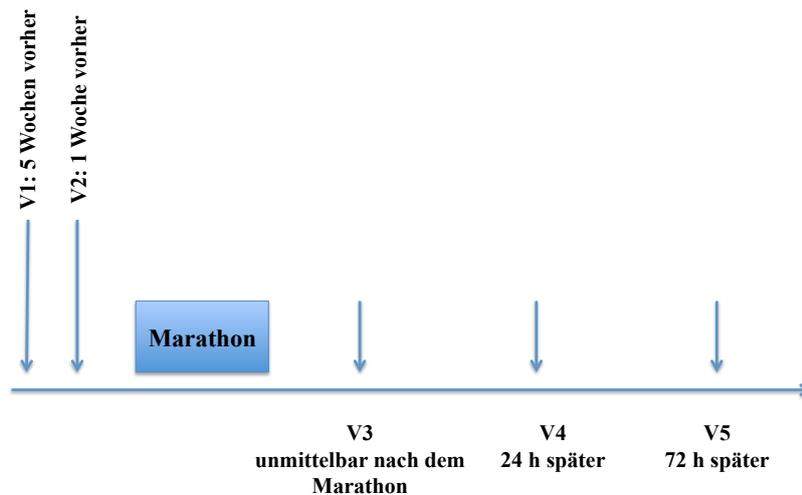


Abbildung 28 Ablauf der Be-MaGIC-Studie

Die erste Visite der Studie (V1) fand fünf Wochen vor dem Marathon statt. Hier wurden potenzielle Probanden eingehend untersucht und entsprechend der oben aufgeführten Kriterien in die Studie ein- bzw. ausgeschlossen. Danach erfolgte die randomisierte Aufteilung in die Interventions- oder Placebogruppe. Zu diesem Zeitpunkt wurden eine erste laborchemische Diagnostik sowie eine Anthropometrie durchgeführt. Außerdem wurden Fragebögen (Fragebogen_Lifestyle; siehe Anhang) bezüglich des Trainingsumfangs in der Vorbereitungsphase des Marathons sowie bezüglich bereits absolvierter Marathonläufe verteilt. Der Fragebogen diente auch der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos. Drei Wochen vor Beginn des Marathons sollten die Probanden täglich das jeweilige Studiengetränk trinken. Ihren Konsum protokollierten die Probanden zusammen mit verschiedenen anderen Parametern, wie körperlicher Aktivität, Trinkmenge pro Tag und Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), in einem Trinktagebuch (Fluid Intake/Drinking Diary; siehe Anhang). Die Compliance, dieses Tagebuch gewissenhaft zu führen, wurde durch regelmäßige Anrufe von Lehrstuhlmitarbeitern gefördert.

Das Studiengetränk der Interventionsgruppe (Verum) war ein alkoholfreies Weizenbier der Firma Erdinger mit reduziertem Kohlensäuregehalt (10g/L). Die Placebogruppe erhielt das Studiengetränk mit identischer Zusammensetzung ohne Polyphenole. Beide Getränke hatten den gleichen Geschmack und waren außerdem in ihrem Aussehen, insbesondere was die Farbe, den Schaum und die Schaumbildung betrifft, identisch. Die beiden Getränke unterschieden sich lediglich in der Farbe der Flaschenverschlüsse, was eine Identifikation des Studiengetränks sowohl durch die Probanden, als auch durch die

Studienleitung verhinderte. Der Polyphenolgehalt des Verums betrug $32,6 \text{ mg} \pm 0,1 \text{ mg}$ Gallussäure-Äquivalente pro 100 g (mg GAE/100 g), v. a. bestehend aus Catechin (4,7 mg GAE/100 g), Epicatechin (0,8 mg GAE/100 g), Procyanidin B-3 (3,3 mg GAE/100 g), anderen Proanthocyanidinsäuren (0,5 mg GAE/100 g), Vanillinsäure (1,5 mg GAE/100 g), Syringasäure (4,2 mg GAE/100 g), p-Cumarsäure (1,5 mg GAE/100 g), Ferulasäure (5,2 mg GAE/100 g), Sinapinsäure (0,4 mg GAE/100 g), anderen Hydroxymizimsäuren (0,9 mg GAE/100 g), Isoxanthohumol (3,9 mg GAE/100 g) und anderen Flavonoiden (5,4 mg GAE/100 g). Ein bis eineinhalb Liter des Studiengetränks sollte von den Probanden drei Wochen vor bis zwei Wochen nach dem Marathon täglich, über den Tag verteilt, getrunken werden; an Trainingstagen idealerweise während des Trainings.

Eine Woche vor dem Marathon fand die zweite Visite (V2) statt. Zusätzlich zu der laborchemischen Diagnostik wurden hier echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Die Probanden sollten sich drei Tage vor diesen Untersuchungen keiner anstrengenden körperlichen Belastung aussetzen. Bei der dritten Visite (V3), die unmittelbar nach dem Marathon stattfand, wurden ebenfalls laborchemische und echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Es gab mehrere parallele Untersuchungsstationen, sodass die Untersuchungen innerhalb einer Stunde nach dem Marathon abgeschlossen werden konnten und somit eine unmittelbare und damit aussagekräftige Diagnostik im Anschluss an die Belastung gewährleistet war. Den Follow-up bildeten die vierte Visite (V4), 24 Stunden nach dem Marathon sowie die fünfte Visite (V5), 72 Stunden nach dem Marathon. Diese sollten eine Beurteilung des zeitlichen Verlaufs und einer möglichen Persistenz der Veränderungen ermöglichen.

Aus logistischen Gründen wurden die Probanden auf zwei Marathonläufe aufgeteilt. Für eine Gruppe wurde eigens am 05.07.2009 ein Wissenschaftsmarathon im Olympiapark München organisiert, während die zweite Gruppe am 11.10.2009 am offiziellen München Marathon teilnahm. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Untersuchungsstandorte auszuschließen, wurden beide Gruppen in der Werner-von-Linde-Halle im Olympiapark München untersucht.

Über den siebenwöchigen Studienzeitraum, d. h. fünf Wochen vor dem Marathon bis zwei Wochen danach, sollten die Probanden den Verzehr polyphenolreicher Nahrungsmittel minimieren. Als Hilfestellung diente den Probanden die unten aufgeführte „Niemann-Liste“ (gemäß der von Prof. Nieman aufgestellten Liste). Zudem sollten Lebensmittel mit probiotischen Bestandteilen und Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere mit

Antioxidantien oder hohen Dosen von Vitaminen und Mineralstoffen, vermieden werden.

Frühstück	
Geeignete Lebensmittel:	Zu vermeidende Lebensmittel
<ul style="list-style-type: none"> • Kalte Cerealien (Müsl: Weizen, Getreideflocken, etc.) • Warme Cerealien (Haferbrei, Grütze, etc.) • Fettreduzierte Milch, Hütten-, Magerkäse • „dünne“ Fruchtsaftschorle • Samen und Nüsse • Vollkornbrot, Bagels • Honig, Marmelade • Fettarme Brotaufstriche • Kaffee (normal oder entcoffeiniert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fette Fleischwaren (Speck, Würstchen, etc.) • Öle, Margarine, Butter • Vollmilch, Käse (Vollfettstufe) • Eier • Viel frische/getrocknete Früchte und Gemüse
Mittag- und Abendessen:	
<ul style="list-style-type: none"> • Fettarmes Fleisch in fettarmer Zubereitung (Huhn, Pute, Fisch, etc.) • Vollkornbrot • Nudeln und Reis • Fettarme Soßen (Tomaten- oder Kräuter) • Fettarmer Käse und Milch, Sauerrahm • fettarme Salatdressings • gekochtes und rohes Gemüse der Saison in moderaten Mengen (keine Butter oder Bratensoßen) • (Soft Drinks) • Kaffee (normal oder entcoffeiniert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetttes Fleisch (Rind, Schwein, Wurstwaren, geräuchertes und gebratenes Fleisch) • Öle, Margarine, Butter, Bratensoßen, fettes Salatdressing, etc. • Fleisch- oder Sahnesoßen • Eier, Käse (Vollfettstufe), Vollmilch • Viel frische/getrocknete Früchte, Obst und Gemüse

Abbildung 29 Niemann-Liste (gemäß der von Prof. Nieman aufgestellten Liste)

Um einen Überblick über die Ernährungsweise der Probanden zu erhalten, wurden diese aufgefordert an den beiden Tagen vor der zweiten Visite sowie vor dem Marathon ihre Ernährung in einem Ernährungsprotokoll (Food Record Form; siehe Anhang) festzuhalten. Zudem sollten die Probanden ihren Ernährungsstil während des gesamten Studienzeitraums nicht ändern.

Während des Laufs sollten die Teilnehmer zwei natriumreiche Energiegele (PowerBar Gel Extra-Natrium: 0,5 g Natrium/100 g) pro Stunde konsumieren, um zum einen den Anstieg von Zytokinen aufgrund eines zu niedrigen Kohlenhydratspiegels, zum anderen eine Hyponatriämie, verursacht durch große Trinkmengen während des Marathons, zu vermeiden. Um prinzipiell den Einfluss des Blutzuckerspiegels auf den Zytokinspiegel zu minimieren, wurden die Blutentnahmen, wenn möglich, bei nüchternen Probanden durchgeführt. Bei V3 unmittelbar nach dem Marathon war dies nicht möglich. In solchen Fällen, sollten die Probanden den Zeitpunkt ihres Frühstücks und die Nahrungsmengen dokumentieren, um eine mögliche Beeinflussung des Zytokinspiegels durch die Nahrungsaufnahme rekonstruieren zu können.

Jene Medikamente, die einen Einfluss auf das Entzündungsgeschehen haben könnten, waren während der gesamten Studienphase nicht zulässig. Eine Ausnahme stellten eine unregelmäßige Einnahme von Paracetamol sowie die Einnahme von Medikamenten bei akuten, behandlungsbedürftigen Infektionen dar. Diese wurden sorgfältig im Trinktage-

buch dokumentiert. Lediglich die Teilnehmer, welche die Fragebögen vollständig ausgefüllt hatten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Von der Gesamtzahl der Probanden der Studie, wurden 60 Probanden zufällig zur Auswertung der echokardiographischen Daten mittels 4D LV-Analysis 3.1 Software der Firma TomTec Imaging Systems ausgewählt.

4.3 Methodik

4.3.1 3D-Speckle Tracking Echokardiographie

4.3.1.1 Ablauf der echokardiographischen Untersuchungen

Die echokardiographischen Untersuchungen der Visiten 2 bis 5 wurden von erfahrenen Untersuchern entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography durchgeführt (Cheitlin et al., 2003). Sie beinhalteten zwei- und dreidimensionale Aufnahmen der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit Ultraschallgeräten der Firma Philips (iE 33, Philips Germany) durchgeführt. Für die 2D-Messungen wurde ein S5-1 Schallkopf mit erweitertem Frequenzbereich von 1 bis 5 Megahertz (MHz) verwendet. Für die 3D-Messungen, die direkt im Anschluss erfolgten, kam ein X3-1 xMATRIX-Phased-Array Schallkopf mit erweitertem Frequenzbereich von 1 bis 3 MHz zum Einsatz. Über eine Erfassung sieben R-Wellen getriggert Subvolumina während der end-expiratorischen Atempause wurde das Gesamtvolumen des linken Herzens berechnet. Ein Herzzyklus wurde in Form von 26 Bildern aufgezeichnet. Das zeitliche Auflösungsvermögen der Datensätze lag zwischen 25 und 34 Millisekunden. Diese wurden zur Offlineanalyse an eine QLAB Bearbeitungsstelle der Firma Philips gesendet. Zur Aufzeichnung der elektrischen Herzaktivität wurde parallel ein 3-Kanal-EKG abgeleitet.

4.3.1.2 Auswertung der 3D-Messungen

Die Auswertung der 3D-Bilddatensätze erfolgte durch den Autor unter Supervision des Betreuers PD Dr. med. Scherr mittels der 4D LV-Analysis 3.1 Software der Firma TomTec Imaging Systems. Im ersten Schritt wurde aus dem vorliegenden 3D-Bilddatensatz ein Bild mit der besten visuellen Qualität manuell ausgewählt und im 4D LV-Analysis 3.1 Modus der Software zur weiteren Bearbeitung geöffnet. Bei der Auswahl wurde auf Aufnahmen verzichtet, in denen der linke Ventrikel nicht vollständig abgebildet war (sog. Foreshortening), Teile des linken Ventrikels durch die Lunge überlagert waren (sog. Reverberationsartefakte und Verschattungen) oder ein Bildrauschen

eine genaue Beurteilung der Endokardgrenzen erschwerte. Dadurch wurden optimale Voraussetzungen für eine korrekte Konturierung des endokardialen LV-Beutels geschaffen. Danach erfolgte das sog. Alignment, d. h. es wurde enddiastolisch, unmittelbar nach Mitralklappenschluss, die longitudinal lange Achse festgelegt. Zur Orientierung hinsichtlich der Endokardgrenzen diente basal die Mitralklappenebene und apikal der lumenale Anteil des Endokards.

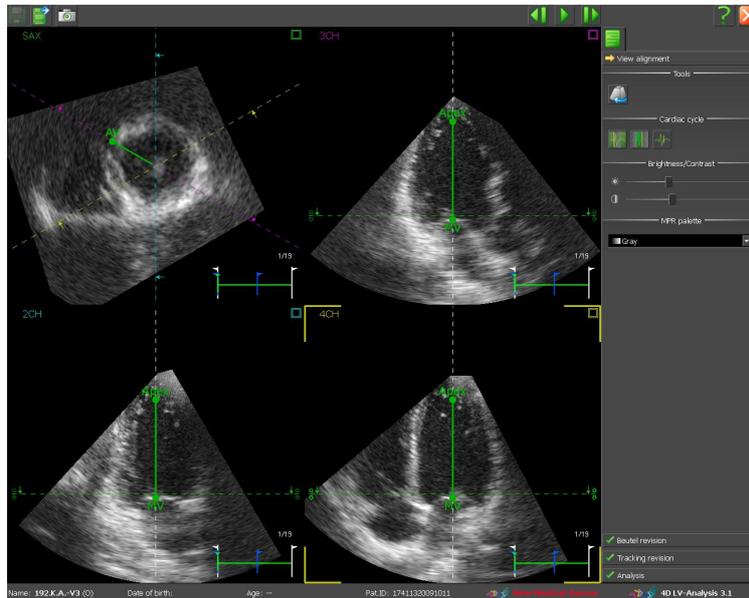


Abbildung 30 Festlegung der longitudinal langen Achse (Alignment)

Im nächsten Schritt erfolgte eine automatisierte Erfassung und dreidimensionale Darstellung der endokardialen Oberfläche durch die Software (sog. Konturierung). In den Fällen, in denen die Software die Oberfläche nicht korrekt identifizieren konnte, wurde diese Konturierung manuell durchgeführt.

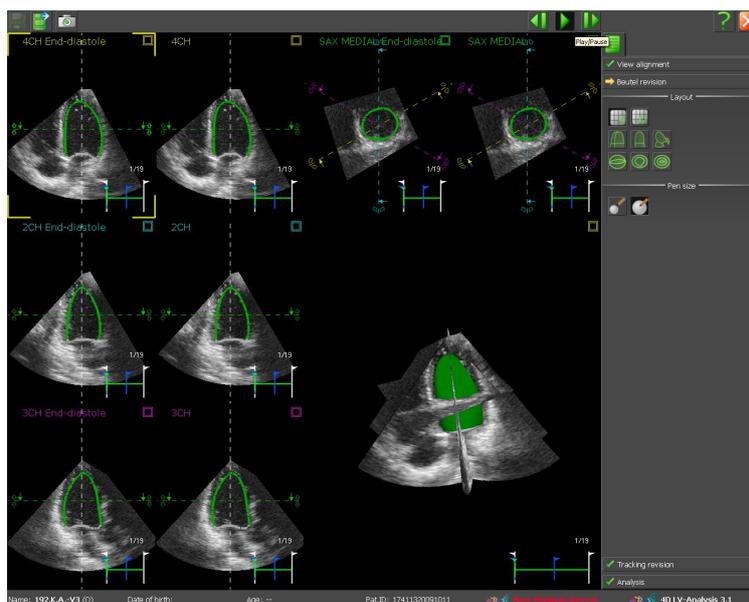


Abbildung 31 Endokardiale Konturierung des Beutels

Anschließend fand das Tracking der Bewegung des Endokardbeutels über die Herzzyklen statt. In diesem Schritt wurde nochmals genau auf eine korrekte endokardiale Konturierung des LV-Beutels geachtet.

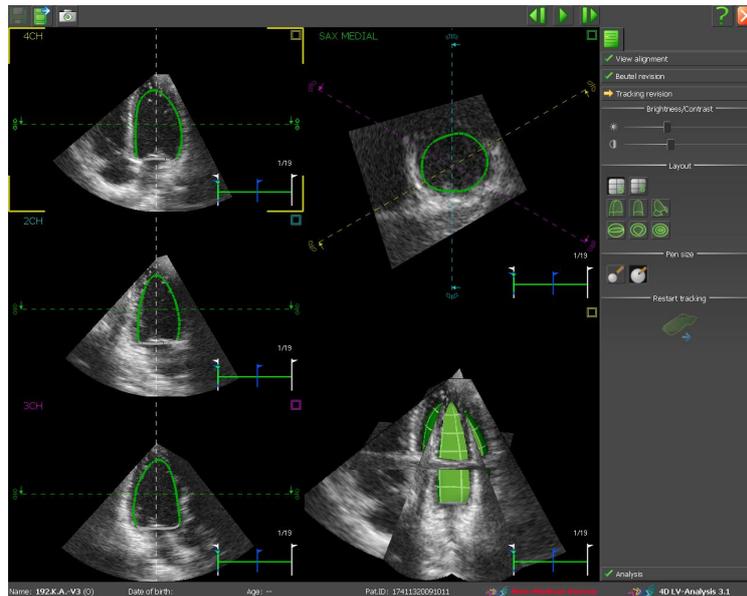


Abbildung 32 Tracking der Bewegung des LV-Beutels

Im letzten Schritt (sog. Analyse) wurden die nachfolgend aufgeführten echokardiographischen Parameter automatisiert generiert.



Abbildung 33 Analyse

Die Abbildung 34 zeigt neben dem LV-Beutel und verschiedenen echokardiographischen Parametern auch eine typische Twistkurve. Diese kommt durch die „Verwindung“ des linken Ventrikels während der Systole zustande. Enddiastolisch rotieren Herzapex und -basis während der frühen isovolämischen Kontraktion gegen den Uhrzeigersinn, bevor die Herzbasis während der Systole die Richtung ändert und im Uhrzeigersinn rotiert. Die Kontraktion der subepikardialen Fasern während der Systole re-

sultiert in einem positiven Ausschlag der Rotationskurve, wobei die subendokardialen Fasern dem entgegenwirken.

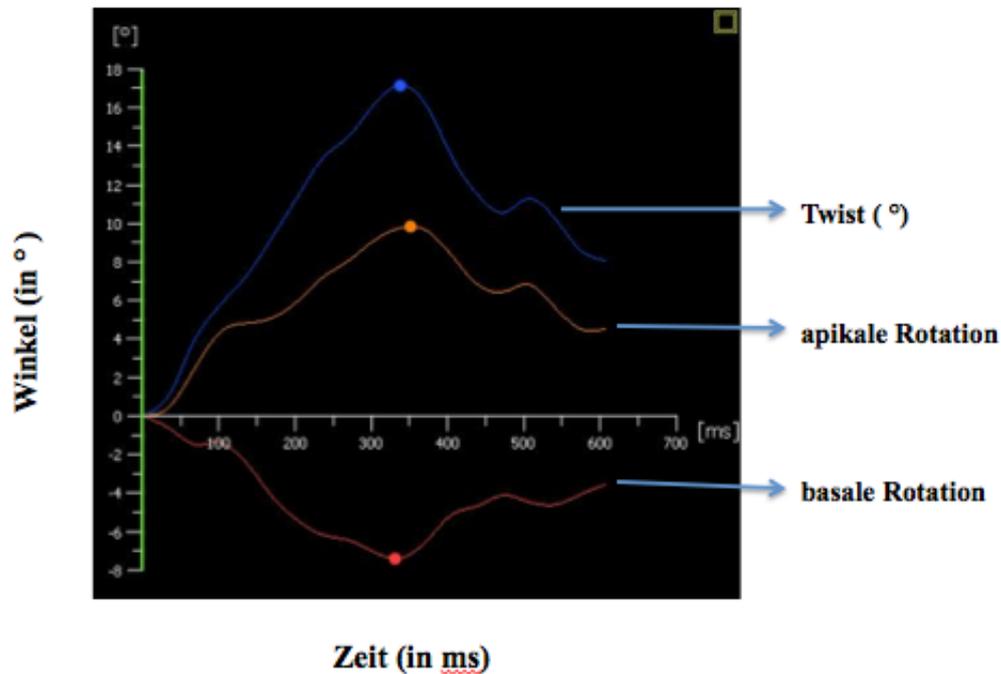


Abbildung 34 Apikale und basale Rotation mit Twistkurve

Globale systolische LV-Funktion: Konventionelle Parameter

Enddiastolisches Volumen (EDV)	ml
Endsystolisches Volumen (ESV)	ml
Schlagvolumen (SV)	ml
Ejektionsfraktion (EF)	%
Global Longitudinal Strain (GLS)	%
SBP/ESV	mmHg · ml ⁻¹

Globale systolische LV-Funktion: Rotationsparameter

Twist	° (Grad)
Torsion	°/cm

Regionale systolische LV-Funktion

Peak Values basal	° (Grad)
Peak Values apikal	° (Grad)
T2P Rotation apikal	ms
T2P Rotation basal	ms
T2P Rotation twist	ms

3D-Strain Peak Values Segmente 1-16	%
3D-Strain T2P Segmente 1-16	ms
<u>Diastolische LV-Funktion</u>	
E/A-Quotient	
E/E'-Quotient	
Dezelerationszeit	ms
Unwist	° (Grad)
<u>Mechanische Dyssynchronität</u>	
Systolic Dyssynchrony Index I (SDI I)	%
Systolic Dyssynchrony Index II (SDI II)	%

4.3.1.3 Ausschluss von Messungen

Aufgrund von Reverberationsartefakten und Verschattungen durch Lungenabschnitte, insbesondere im apikalen Bereich, mussten bei der Auswertung zehn 3D-Bilddatensätze von der Analyse ausgeschlossen werden. Eine korrekte Erfassung der endokardialen Oberfläche war in diesen Fällen nicht möglich.

4.3.1.4 Reproduzierbarkeit

Anhand von 19 zufällig ausgewählten 3D-Bilddatensätzen wurden die Auswertungen vom Autor (intraobserver Variabilität) sowie von Herrn PD Dr. med. Scherr (interobserver Variabilität) zu unterschiedlichen Zeitpunkten und ohne Kenntnis der vorangegangenen Auswertungen und Ergebnisse wiederholt durchgeführt.

4.3.2 Laborchemische Untersuchungen

Bei allen Visiten (V1 bis V5) fanden laborchemische Untersuchungen statt. Die Blutentnahmen wurden mit Ausnahme von V3, die unmittelbar nach dem Marathon stattfanden, bei nüchternen Probanden durchgeführt. Wenn dies im Einzelfall nicht möglich war, dokumentierten die Probanden den Zeitpunkt ihres Frühstücks und die aufgenommene Nahrungsmenge. Die laborchemischen Untersuchungen lassen sich in zwei Bereiche gliedern: Kardiale und inflammatorische Serummarker.

4.3.2.1 Kardiale Serummarker

Als kardiale Serummarker wurden CK (Kreatinkinase), CK-MB (Kreatinkinase vom Muscle-Brain type), Troponin T und NT-proBNP bestimmt.

4.3.2.2 Inflammatorische Serummarker

Als inflammatorische Serummarker wurden die Leukozytenzahl, hs-CRP, IL-6, TNF- α , lösliche TNF- α -Rezeptoren 1 und 2 (sTNFR1 & 2), IL-10 sowie IL-1 β bestimmt.

Um eine Beeinflussung der Werte durch eine belastungsinduzierte Abnahme des Plasmavolumens zu vermeiden, wurden die Blutwerte nach der Methode von Dill und Costill korrigiert (Dill and Costill, 1974).

4.4 Statistik

Nach der Datenerhebung mit der 4D LV-Analysis 3.1 Software wurde eine statistische Auswertung der Daten unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS (Version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Es erfolgte eine deskriptive Datenanalyse mit Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen für normalverteilte Variablen bzw. des Medians und Interquartilsabstands (IQR) für nicht-normalverteilte Variablen. Die Annahme einer Normalverteilung wurde durch die Erstellung eines Histogramms mit Normalverteilungskurve verifiziert. Normalverteilte Variablen wurden mit einem T-Test verglichen. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Die möglichen Korrelationen wurden mit Pearson's Korrelationskoeffizienten für normalverteilte Variablen sowie mit Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten für nicht-normalverteilte Variablen beurteilt. Bei allen statistischen Analysen wurde eine Signifikanz bei $p < 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Baseline Charakteristika

277 Probanden absolvierten erfolgreich den Marathon und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon wurden 60 Probanden zufällig zur Auswertung der echokardiographischen Daten mittels 4D LV-Analysis 3.1 Software der Firma TomTec Imaging Systems ausgewählt. Die Baseline Charakteristika der Probanden sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Parameter	
Anthropometrie	
Alter (Jahre)	41,7 ± 9,2
Body Mass Index (kg · m ⁻²)	23,6 ± 2,2
Bauchumfang (cm)	81,5 ± 6,6
Körperfett (%)	14,6 ± 3,9
Mittlerer RR _{sys/dia} (mmHg)	126 ± 13/82 ± 8
Marathon	
Marathonzeit (h:min)	3:44 ± 0:27
Min/max Zeit (h:min:s)	2:55:09/4:47:19
Durchschnittl. HF während des Marathons	157 ± 10
Training	
Trainingsumfang pro Woche während der letzten 10 Wochen vor dem Marathon (km)	53,4 ± 19,4
Anzahl bisheriger Marathons, Median (Spannweite)	3 (0-59)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren: n (%)	
Pos. FA kardiovaskulärer Erkrankungen	26 (43,3)
Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin > 200 mg · dL ⁻¹)	27 (45)
Art. Hypertonie (RR > 140mmHg/90 mmHg)	12 (20)/14 (23,3)
Raucher/ehemaliger Raucher	1/1 (1,7/1,7)

RR_{sys}: systolischer Blutdruck; RR_{dia}: diastolischer Blutdruck; HF: Herzfrequenz; FA: Familienanamnese

Tabelle 1 Baseline Charakteristika der Probanden, Mittelwert ± SD

5.2 Auswirkungen des Marathons auf die linksventrikuläre Funktion

5.2.1 Systolische linksventrikuläre Funktion

5.2.1.1 Globale systolische Funktion

Unmittelbar nach dem Marathon waren das EDV (V2: 117,24 ml ± 25,75 ml vs. V3: 107,97 ml ± 23,42 ml; p < 0,01), das ESV (V2: 51,86 ml ± 16,15 ml vs. V3: 48,28 ml ± 14,91 ml; p = n. s.) und das SV (V2: 65,39 ml ± 13,84 ml vs. V3: 59,69 ml ± 12,00 ml; p < 0,01) z. T. signifikant reduziert und normalisierten sich innerhalb von 72 Stunden. Die EF war unmittelbar nach dem Marathon reduziert, stieg innerhalb von 24 Stunden

signifikant an (V4: 58,63 % ± 6,12 %; p < 0,05) und normalisierte sich ebenfalls innerhalb von 72 Stunden.

Parameter	EF (%)	GLS (%)	SBP/ESV (mmHg · ml ⁻¹)	Twist (°)	Torsion (°/cm)
<u>Vor dem Marathon</u>					
1 Woche	56,23 ± 6,91	-19,65 ± 3,24	2,72 ± 2,62	15,36 ± 4,52	1,85 ± 0,57
<u>Nach dem Marathon</u>					
0 Stunden	55,88 ± 6,55	-21,56 ± 3,84**	2,68 ± 1,17***	17,91 ± 5,25**	2,25 ± 0,79***
24 Stunden	58,63 ± 6,12*	-20,68 ± 3,83	2,76 ± 2,59	17,79 ± 4,08**	2,18 ± 0,55***
72 Stunden	56,41 ± 5,91	-19,76 ± 3,02	2,53 ± 0,76	16,73 ± 4,73	2,03 ± 0,66*

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 im Vgl. zu V2

Tabelle 2 Deskriptive Datenanalyse der globalen systolischen LV-Funktion, Mittelwert ± SD

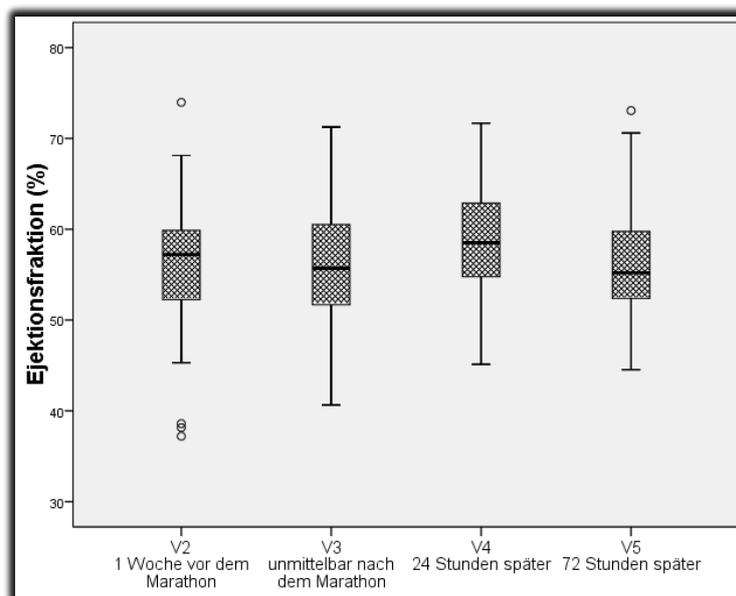


Abbildung 35 EF vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon

Weitere systolische Funktionsparameter, wie der Global Longitudinal Strain (GLS) (V2: -19,65 % ± 3,24 % vs. V3: -21,56 % ± 3,84 %; p < 0,01) und die SBP/ESV-Ratio (V2: 2,72 ± 2,62 vs. V3: 2,68 ± 1,17; p < 0,001) waren unmittelbar nach dem Marathon signifikant reduziert.

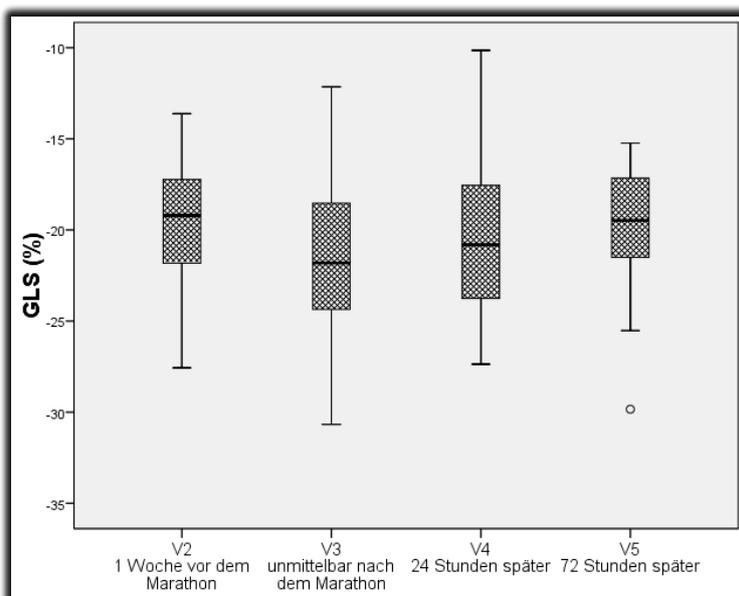


Abbildung 36 GLS vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon

Die Rotationsparameter zeigten ebenfalls signifikante Veränderungen nach dem Marathon. So waren der Twist (V2: $15,36^\circ \pm 4,52^\circ$ vs. V3: $17,91^\circ \pm 5,25^\circ$; $p < 0,01$) und die Torsion (V2: $1,85 \text{ }^\circ/\text{cm} \pm 0,57 \text{ }^\circ/\text{cm}$ vs. V3: $2,25 \text{ }^\circ/\text{cm} \pm 0,79 \text{ }^\circ/\text{cm}$; $p < 0,001$) unmittelbar und 24 Stunden nach dem Marathon signifikant erhöht und normalisierten sich innerhalb von 72 Stunden. Dieser Anstieg resultierte v. a. durch einen Anstieg der Rotation der basalen Segmente (Peak Values basal V2: $-6,07^\circ \pm 2,13^\circ$ vs. V3: $-7,80^\circ \pm 2,81^\circ$; $p < 0,001$).

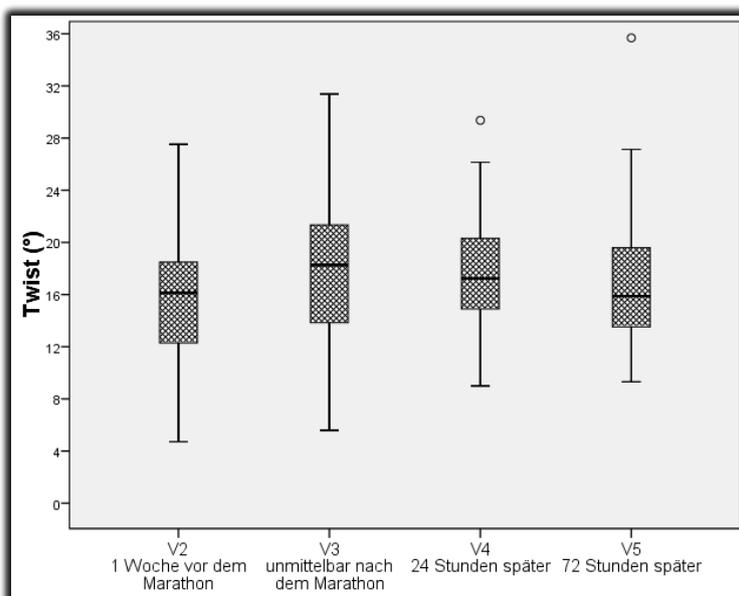


Abbildung 37 Twist vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon

5.2.1.2 Regionale systolische Funktion

Die regionalen 3D-STE Parameter wurden ebenfalls im Detail analysiert. Hierbei wurde u. a. untersucht, ob die beobachteten Veränderungen der globalen Parameter der linksventrikulären Funktion apikal oder basal bedingt sind und ob sich in den 16 Segmenten des linken Ventrikels Auffälligkeiten zeigten. Der Anstieg des Twists nach dem Marathon resultierte primär aus einer erhöhten Rotation der basalen linksventrikulären Segmente (Peak Values basal V2: $-6,07^\circ \pm 2,13^\circ$ vs. V3: $-7,80^\circ \pm 2,81^\circ$; $p < 0,001$). Die apikalen Segmente zeigten unmittelbar nach dem Marathon ebenfalls eine Erhöhung (V2: $9,56^\circ \pm 3,50^\circ$ vs. V3: $10,55^\circ \pm 3,68^\circ$; $p = n. s.$).

Parameter	Peak Values basal (°)	Peak Values apikal (°)
<u>Vor dem Marathon</u>		
1 Woche	$-6,07 \pm 2,13$	$9,56 \pm 3,50$
<u>Nach dem Marathon</u>		
0 Stunden	$-7,80 \pm 2,81^{***}$	$10,55 \pm 3,68$
24 Stunden	$-7,70 \pm 2,85^{***}$	$9,87 \pm 3,53$
72 Stunden	$-7,23 \pm 2,93^{**}$	$9,60 \pm 3,27$

Peak Values (in °); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ im Vgl. zu V2

Tabelle 3 Deskriptive Datenanalyse der regionalen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD

Bei den Time to Peak (T2P) Messungen, also der Zeit von der R-Zacke im EKG bis zum Auftreten des untersuchten Kurvenmaximums, zeigten sich im apikalen Bereich (T2P_{apikal}) unmittelbar nach dem Marathon Verlängerungen (V2: $331,83 \text{ ms} \pm 62,57 \text{ ms}$ vs. V3: $344,68 \text{ ms} \pm 61,15 \text{ ms}$; $p = n. s.$), basal (T2P_{basal}) hingegen eine Verkürzung (V2: $345,26 \text{ ms} \pm 68,13 \text{ ms}$ vs. V3: $333,67 \text{ ms} \pm 70,11 \text{ ms}$; $p = n. s.$). Der T2P_{twist} blieb hingegen konstant.

Parameter	T2P apikal (ms)	T2P basal (ms)	T2P twist (ms)
<u>Vor dem Marathon</u>			
1 Woche	$331,83 \pm 62,57$	$345,26 \pm 68,13$	$336,93 \pm 41,49$
<u>Nach dem Marathon</u>			
0 Stunden	$344,68 \pm 61,15$	$333,67 \pm 70,11$	$337,36 \pm 60,47$
24 Stunden	$329,01 \pm 28,62$	$332,82 \pm 35,33$	$329,91 \pm 28,96$
72 Stunden	$335,54 \pm 60,86$	$343,15 \pm 95,53$	$339,22 \pm 93,83$

T2P: Time to Peak (in ms)

Tabelle 4 Deskriptive Datenanalyse der regionalen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD

Zudem zeigten sich auf Segmentebene im Zusammenhang mit dem Marathon Veränderungen der Strain und somit der myokardialen Verformung. So wurde eine Reduktion der 3D-Strain Peak Values der septalen und posteroseptalen Myokardsegmente des linken Ventrikels 24 Stunden nach dem Marathon (V4) beobachtet. Die lateralen und anterioren Segmente (Segmente 2, 3, 4 und 9) waren hingegen weitestgehend konstant. Durchschnittlich wurde eine Reduktion der Strain, d. h. der regionalen Deformierung, von 5,87 % beobachtet (3D-Strain Peak Values_{Average} V2: -37,85 % ± 5,20 % vs. V3: -40,07 % ± 5,52 %).

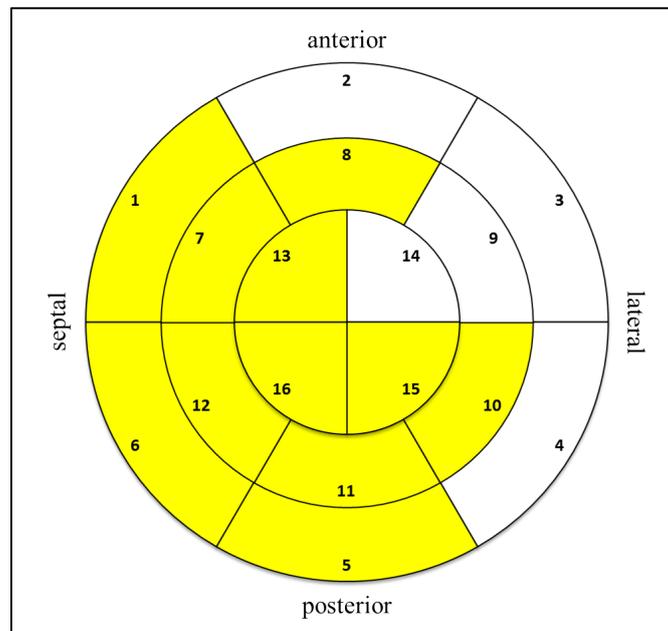


Abbildung 38 3D-Strain Peak Values nach dem Marathon; gelb: Zunahme in V4, weiß: konstante Segmente in V4

Die durchschnittliche 3D-Strain Time to Peak (T2P) der Segmente 1-16 war unmittelbar nach dem Marathon (V3) reduziert (3D-Strain T2P_{Average} V2: 365,28 ms ± 29,22 ms vs. V3: 330,67 ms ± 36,60 ms) und normalisierte sich innerhalb von 24 Stunden (V4: 356,23 ms ± 26,88 ms). Eine Reduktion war in allen 16 Segmenten zu beobachten. Bemerkenswert ist, dass einige Segmente in V4 (Segmente 1, 2, 6, 7, 8, 11, 13, 15, 16) und V5 (Segmente 2, 6, 8, 11, 13, 15, 16) reduziert blieben, wohingegen sich die anderen bereits nach 24 Stunden wieder im Bereich des Ausgangsniveaus befanden.

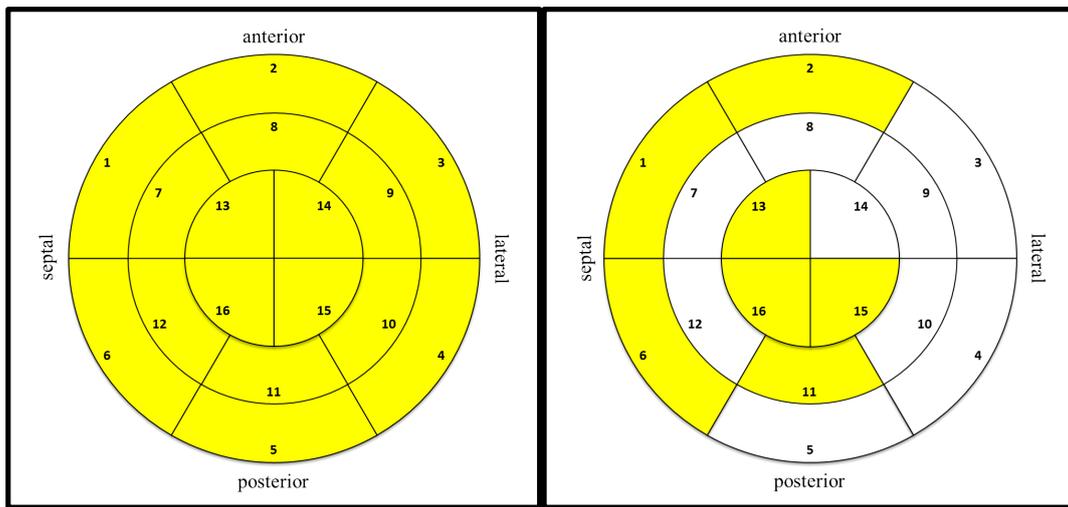


Abbildung 39 3D-Strain T2P unmittelbar (links) und 24 Stunden (rechts) nach dem Marathon; gelb: Abnahme in V3 bzw. V4, weiß: Normalisierung in V4

5.2.2 Diastolische linksventrikuläre Funktion

Bei den diastolischen Funktionsparametern zeigte sich unmittelbar nach dem Marathon eine diastolische Funktionseinschränkung mit einem signifikant reduzierten E/A-Quotienten (V2: $1,60 \pm 0,49$ vs. V3: $1,08 \pm 0,27$; $p < 0,001$) und einer verlängerten Dezelerationszeit (V2: $0,16 \text{ ms} \pm 0,05 \text{ ms}$ vs. V3: $0,19 \text{ ms} \pm 0,05 \text{ ms}$; $p < 0,01$). Zudem waren E/E' , also die passive frühe Flussgeschwindigkeit dividiert durch die frühe Gewebesgeschwindigkeit, reduziert (V2: $6,81 \pm 1,68$ vs. V3: $6,71 \pm 1,18$; $p = \text{n. s.}$). Innerhalb von 72 Stunden nach dem Marathon kam es zur Normalisierung der Funktionsparameter der diastolischen Funktion.

Parameter	E/A	E/E'	Dezelerationszeit (ms)
<u>Vor dem Marathon</u>			
1 Woche	$1,60 \pm 0,49$	$6,81 \pm 1,68$	$0,16 \pm 0,05$
<u>Nach dem Marathon</u>			
0 Stunden	$1,08 \pm 0,27^{***}$	$6,71 \pm 1,18$	$0,19 \pm 0,05^{**}$
24 Stunden	$1,55 \pm 0,49$	$7,14 \pm 1,43$	$0,18 \pm 0,04$
72 Stunden	$1,73 \pm 0,62$	$7,10 \pm 1,49$	$0,17 \pm 0,04$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ im Vgl. zu V2

Tabelle 5 Deskriptive Datenanalyse der diastolischen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD

5.3 Auswirkungen des Marathons auf die mechanische linksventrikuläre Dyssynchronität

Unmittelbar nach dem Marathon zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Systolic Dyssynchrony Index I (V2: 5,67 % ± 1,82 % vs. V3: 7,34 % ± 1,54 %: p < 0,001) sowie ein Anstieg des Systolic Dyssynchrony Index II (V2: 5,21 % ± 4,20 % vs. V3: 6,99 % ± 5,03 %; p = n. s.). Der SDI I war nach 72 Stunden weiterhin signifikant erhöht (V2: 5,67 % ± 1,82 % vs. V5: 5,04 ± 1,30 %; p < 0,01).

Parameter	SDI I (%)	SDI II (%)
<u>Vor dem Marathon</u>		
1 Woche	5,67 ± 1,82	5,21 ± 4,20
<u>Nach dem Marathon</u>		
0 Stunden	7,34 ± 1,54***	6,99 ± 5,03
24 Stunden	5,24 ± 1,08	4,45 ± 3,75*
72 Stunden	5,04 ± 1,30**	5,19 ± 4,45

SDI: Systolic Dyssynchrony Index (in %); * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 im Vgl. zu V2

Tabelle 6 Deskriptive Datenanalyse des Systolic Dyssynchrony Index

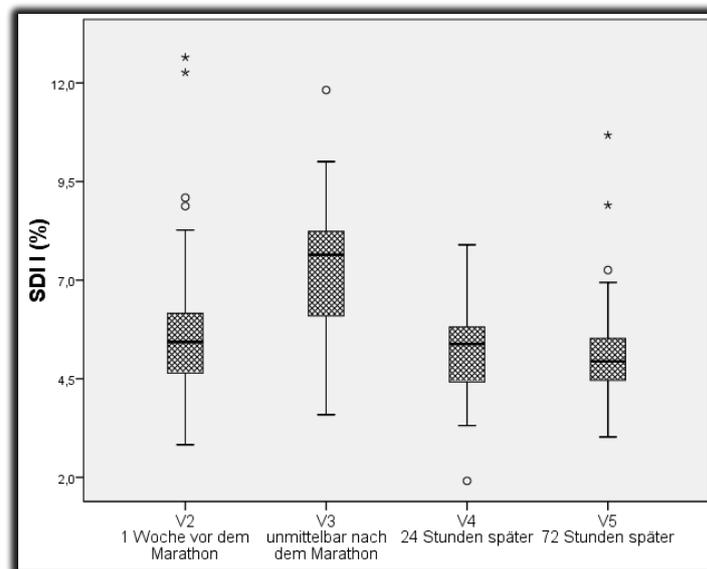


Abbildung 40 SDI I vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon

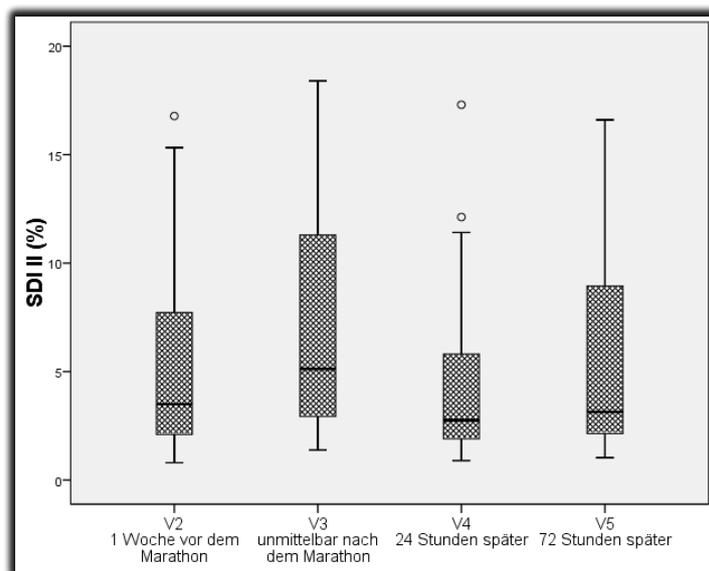


Abbildung 41 SDI II vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon

5.4 Korrelationen

5.4.1 Zusammenhang zwischen 3D-Parametern und dem Trainingszustand

Es zeigte sich kein Zusammenhang der 3D-STE Parameter Δ Twist und Δ Torsion sowie Δ SDI I und II mit der Marathonzeit, der Anzahl bisheriger Marathons und dem Trainingszustand (Trainingsumfang pro Woche während der letzten 10 Wochen vor dem Marathon, durchschnittlicher Trainingsumfang in der Vorbereitung (km/Woche), Gesamttrainingsumfang in der Vorbereitung (km/Jahr)). Diese korrelierten auch nicht mit dem BMI, dem Bauchumfang oder dem Körperfettanteil.

5.4.2 Zusammenhang zwischen 3D-Parametern und Serummarkern

Vor dem Marathon (Visite 2) lagen die Konzentrationen der Entzündungsparameter IL-6, TNF- α und hs-CRP im Referenzbereich. Unmittelbar nach dem Marathon kam es zu einem signifikanten Anstieg von IL-6 (V2: 2,06 ng·L⁻¹ vs. V3: 31,93 ng·L⁻¹; p < 0,001) und TNF- α (V2: 9,01 ng·L⁻¹ vs. V3: 10,26 ng·L⁻¹; p < 0,001). 24 Stunden nach dem Marathon kam es zu einem Anstieg von hs-CRP (V2: 0,52 mg·L⁻¹ vs. V4: 11,15 mg·L⁻¹; p < 0,001). Die Konzentrationen der kardialen Serummarker hs-cTnT und NT-proBNP lagen vor dem Marathon ebenfalls im Referenzbereich. Nach dem Marathon kam es auch hier zu einem signifikanten Anstieg von hs-cTnT (V2: 3,31 ng·L⁻¹ vs. V3: 31,07 ng·L⁻¹; p < 0,001) und NT-proBNP (V2: 27,3 ng·L⁻¹ vs. V3: 92,6 ng·L⁻¹; p < 0,001). Beide Werte normalisierten sich innerhalb von 24 Stunden.

Bei den Entzündungsparametern zeigte sich ein Zusammenhang zwischen IL-6 in V3 und dem Twist in V5 ($r = -0,28$; $p < 0,05$) sowie zwischen hs-CRP in V5 und dem Twist ($r = -0,30$; $p < 0,05$) und der Torsion ($r = -0,28$; $p < 0,05$) in V5. Zudem korrelierte hs-CRP in V4 ($r = -0,36$; $p < 0,001$) und V5 ($r = -0,32$; $p < 0,05$) mit dem SDI I in V3 sowie IL-6 in V2 ($r = -0,33$; $p < 0,05$) und V4 ($r = 0,33$; $p < 0,05$) mit dem SDI II in V3.

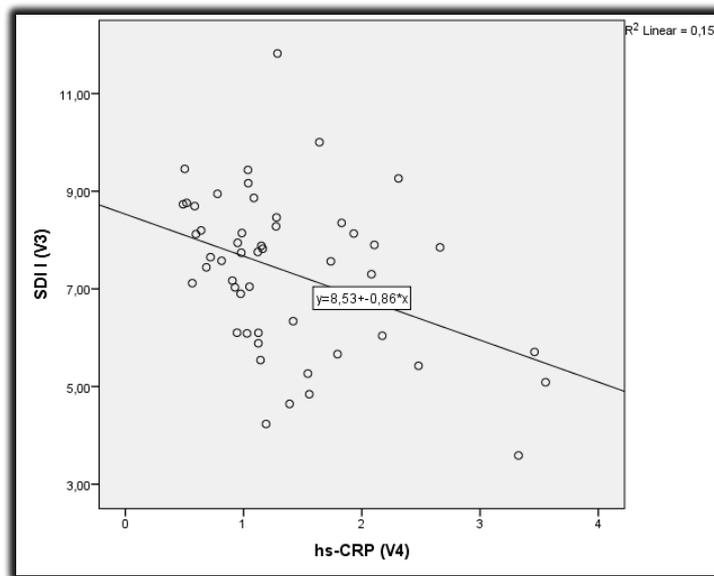


Abbildung 42 Korrelation von hs-CRP (V4) mit dem Systolic Dyssynchrony Index I (V3)

Bei den kardialen Serummarkern zeigte sich ein Zusammenhang zwischen NT-proBNP in V3 mit Δ SDI I (V2 vs. V3) ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen Δ SDI II (V2 vs. V3) und dem Magnesiumstatus unmittelbar nach dem Marathon beobachtet ($r = 0,29$; $p < 0,05$).

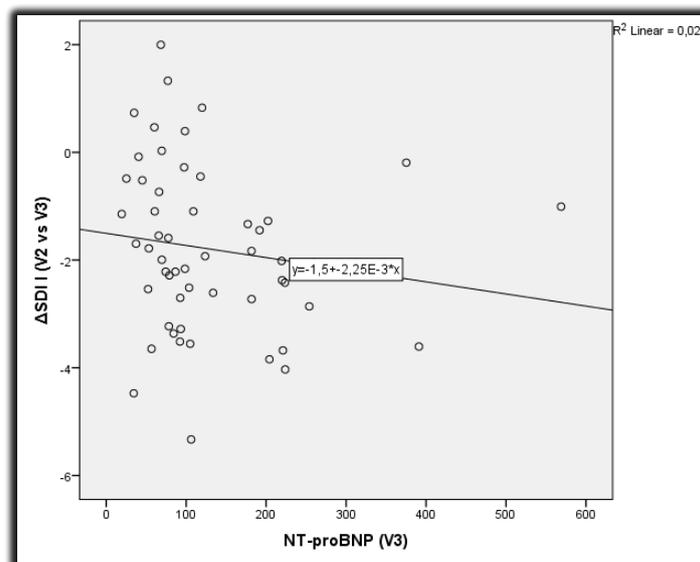


Abbildung 43 Korrelation von NT-proBNP (V3) mit Δ Systolic Dyssynchrony Index I (V2 vs. V3)

5.4.3 Zusammenhang zwischen 3D-Parametern und elektrokardiographischen Parametern

Unmittelbar nach dem Marathon wurden einige suspekthe elektrokardiographische Veränderungen, insbesondere der Repolarisation, beobachtet. So kam es zu einem signifikanten Anstieg der QTc-Zeit (V2: 416,0 ms \pm 21,2 ms vs. V4: 440,2 ms \pm 25,8 ms; $p < 0,001$), des TPE-Intervalls (V2: 83,7 ms \pm 11,0 ms vs. V4: 93,5 ms \pm 15,6 ms; $p < 0,001$) sowie der TPE/QTc-Ratio (0,198 \pm 0,026 vs. V4: 0,208 \pm 0,034; $p < 0,001$), die sich innerhalb von 72 Stunden nach dem Marathon normalisierten.

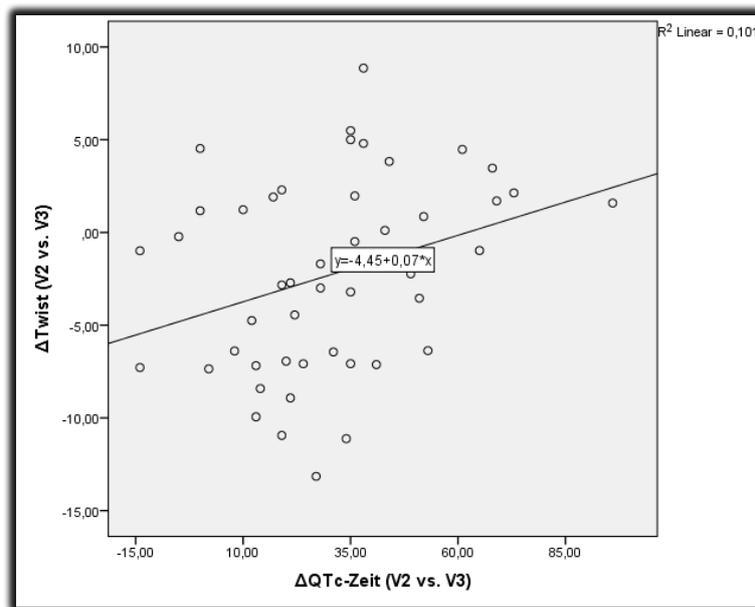


Tabelle 7 Korrelation der Δ QTc-Zeit (V2 vs. V3) mit Δ Twist (V2 vs. V3)

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Δ Twist (V2 vs. V3; $r = 0,36$, $p < 0,05$) and Δ Torsion (V2 vs. V3; $r = 0,32$, $p < 0,05$) mit Δ QTc (V2 vs. V3).

5.5 Auswirkungen von Polyphenolen auf die kardiale Funktion

Bei der Frage nach den Auswirkungen von Polyphenolen in alkoholfreiem Weizenbier auf die kardiale Funktion nach einem Marathon wurde kein Unterschied zwischen der Fall- ($n = 26$) und der Kontrollgruppe ($n = 27$) beobachtet. Die mechanischen Effekte scheinen zu überwiegen, sodass Polyphenole aktuell keine sinnvolle Präventionsmaßnahme darstellen.

6 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde im Rahmen der Be-MaGIC Studie das Ziel verfolgt die linksventrikuläre (LV-) Funktion und die mechanische Dyssynchronität nach einem Marathon mittels 3D-Speckle Tracking Echokardiographie (3D-STE) zu beurteilen. Hierzu wurden bei 60 Probanden im Alter von 20 bis 60 Jahren zu vier verschiedenen Zeitpunkten, d. h. vor (Visite 2), unmittelbar (Visite 3) sowie 24 Stunden (Visite 4) und 72 Stunden (Visite 5) nach einem Marathon, u. a. echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Die Visiten V4 und V5 stellten den Follow-up dar und sollten eine Beurteilung des zeitlichen Verlaufs sowie einer möglichen Persistenz der Veränderungen ermöglichen. Zusätzlich wurden Polyphenole in alkoholfreiem Weizenbier als mögliche Präventionsmaßnahme hinsichtlich linksventrikulärer Funktionseinschränkungen evaluiert. Hierzu wurde das Gesamtkollektiv der Studie randomisiert in eine Interventionsgruppe, die ein alkoholfreies Weizenbier mit Polyphenolen und eine Placebogruppe, welche das identische Studiengetränk ohne Polyphenole erhielt, aufgeteilt. Unmittelbar nach dem Marathon zeigten sich Veränderungen der globalen und regionalen LV-Funktion sowie der mechanischen Dyssynchronität, die sich innerhalb von 72 Stunden normalisierten. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen 3D-STE Parametern und verschiedenen laborchemischen Serummarkern sowie elektrophysiologischen Parametern beobachtet. Zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied, sodass davon auszugehen ist, dass die mechanischen Effekte den positiven Effekten der Polyphenole überwiegen.

6.1 Auswirkungen des Marathons auf die linksventrikuläre Funktion

6.1.1 Systolische linksventrikuläre Funktion

6.1.1.1 Globale systolische Funktion und kardiale Mechanik

Unmittelbar nach dem Marathon haben wir eine reduzierte Ejektionsfraktion (V2: $56,23 \pm 6,91$ vs. V3: $55,88 \pm 6,55$; $p = n. s.$) sowie eine signifikante Reduktion weiterer globaler systolischer Funktionsparameter, wie dem Global Longitudinal Strain (GLS) (V2: $-19,65 \% \pm 3,24 \%$ vs. V3: $-21,56 \% \pm 3,84 \%$; $p < 0,01$) und der SBP/ESV-Ratio (V2: $2,72 \pm 2,62$ vs. V3: $2,68 \pm 1,17$; $p < 0,001$) beobachtet.

Der Global Longitudinal Strain beschreibt die relative Verkürzung des Herzens in der langen Achse, ermöglicht eine quantitative Beurteilung der Myokardverformung und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung der systolischen linksventrikulären Funktion sowie der globalen Myokardkontraktilität auf (Pislaru et al.,

2002, Reisner et al., 2004). Wie bereits erwähnt ist die Strain Echokardiographie jedoch durch eine Winkelabhängigkeit limitiert (Dandel and Hetzer, 2009, Voigt and Flachskampf, 2004). Das Verhältnis des endsystolischen Drucks zum endsystolischen Volumen, kurz SBP/ESV-Ratio (systolic blood pressure/endsystolic volume), gilt als weiterer Parameter der systolischen linksventrikulären Funktion (Dawson et al., 2007, Vanoverschelde et al., 1991). Generell erfolgt die Beurteilung der globalen systolischen linksventrikulären Funktion weiterhin primär anhand der EF (Dickstein et al., 2008).

In vorangegangenen Studien wurden bereits systolische Funktionseinschränkungen nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen beobachtet und als sog. „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) bezeichnet (George et al., 2005, Middleton et al., 2006, Neilan et al., 2006a, Nottin et al., 2009, La Gerche et al., 2008). Die Studienlage ist bis dato allerdings inkonsistent (La Gerche et al., 2008, Middleton et al., 2006, Neilan et al., 2006c, Shave et al., 2004b). In einer aktuellen Meta-Analyse von Middleton et al. wird eine signifikante, jedoch geringe Reduktion der EF von 2 % im Zusammenhang mit einem Marathon beschrieben (Middleton et al., 2006). Die Ursachen für diese inkonsistente Studienlage ist Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte. Zum einen wird hierfür ein unterschiedlicher Trainingszustand (Chen et al., 2000, La Gerche et al., 2012, Neilan et al., 2006a) und/oder das Alter (Konig et al., 2003) verantwortlich gemacht, zum anderen gibt es Hinweise, dass die Veränderungen von der Dauer der Ausdauerbelastungen abhängig sind (Nottin et al., 2012, Middleton et al., 2006). Nottin et al. beobachteten, dass es im Anschluss an einen Marathon lediglich zu diastolischen Funktionseinschränkungen, bei unveränderter systolischer Funktion, kommt (George et al., 2005, Neilan et al., 2006c, Nottin et al., 2012), wohingegen bei einem Ultratriathlon auch systolische Funktionseinschränkungen beobachtet wurden (Nottin et al., 2009). In der vorliegenden Studie zeigte sich allerdings kein Zusammenhang zwischen den linksventrikulären Funktionseinschränkungen und der Marathonzeit, der Anzahl bisheriger Marathons bzw. dem Trainingszustand.

Die Mechanismen dieser Funktionseinschränkungen konnten bisher nicht im Detail geklärt werden (Scott and Warburton, 2008). In der Literatur bestehen verschiedene Theorien, für die es bis dato nur begrenzte Evidenz gibt (Oxborough et al., 2010). Eine vorrangige Theorie ist, dass es bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen zu einem myokardialen Schaden mit einem irreversiblen Untergang von Kardiomyozyten kommt, was zu kardialen Funktionseinschränkungen führt. Diese Hypothese wird durch den Nachweis kardialer Serummarker nach Ausdauerbelastungen gestützt. Auch in der vorliegenden Studie wurde nach dem Marathon ein signifikanter Anstieg von Troponin T (hs-TnT)

beobachtet (Scherr et al., 2011). Allerdings zeigte sich kein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen den erhöhten kardialen Serummarkern und den 3D-STE Parametern. Insgesamt gilt es auch zu berücksichtigen, dass die Troponinerhöhung eine andere Kinetik aufweist als bei einem Myokardinfarkt (Middleton et al., 2008, Mingels et al., 2009, Scherr et al., 2011) und in der Bildgebung mittels MRT oder SPECT bisher keine myokardialen Schäden festgestellt werden konnten (Scharhag et al., 2006, Siegel et al., 2001), sodass eher von einer physiologischen Adaptation anstatt von einem irreversiblen Zelltod auszugehen ist.

Weitere Autoren geben zu bedenken, dass die Veränderungen der LV-Funktion möglicherweise lediglich aus Veränderungen der Lastfaktoren (engl. loading conditions), des Blutdrucks oder der Herzfrequenz resultieren (A'Roch et al., 2012, Burns et al., 2010a, Burns et al., 2010b, Gibbons Kroeker et al., 1995). Bezüglich eines möglichen Einflusses der Lastfaktoren, d. h. des endsystolischen und enddiastolischen Volumens, sind die Studienergebnisse bis dato uneinheitlich (Chen et al., 2000, George et al., 2009, La Gerche et al., 2012, Neilan et al., 2006a, Scott et al., 2009). Dies gilt es zwar bei der Interpretation der kardialen Funktionsparameter explizit zu berücksichtigen, erklärt allerdings nicht die beobachteten heterogenen Veränderungen der einzelnen Segmente, insbesondere im septalen und posteroseptalen Bereich. Ferner wird diskutiert, ob womöglich auch eine Downregulation von β -Rezeptoren (Hart et al., 2006) oder eine Zunahme des Parasympathikustonus (Sztajzel et al., 2006) zu der Einschränkung der LV-Funktion beitragen. Pathophysiologisch bewirken dauerhaft erhöhte Konzentrationen von β -Rezeptoragonisten eine Downregulation dieser Rezeptoren und führen über β -1-Rezeptoren zu einem kardialen Remodeling mit einer Hypertrophie sowie einer Apoptose von Kardiomyozyten (Xiao et al., 2004). Hart et al. beobachteten eine Korrelation zwischen erhöhten Adrenalin-Konzentrationen und einer reduzierten EF bei Ausdauerbelastungen. Daher betonen sie explizit die Bedeutung der Katecholamine bei der Genese systolischer LV-Funktionseinschränkungen nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen (Hart et al., 2006). Grundsätzlich stellt sich jedoch auch hier die Frage, wie es durch die erwähnten Mechanismen zu unterschiedlichen Veränderungen in den einzelnen Segmenten des linken Ventrikels kommen kann. Zudem wurden bisher zahlreiche weitere mögliche Mechanismen in der Literatur diskutiert. Hierzu zählen eine negative Inotropie durch erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren (Dawson et al., 2003), eine veränderte Sensibilität der Myofilamente gegenüber Calcium (Perrault et al., 1993), myokardiale Schäden durch erhöhte Konzentrationen freier Radikale (Starnes and

Bowles, 1995) sowie transiente myokardiale Ischämien (Siegel, 1997, Kalliokoski et al., 2004).

Außerdem wird ein Einfluss des rechten Ventrikels auf die gesamte Herzaktion diskutiert, eine sog. ventrikuläre Interaktion (La Gerche et al., 2012). Diverse Autoren haben eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion im Anschluss an erschöpfende Ausdauerbelastungen beobachtet (La Gerche et al., 2012, Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a, Trivax et al., 2010). Es gibt Hinweise, dass der rechte Ventrikel durch Ausdauerbelastungen stärker belastet wird als der linke Ventrikel, was auf die erhöhte Vorlast bei Belastungen zurückgeführt wird und womöglich die erhöhte Vulnerabilität erklärt (La Gerche et al., 2012). Mittels Kardio-MRT konnte bereits gezeigt werden, dass langjährige Ausdauerbelastungen zu einem myokardialen Remodeling, insbesondere im Bereich des Septums, führen (Breuckmann et al., 2009). Durch die Druckbelastung beim Ausdauersport kommt es womöglich zu Gefügestörungen der myokardialen Architektur sowie zu interstitiellen Fibrosen (Blyth et al., 2005, McCann et al., 2007). La Gerche et al. postulieren, dass diese myokardialen Fibrosen mit den aktuell zur Verfügung stehenden Methoden unterschätzt werden. Daher betonen sie die Notwendigkeit neuer Methoden bei der Beurteilung morphologischer Veränderungen des Herzens sowie bei kardialen Funktionseinschränkungen (La Gerche et al., 2012). Die ventrikuläre Interaktion entstehe zum einen durch einen unzureichenden Füllungsdruck des linken Ventrikels infolge einer reduzierten rechtsventrikulären EF, zum anderen durch einen Septumshift (sog. right-to-left-septal shift). Dieser resultiert aus der erwähnten Volumenbelastung des rechten Herzens während des Ausdauersports und einer Verkleinerung sowie Funktionseinschränkung des linken Ventrikels durch die eingeschränkte Füllung während der Diastole (La Gerche et al., 2012).

Insgesamt scheint die Aussagekraft der globalen konventionellen Parameter bei der Beurteilung der systolischen LV-Funktion nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen aufgrund einer zu geringen Sensitivität limitiert. Rotationsparameter, die einen unmittelbaren Einblick in die kardiale Mechanik gewähren sowie regionale Parameter sind bei der Beurteilung der Wandbewegungen und belastungsinduzierten Funktionseinschränkungen womöglich überlegen (George et al., 2009, Oxborough et al., 2010). Zudem gibt es Hinweise, dass diastolische Funktionsparameter eine höhere Aussagekraft bei der Beurteilung diskreter Veränderungen der kardialen Funktion haben. Diesbezüglich wird postuliert, dass es eine Kaskade gibt, in der diastolische Funktionseinschränkungen den systolischen vorausgehen. Diastolische Funktionseinschränkungen im Rahmen eines

Marathons stellen daher womöglich die erste Manifestation einer belastungsabhängigen „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) dar (Nesto and Kowalchuk, 1987, Middleton et al., 2006). Bezüglich diastolischer Funktionseinschränkungen ist die Studienlage konsistent (George et al., 2004, Whyte et al., 2005). Allerdings gilt es zu berücksichtigen, dass diese aufgrund ihrer Komplexität mit einzelnen nicht-invasiven Methoden schwer zu diagnostizieren sind (George et al., 2005).

Bei den Rotationsparametern beobachteten wir unmittelbar und 24 Stunden nach dem Marathon einen signifikant erhöhten Twist (V2: $15,36 \pm 4,52$ vs. V3: $17,91 \pm 5,25$; $p < 0,01$) sowie eine signifikant erhöhte Torsion (V2: $1,85 \pm 0,57$ vs. V3: $2,25 \pm 0,79$; $p < 0,001$), die sich beide innerhalb von 72 Stunden normalisierten. Es zeigte sich, dass die Veränderungen insbesondere aus einem Anstieg der Rotation der basalen Segmente resultierten (Peak Values basal V2: $-6,07^\circ \pm 2,13^\circ$ vs. V3: $-7,80^\circ \pm 2,81^\circ$; $p = n. s.$), was Nottin et al. bereits bei einem Ultratriathlon beobachteten (Nottin et al., 2009). Bezüglich der Rotationsparameter liegen bis dato nur fünf Studien vor, sodass noch keine generellen Aussagen getroffen werden können (Drury et al., 2012). Aus den bisherigen Studien geht tendenziell hervor, dass es nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen zu Veränderungen der systolischen und diastolischen linksventrikulären Mechanik kommt (Hanssen et al., 2011, Nottin et al., 2009, Nottin et al., 2012). Es gilt das Potential der Rotationsparameter, die als Abbild der myokardialen Mechanik weitere Erkenntnisse zum Phänomen der „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen liefern könnten, weiter auszuschöpfen, um die bisher inkonsistente Datenlage zu ergänzen. Hierbei sollte insbesondere auch die Frage nach möglichen Einflussfaktoren geklärt werden. Drury et al. schreiben in ihrer Metaanalyse v. a. den Vorlastveränderungen, die beispielsweise aus einem Flüssigkeitsverlust resultieren, eine mögliche Bedeutung zu (Drury et al., 2012).

Der Twist hat eine enorm wichtige Rolle um die kardiale Funktion bei Ausdauerbelastungen zu optimieren. Durch die positive Inotropie bei Belastung kommt es zu einer Verkürzung der diastolischen Füllungszeit, weshalb eine Kompensation notwendig ist, um das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen konstant zu halten. Dies geschieht über einen erhöhten Twist, was zur Speicherung zusätzlicher elastischer Energie während der systolischen Kontraktion führt (Fukuda et al., 2001). Die Freisetzung dieser Energie resultiert in einem schnellen diastolischen Untwisting, welches zu einem intra-ventrikulären Druckgradienten (IVPG) beiträgt und die frühdiastolische Ventrikelfüllung mit einem Blutfluss vom linken Atrium in den linken Ventrikel verbessert (Dong

et al., 2001, Notomi et al., 2006). Durch diesen Mechanismus wird die diastolische Füllung verbessert, ohne dass hierfür erhöhte atriale Drücke notwendig wären (Rademakers et al., 1992). Indem der Untwist eine wichtige Rolle bei der diastolischen Füllung und somit auch Funktion spielt und grundlegend auf dem Twist basiert, stellen die beiden Parameter eine wichtige Verbindung zwischen Systole und Diastole her, ein sog. systolic-diastolic rotational coupling (Notomi et al., 2006). Es scheint als könne die systolische Funktion nicht ohne komplementäre Veränderungen der diastolischen Funktion verändert sein. Es wird deutlich, dass die Rotationsparameter und die kardiale Mechanik bei Belastungen unabdingbar sind, um die kardiale Funktion bei Ausdauerbelastungen zu verstehen (Drury et al., 2012). Folglich sind sie wichtige Parameter für zukünftige Studien. Zudem sind hierbei auch die bisherigen Erkenntnisse zur ventrikulären Interaktion sowie kardialen Fibrosen bei Ausdauerathleten zu berücksichtigen.

6.1.1.2 Regionale systolische Funktion

Unser spezielles Interesse galt zudem der regionalen systolischen LV-Funktion nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen. Hier beobachteten wir, dass der Anstieg der Rotationsparameter Twist und Torsion nach dem Marathon v. a. aus einem Anstieg der Rotation der basalen Segmente (Peak Values basal V2: $-6,07^\circ \pm 2,13^\circ$ vs. V3: $-7,80^\circ \pm 2,81^\circ$; $p = n. s.$) mit einer verkürzten Time to Peak ($T2P_{\text{basal}}$ V2: $345,26 \text{ ms} \pm 68,13 \text{ ms}$ vs. V3: $333,67 \text{ ms} \pm 70,11 \text{ ms}$; $p = n. s.$), d. h. der Zeit von der R-Zacke im EKG bis zum Auftreten des untersuchten Kurvenmaximums, resultierte. Apikal wurde hingegen eine verlängerte Time to Peak ($T2P_{\text{apikal}}$ V2: $331,83 \text{ ms} \pm 62,57 \text{ ms}$ vs. V3: $344,68 \text{ ms} \pm 61,15 \text{ ms}$; $p = n. s.$), bei ebenfalls erhöhten Kurvenmaxima (Peak Values apikal V2: $9,56^\circ \pm 3,50^\circ$ vs. V3: $10,55^\circ \pm 3,68^\circ$; $p = n. s.$), beobachtet.

Auf Segmentebene zeigte sich ein heterogenes Bild der Veränderungen mit einer verminderten Strain (3D-Peak Strain Values), d. h. Myokardverformung, im septalen und posteroseptalen Bereich unmittelbar im Anschluss an den Marathon. Die lateralen und anterioren Segmente (Segmente 2, 3, 4, 9 und 14) waren hingegen weitestgehend konstant. Unsere Beobachtungen bestätigen vorangegangene Studien, in denen bereits über heterogene segmentale Veränderungen nach Ausdauerbelastungen mit einer reduzierten systolischen LV-Funktion im Bereich des Septums berichtet wurde (Douglas et al., 1990b, George et al., 2009, Rifai et al., 1999, Osbakken and Locko, 1984). Im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien mit z. T. sehr kleinen Kohorten (Douglas et al., 1990b, George et al., 2009, Rifai et al., 1999), lediglich vereinzelt Fällen heterogener segmentaler Veränderungen (George et al., 2009) sowie älteren Echokardiographiever-

fahren mit diversen Limitationen (Douglas et al., 1990b, Rifai et al., 1999), haben wir eine umfassende Evaluation der segmentalen LV-Funktion mittels 3D-STE vorgenommen.

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel ausführlich erläutert wurde, werden in der Literatur zahlreiche mögliche Ursachen und Mechanismen für linksventrikuläre Funktionseinschränkungen diskutiert, für die es bis dato nur begrenzte Evidenz gibt (Oxborough et al., 2010). In zukünftigen Studien gilt es daher explizit der Fragestellung nachzugehen, wie es zu den heterogenen Veränderungen in den einzelnen Segmenten des linken Ventrikels kommen kann.

6.1.2 Diastolische linksventrikuläre Funktion

Mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie wurde im Rahmen der BeMAGIC Studie eine diastolische Funktionseinschränkung mit einer reduzierten E/A-Ratio (V2: $1,60 \pm 0,49$ vs. V3: $1,08 \pm 0,27$; $p < 0,001$) und einer verlängerten Dezelerationszeit (V2: $0,16 \text{ ms} \pm 0,05 \text{ ms}$ vs. V3: $0,19 \text{ ms} \pm 0,05 \text{ ms}$; ; $p < 0,01$) nach dem Marathon beobachtet. Zudem war der E/E'-Quotient, also die passive frühe Flussgeschwindigkeit dividiert durch die frühe Gewebesgeschwindigkeit, reduziert (V2: $6,81 \pm 1,68$ vs. V3: $6,71 \pm 1,18$; $p = \text{n. s.}$).

Im Gegensatz zur systolischen Funktion ist die Datenlage bei der diastolischen LV-Funktion nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen konsistent (George et al., 2005, George et al., 2009, Hart et al., 2007, La Gerche et al., 2008, Middleton et al., 2006, Neilan et al., 2006a, Whyte et al., 2005). Verschiedene Autoren postulieren, dass es in Abhängigkeit von der Belastungsdauer zu kardialen Funktionseinschränkungen kommt (Middleton et al., 2006, Nottin et al., 2012) und es eine Kaskade gibt, in der diastolische vor systolischen Funktionseinschränkungen auftreten (Middleton et al., 2006, Nesto and Kowalchuk, 1987). Die Evaluation der diastolischen Funktion ist somit ein interessanter Ansatz, um bereits diskrete kardiale Funktionseinschränkungen bei Ausdauerbelastungen, die sonst unentdeckt blieben, feststellen zu können.

Als mögliche Mechanismen der diastolischen Dysfunktion bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen werden Relaxationsstörungen des linken Ventrikels diskutiert (George et al., 2005, Khouri et al., 2004). Diese führen zu einem erhöhten Druck im linken Ventrikel und somit zu einer reduzierten frühen diastolischen Füllung. Die Ursachen für die Relaxationsstörungen konnten bisher nicht abschließend geklärt werden. Womöglich ist eine veränderte passive Compliance des linken Ventrikels (George et al., 2005), eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration infolge eines Energiemangels (Kass et al.,

2004, Dawson et al., 2003) oder eine ventrikuläre Interaktion, bei der rechtsventrikuläre Funktionseinschränkungen einen Einfluss auf die gesamte Herzaktion haben (La Gerche et al., 2012), hierfür verantwortlich.

6.2 Auswirkungen des Marathons auf die mechanische linksventrikuläre Dyssynchronität

Unmittelbar nach dem Marathon zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Systolic Dyssynchrony Index I (V2: 5,67 % ± 1,82 % vs. V3: 7,34 % ± 1,54 %; $p < 0,001$) sowie ein Anstieg des Systolic Dyssynchrony Index II (V2: 5,21 % ± 4,20 % vs. V3: 6,99 % ± 5,03 %; $p = n. s.$). Der SDI I war nach 72 Stunden weiterhin signifikant erhöht (V2: 5,67 % ± 1,82 % vs. V5: 5,04 ± 1,30 %; $p < 0,01$). Die erhöhte Dyssynchrony ist mit einem Anstieg inflammatorischer und kardialer Biomarker, wie hs-CRP, IL-6 und NT-proBNP, assoziiert.

Bei einem Großteil der Herzinsuffizienzpatienten kommt es durch eine verzögerte myokardiale Erregung und Kontraktion zu einer kardialen Dyssynchronität (Cleland et al., 2005). Die intraventrikuläre Dyssynchronität wird aktuell primär anhand der QRS-Dauer beurteilt (Bader et al., 2004). Die QRS-Dauer ist allerdings nur ein indirektes Korrelat der Dyssynchronität, wohingegen die mechanische Dyssynchronität das tatsächliche Substrat der verminderten ventrikulären Funktion darstellt (Cho et al., 2005, Kass, 2003). Letztlich ist der Zusammenhang zwischen der ventrikulären Erregungsausbreitung und der mechanischen Antwort noch unzureichend verstanden (Cho et al., 2005). Neueste Erkenntnisse zeigen, dass die mechanische Dyssynchronität unabhängig von der elektrischen Dyssynchronität die ventrikuläre Funktion beeinflusst, was u. a. auf eine unkoordinierte Kontraktion zurückzuführen ist (Bader et al., 2004, Kass, 2003). Es wird postuliert, dass die mechanische Dyssynchronität mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Bader et al., 2004) und einen unabhängigen Prädiktor für schwere kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (Cho et al., 2005).

Zu der Frage, ob es bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen zu einer Zunahme der intraventrikulären Dyssynchronität kommt, liegen bis dato nur wenige Daten vor (Bernheim et al., 2008, Chan-Dewar et al., 2010b, Kang et al., 2008b, Sahlen et al., 2010). Die vorliegende Studie ist unseres Wissens die erste, die mittels 3D-STE die mechanische LV-Dyssynchronität nach einem Marathon untersucht und eine Zunahme des Systolic Dyssynchrony Index (SDI) zeigt. Der SDI bildet alle 16 Segmente des linken Ventrikels in einem globalen Parameter ab, was den Einfluss regionaler Irregulari-

täten, wie Narben oder Ischämien, minimiert (Kapetanakis et al., 2005). Unsere Beobachtungen erweitern die Daten von Sahlen et al. aus Gewebedoppler-Untersuchungen, die bereits über eine Zunahme der mechanischen Dyssynchronität bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen berichteten (Sahlen et al., 2010).

Es werden verschiedene Mechanismen für die erhöhte mechanische Dyssynchronität bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen diskutiert. Sahlen et al. haben einen Zusammenhang zwischen erhöhter mechanischer Dyssynchronität und erhöhtem Troponin T bei Ausdauerbelastungen gesehen. Die Autoren postulieren, dass der Anstieg der Troponine eine direkte Konsequenz der erhöhten mechanischen Dyssynchronität ist (Sahlen et al., 2010). Diese Korrelation wurde in der vorliegenden Studie nicht festgestellt. Im Rahmen der Be-MaGIC Studie wurde bereits die Kinetik von Troponin T und verschiedenen Entzündungsmarkern nach einem Marathon untersucht. Diese deutet darauf hin, dass es sich bei der Troponinerhöhung eher um eine physiologische Adaptation anstatt um einen irreversiblen Zelluntergang handelt (Scherr et al., 2011). Die aktuelle Beobachtung erhöhter NT-proBNP Werte sowie der Zusammenhang mit der erhöhten Dyssynchronität unterstützt diese Hypothese. Durch den erhöhten venösen Rückstrom und den vermehrten kardialen Stress bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen kommt es zu einer Volumen- und/oder Druckbelastung des Herzens. Folglich wird das BNP-Gen in den Kardiomyozyten aktiviert, ähnlich wie bei einer Herzinsuffizienz (Kim and Januzzi, 2011). Aufgrund der aktuell uneinheitlichen Datenlage sollte die Rolle einer myokardialen Ischämie in zukünftigen Studien weiter untersucht werden (Siegel et al., 1995).

Die Inflammation scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. Scherr et al. haben eine Erhöhung der Entzündungsparameter IL-6, TNF- α und hs-CRP nach einem Marathon beobachtet (Scherr et al., 2011). In der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang von hs-CRP mit der erhöhten Dyssynchronität gezeigt werden, sodass eine Inflammation als möglicher pathophysiologischer Mechanismus berücksichtigt werden sollte. Zudem scheint es auch eine genetische Komponente zu geben. Sahlen et al. haben beschrieben, dass die mechanische Dyssynchronität nach einem Marathon in Abhängigkeit von der Anzahl der Kopien des D-Allels des ACE Gens zunimmt. Jede zusätzliche Kopie des D-Allels führt zu einer erhöhten Aktivität des Angiotensin converting enzymes und somit zu einer vermehrten Produktion von Angiotensin II, einem Schlüsselenzym des Renin-Angiotensin-Systems (Sahlen et al., 2010). Dies ergänzt die Beobachtungen von Ashley et al., die bereits eine Abhängigkeit der systolischen Funktion bei Ausdauerbelastungen von der genetischen Ausstattung beschrieben (Ashley et al., 2006).

Bei der Diskussion möglicher Mechanismen ist zu berücksichtigen, dass das Herz jedoch auch in Ruhe nicht perfekt synchron ist (Chung et al., 2008). Eine erhöhte mechanische Dyssynchronität wird, unabhängig von intraventrikulären Erregungsleitungsstörungen, bei einer Vielzahl kardialer Erkrankungen beobachtet (Yu et al., 2003), sodass die vorliegenden Ergebnisse nicht zwangsläufig Veränderungen der Erregungsleitung oder der Depolarisation geschuldet sind. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass in den vorliegenden Studien zu elektrophysiologischen Veränderungen bei Ausdauerbelastungen bei rund 62 % der Läufer Auffälligkeiten (Minns et al., 2011), insbesondere während der Repolarisation gefunden wurden (Sahlen et al., 2009, Scherr et al., 2012b). In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der mechanischen Dyssynchronität und der QTc-Zeit.

Ausdauerbelastungen stellen ein erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien und den plötzlichen Herztod dar (Korantzopoulos et al., 2011, Kors et al., 2008, Panikkath et al., 2011, Takenaka et al., 2003). Der plötzliche Herztod bei Ausdauerbelastungen ist allerdings bis dato nicht im Detail geklärt. Das erhöhte Risiko der Ausdauerathleten hierfür wird oftmals mit Effekten des sympathischen Nervensystems und einer daraus resultierenden Prädisposition für Arrhythmien erklärt (Albert et al., 2000, Mittleman et al., 1993, Peronnet et al., 1981). Zudem gibt es weitere Erklärungsansätze, dass erschöpfende Ausdauerbelastungen zu persistierenden Veränderungen des Herzens, wie z. B. kardialen Fibrosen, führen (La Gerche et al., 2008, Neilan et al., 2006c), welche Arrhythmien begünstigen (Ector et al., 2007, Heidbuchel et al., 2003). Diesbezüglich wird u. a. eine chronische Volumenbelastung des rechten Ventrikels diskutiert, welche zu Gefügestörungen der Kardiomyozyten sowie einer erweiterten interstitiellen Matrix führen könnte (Blyth et al., 2005, McCann et al., 2007). Womöglich ist die erhöhte mechanische Dyssynchronität nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (Cho et al., 2005), ursächlich für die erhöhte Vulnerabilität bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen und das erhöhte Risiko eines plötzlichen Herztodes (Albert et al., 2000, Kim et al., 2012). Diesbezüglich gilt es den beobachteten Zusammenhang mit der QTc-Zeit weiter zu untersuchen. Eine Verlängerung der QTc-Zeit stellt bekanntlich eine Prädisposition für Torsade-de-pointes Tachykardien dar und geht mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einher (Zipes et al., 2006).

Neben Veränderungen der Erregungsleitung gilt es auch die von Chan-Dewar beschriebene Verbindung von Depolarisation und Kontraktion, sog. depolarization-contraction coupling, zu berücksichtigen (Chan-Dewar et al., 2010b, Sahlen et al., 2010). Diese

könnte die heterogene regionale Deformierung erklären. In dieser Studie zeigte sich eine erhöhte Strain im Bereich der septalen und posteroseptalen Myokardsegmente des linken Ventrikels unmittelbar nach dem Marathon.

Die mechanische Dyssynchronität scheint weitestgehend unabhängig von Veränderungen der Vorlast und der Herzfrequenz zu sein (Sahlen et al., 2010), sodass es sich bei den kardialen Veränderungen bei Ausdauerbelastungen um tatsächliche intrinsische Funktionsstörungen handelt. Dies unterstreicht das Potential der mechanischen Dyssynchronität beim Phänomen der belastungsinduzierten „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010, Sahlen et al., 2010). Die Bedeutung der veränderten Repolarisation und der erhöhten mechanischen Dyssynchronität nach Ausdauerbelastungen ist in weiteren Studien zu evaluieren. Hier gilt es auch zu berücksichtigen, dass bei unerfahrenen Läufern nach Ausdauerbelastungen eine höhere mechanische Dyssynchronität festgestellt wurde als bei wettkampferfahreneren Athleten (Sahlen et al., 2010).

7 Zusammenfassung

Moderate sportliche Belastung hat zahlreiche positive Effekte auf die Gesundheit (Morris, 1994, Paffenbarger et al., 1986, Pekkanen et al., 1987), ist mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden (Paffenbarger et al., 1986 und stellt einen protektiven Faktor bei zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen dar (Kelley et al., 2001, Lee and Paffenbarger, 2001, Praet and van Loon, 2009, Wendel-Vos et al., 2004). Im Gegensatz dazu bestehen bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen zahlreiche Bedenken hinsichtlich des Gesundheitsrisikos dieser sportlichen Aktivitäten (Shiroma and Lee, 2010, Thompson et al., 2007). Diverse Studien haben den Nachweis transienter struktureller (La Gerche et al., 2008, Neilan et al., 2006a, Scherr et al., 2011) und funktioneller (Mousavi et al., 2009, Neilan et al., 2006a) myokardialer Veränderungen erbracht. Die Mechanismen dieser sog. „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) sind bis dato allerdings nicht im Detail geklärt.

Die vorliegende Studie ist unseres Wissens die erste, die mittels 3D-STE eine Zunahme der mechanischen Dyssynchronität nach einem Marathon nachweist. Zudem konnte ein Zusammenhang der Dyssynchronität mit kardialen und inflammatorischen Biomarkern sowie Parametern der Erregungsausbreitung und –rückbildung beobachtet werden. Diese Studie ergänzt damit die wachsende Zahl von Hinweisen, dass es sich bei der „Cardiac fatigue“ (Oxborough et al., 2010) phänomenologisch um eine milde Form der Herzinsuffizienz handelt. Die bisherigen Erkenntnisse suggerieren, dass es sich eher um eine physiologische Adaptation anstatt einen irreversiblen Zelluntergang handelt. Dennoch darf die erhöhte Vulnerabilität des Herzens bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod nicht verkannt werden (Albert et al., 2000, Kim et al., 2012). In der vorliegenden Studie zeigt sich kein Zusammenhang von kardialen Funktionseinschränkungen und dem Trainingszustand der Athleten. Dennoch schließen wir uns den Empfehlungen weiterer Autoren an und glauben, dass kardiovaskulären Ereignissen durch einen optimalen Trainingszustand vorgebeugt werden kann (Albert et al., 2000, La Gerche et al., 2012, Sahlen et al., 2010). Sicherlich ist dies vor dem Hintergrund inter-individueller Unterschiede und einer Abhängigkeit von der genetischen Ausstattung (Ashley et al., 2006, Sahlen et al., 2010) zu sehen.

8 Literaturverzeichnis

- A'ROCH, R., GUSTAFSSON, U., POELAERT, J., JOHANSSON, G. & HANEY, M. 2012. Left ventricular twist is load-dependent as shown in a large animal model with controlled cardiac load. *Cardiovasc Ultrasound*, 10, 26.
- AELEN, F. W., ARTS, T., SANDERS, D. G., THELISSSEN, G. R., MUIJTJENS, A. M., PRINZEN, F. W. & RENEMAN, R. S. 1997. Relation between torsion and cross-sectional area change in the human left ventricle. *J Biomech*, 30, 207-12.
- AINSWORTH, B. E., HASKELL, W. L., WHITT, M. C., IRWIN, M. L., SWARTZ, A. M., STRATH, S. J., O'BRIEN, W. L., BASSETT, D. R., JR., SCHMITZ, K. H., EMPLAINCOURT, P. O., JACOBS, D. R., JR. & LEON, A. S. 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32, S498-504.
- AL-NAAMI, G. H. 2010. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Eur J Echocardiogr*, 11, 853-62.
- ALBERT, C. M., MITTLEMAN, M. A., CHAE, C. U., LEE, I. M., HENNEKENS, C. H. & MANSON, J. E. 2000. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med*, 343, 1355-61.
- AMUNDSEN, B. H., HELLE-VALLE, T., EDVARDBSEN, T., TORP, H., CROSBY, J., LYSEGGEN, E., STOYLEN, A., IHLEN, H., LIMA, J. A., SMISETH, O. A. & SLORDAHL, S. A. 2006. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 47, 789-93.
- 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. 2006. Angiotensin-converting enzyme genotype predicts cardiac and autonomic responses to prolonged exercise. *J Am Coll Cardiol*, 48, 523-31.
- AURIGEMMA, G. P. & GAASCH, W. H. 2004. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*, 351, 1097-105.
- BADER, H., GARRIGUE, S., LAFITTE, S., REUTER, S., JAIS, P., HAISSAGUERRE, M., BONNET, J., CLEMENTY, J. & ROUDAUT, R. 2004. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 43, 248-56.
- BELLENGER, N. G., BURGESS, M. I., RAY, S. G., LAHIRI, A., COATS, A. J., CLELAND, J. G. & PENNELL, D. J. 2000. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*, 21, 1387-96.
- BENITO, B., GAY-JORDI, G., SERRANO-MOLLAR, A., GUASCH, E., SHI, Y., TARDIF, J. C., BRUGADA, J., NATTEL, S. & MONT, L. 2011. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*, 123, 13-22.
- BERNHEIM, A. M., NAKAJIMA, Y. & PELLIKKA, P. A. 2008. Left ventricular dyssynchrony in patients with normal ventricular systolic function referred for exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 1145-9.
- BHATIA, R. S., TU, J. V., LEE, D. S., AUSTIN, P. C., FANG, J., HAOUZI, A., GONG, Y. & LIU, P. P. 2006. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 355, 260-9.
- BLEEKER, G. B., STEENDIJK, P., HOLMAN, E. R., YU, C. M., BREITHARDT, O. A., KAANDORP, T. A., SCHALIJ, M. J., VAN DER WALL, E. E., NIHOYANNOPOULOS, P. & BAX, J. J. 2006. Assessing right ventricular

- function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart*, 92 Suppl 1, i19-26.
- BLYTH, K. G., GROENNING, B. A., MARTIN, T. N., FOSTER, J. E., MARK, P. B., DARGIE, H. J. & PEACOCK, A. J. 2005. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 26, 1993-9.
- BREUCKMANN, F., MOHLENKAMP, S., NASSENSTEIN, K., LEHMANN, N., LADD, S., SCHMERMUND, A., SIEVERS, B., SCHLOSSER, T., JOCKEL, K. H., HEUSCH, G., ERBEL, R. & BARKHAUSEN, J. 2009. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*, 251, 50-7.
- BUCHALTER, M. B., WEISS, J. L., ROGERS, W. J., ZERHOUNI, E. A., WEISFELDT, M. L., BEYAR, R. & SHAPIRO, E. P. 1990. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation*, 81, 1236-44.
- BURNS, A. T., LA GERCHE, A., D'HOOGHE, J., MACISAAC, A. I. & PRIOR, D. L. 2010a. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr*, 11, 283-9.
- BURNS, A. T., LA GERCHE, A., PRIOR, D. L. & MACISAAC, A. I. 2010b. Left ventricular torsion parameters are affected by acute changes in load. *Echocardiography*, 27, 407-14.
- CAZEAU, S., LECLERCQ, C., LAVERGNE, T., WALKER, S., VARMA, C., LINDE, C., GARRIGUE, S., KAPPENBERGER, L., HAYWOOD, G. A., SANTINI, M., BAILLEUL, C. & DAUBERT, J. C. 2001. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344, 873-80.
- CHACKO, K. A. 1995. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*, 92, 2003-5.
- CHAN-DEWAR, F., OXBOROUGH, D., SHAVE, R., GREGSON, W., WHYTE, G. & GEORGE, K. 2010a. Left ventricular myocardial strain and strain rates in sub-endocardial and sub-epicardial layers before and after a marathon. *Eur J Appl Physiol*, 109, 1191-6.
- CHAN-DEWAR, F., OXBOROUGH, D., SHAVE, R., GREGSON, W., WHYTE, G., NOAKES, T. & GEORGE, K. 2010b. Evidence of increased electro-mechanical delay in the left and right ventricle after prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol*, 108, 581-7.
- CHEITLIN, M. D., ARMSTRONG, W. F., AURIGEMMA, G. P., BELLER, G. A., BIERMAN, F. Z., DAVIS, J. L., DOUGLAS, P. S., FAXON, D. P., GILLAM, L. D., KIMBALL, T. R., KUSSMAUL, W. G., PEARLMAN, A. S., PHILBRICK, J. T., RAKOWSKI, H. & THYS, D. M. 2003. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol*, 42, 954-70.
- CHEN, Y., SERFASS, R. C., MACKKEY-BOJACK, S. M., KELLY, K. L., TITUS, J. L. & APPLE, F. S. 2000. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 88, 1749-55.

- CHIUVE, S. E., KORNGOLD, E. C., JANUZZI, J. L., JR., GANTZER, M. L. & ALBERT, C. M. 2011. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr*, 93, 253-60.
- CHO, G. Y., SONG, J. K., PARK, W. J., HAN, S. W., CHOI, S. H., DOO, Y. C., OH, D. J. & LEE, Y. 2005. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol*, 46, 2237-43.
- CHOI, J. O., CHO, S. W., SONG, Y. B., CHO, S. J., SONG, B. G., LEE, S. C. & PARK, S. W. 2009. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*, 10, 695-701.
- CHUNG, R., SUTTON, R. & HENEIN, M. Y. 2008. Beyond dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Heart*, 94, 991-4.
- CLELAND, J. G., DAUBERT, J. C., ERDMANN, E., FREEMANTLE, N., GRAS, D., KAPPENBERGER, L. & TAVAZZI, L. 2005. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352, 1539-49.
- CORRADO, D., BASSO, C., PAVEI, A., MICIELI, P., SCHIAVON, M. & THIENE, G. 2006. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*, 296, 1593-601.
- CORRADO, D., BASSO, C., RIZZOLI, G., SCHIAVON, M. & THIENE, G. 2003. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*, 42, 1959-63.
- 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., HEIDBUCHER, H., HOFFMANN, E., FAGARD, R., PRIORI, S. G., BASSO, C., ARBUSTINI, E., BLOMSTROM-LUNDQVIST, C., MCKENNA, W. J. & THIENE, G. 2005. 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, 516-24.
- CORRADO, D., SCHMIED, C., BASSO, C., BORJESSON, M., SCHIAVON, M., PELLICCIA, A., VANHEES, L. & THIENE, G. 2011. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J*, 32, 934-44.
- D'HOOGHE, J., HEIMDAL, A., JAMAL, F., KUKULSKI, T., BIJNENS, B., RADEMAKERS, F., HATLE, L., SUETENS, P. & SUTHERLAND, G. R. 2000. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*, 1, 154-70.
- DANDEL, M. & HETZER, R. 2009. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*, 132, 11-24.
- DANDEL, M., LEHMKUHL, H., KNOSALLA, C., SURAMELASHVILI, N. & HETZER, R. 2009. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*, 5, 133-48.
- DANDONA, P., ALJADA, A. & BANDYOPADHYAY, A. 2004. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*, 25, 4-7.

- DANIELS, L. B. & MAISEL, A. S. 2007. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2357-68.
- DAWSON, E., GEORGE, K., SHAVE, R., WHYTE, G. & BALL, D. 2003. Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? *Sports Med*, 33, 365-80.
- DAWSON, E. A., SHAVE, R., WHYTE, G., BALL, D., SELMER, C., JANS, O., SECHER, N. H. & GEORGE, K. P. 2007. Preload maintenance and the left ventricular response to prolonged exercise in men. *Exp Physiol*, 92, 383-90.
- DICKSTEIN, K., COHEN-SOLAL, A., FILIPPATOS, G., MCMURRAY, J. J., PONIKOWSKI, P., POOLE-WILSON, P. A., STROMBERG, A., VAN VELDHUISEN, D. J., ATAR, D., HOES, A. W., KEREN, A., MEBAZAA, A., NIEMINEN, M., PRIORI, S. G. & SWEDBERG, K. 2008. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 29, 2388-442.
- DILL, D. B. & COSTILL, D. L. 1974. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*, 37, 247-8.
- DONG, S. J., HEES, P. S., SIU, C. O., WEISS, J. L. & SHAPIRO, E. P. 2001. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281, H2002-9.
- DOUGLAS, P. S., O'TOOLE, M. L., HILLER, W. D. & REICHEK, N. 1990a. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol*, 15, 64-9.
- DOUGLAS, P. S., O'TOOLE, M. L. & WOOLARD, J. 1990b. Regional wall motion abnormalities after prolonged exercise in the normal left ventricle. *Circulation*, 82, 2108-14.
- DRURY, C. T., BREDIN, S. S., PHILLIPS, A. A. & WARBURTON, D. E. 2012. Left ventricular twisting mechanics and exercise in healthy individuals: a systematic review. *Open Access J Sports Med*, 3, 89-106.
- ECTOR, J., GANAME, J., VAN DER MERWE, N., ADRIAENSSENS, B., PISON, L., WILLEMS, R., GEWILLIG, M. & HEIDBUHEL, H. 2007. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J*, 28, 345-53.
- EKBLOM, B., EKBLOM, O. & MALM, C. 2006. Infectious episodes before and after a marathon race. *Scand J Med Sci Sports*, 16, 287-93.
- EMPANA, J. P., JOUVEN, X., CANOUI-POITRINE, F., LUC, G., TAFFLET, M., HAAS, B., ARVEILER, D., FERRIERES, J., RUIDAVETS, J. B., MONTAYE, M., YARNELL, J., MORANGE, P., KEE, F., EVANS, A., AMOUYEL, P. & DUCIMETIERE, P. 2010. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 2047-52.
- EWERT, G. D. 2007. Marathon race medical administration. *Sports Med*, 37, 428-30.
- FEBBRAIO, M. A. & PEDERSEN, B. K. 2005. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev*, 33, 114-9.
- FISET, C., KARGACIN, M. E., KONDO, C. S., LESTER, W. M. & DUFF, H. J. 1996. Hypomagnesemia: characterization of a model of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 27, 1771-6.
- FUKUDA, N., SASAKI, D., ISHIWATA, S. & KURIHARA, S. 2001. Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle: role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart. *Circulation*, 104, 1639-45.

- GEORGE, K., OXBOROUGH, D., FORSTER, J., WHYTE, G., SHAVE, R., DAWSON, E., STEPHENSON, C., DUGDILL, L., EDWARDS, B. & GAZE, D. 2005. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol*, 569, 305-13.
- GEORGE, K., SHAVE, R., OXBOROUGH, D., CABLE, T., DAWSON, E., ARTIS, N., GAZE, D., HEW-BUTLER, T., SHARWOOD, K. & NOAKES, T. 2009. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr*, 10, 238-43.
- GEORGE, K., WHYTE, G., STEPHENSON, C., SHAVE, R., DAWSON, E., EDWARDS, B., GAZE, D. & COLLINSON, P. 2004. Postexercise left ventricular function and cTnT in recreational marathon runners. *Med Sci Sports Exerc*, 36, 1709-15.
- GIBBONS KROEKER, C. A., TYBERG, J. V. & BEYAR, R. 1995. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. An experimental study in anesthetized dogs. *Circulation*, 92, 130-41.
- GOTTE, M. J., GERMANS, T., RUSSEL, I. K., ZWANENBURG, J. J., MARCUS, J. T., VAN ROSSUM, A. C. & VAN VELDHUISEN, D. J. 2006. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2002-11.
- GROTHUES, F., SMITH, G. C., MOON, J. C., BELLENGER, N. G., COLLINS, P., KLEIN, H. U. & PENNELL, D. J. 2002. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 90, 29-34.
- GUNNES, S., STORAA, C., LIND, B., NOWAK, J. & BRODIN, L. A. 2004. Analysis of the effect of temporal filtering in myocardial tissue velocity imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 17, 1138-45.
- HANSEN, H., KEITHAHN, A., HERTEL, G., DREXEL, V., STERN, H., SCHUSTER, T., LORANG, D., BEER, A. J., SCHMIDT-TRUCKSASS, A., NICKEL, T., WEIS, M., BOTNAR, R., SCHWAIGER, M. & HALLE, M. 2011. Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running. *Clin Sci (Lond)*, 120, 143-52.
- HART, E., DAWSON, E., RASMUSSEN, P., GEORGE, K., SECHER, N. H., WHYTE, G. & SHAVE, R. 2006. Beta-adrenergic receptor desensitization in man: insight into post-exercise attenuation of cardiac function. *J Physiol*, 577, 717-25.
- HART, E., SHAVE, R., MIDDLETON, N., GEORGE, K., WHYTE, G. & OXBOROUGH, D. 2007. Effect of preload augmentation on pulsed wave and tissue Doppler echocardiographic indices of diastolic function after a marathon. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 1393-9.
- HASKELL, W. L., LEE, I. M., PATE, R. R., POWELL, K. E., BLAIR, S. N., FRANKLIN, B. A., MACERA, C. A., HEATH, G. W., THOMPSON, P. D. & BAUMAN, A. 2007. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116, 1081-93.
- HEIDBUCHEL, H., HOOGSTEEN, J., FAGARD, R., VANHEES, L., ECTOR, H., WILLEMS, R. & VAN LIERDE, J. 2003. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J*, 24, 1473-80.

- HEINONEN, M. 2007. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics--a Finnish perspective. *Mol Nutr Food Res*, 51, 684-91.
- HICKMAN, P. E., POTTER, J. M., ARONEY, C., KOERBIN, G., SOUTHCOTT, E., WU, A. H. & ROBERTS, M. S. 2010. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, 411, 318-23.
- HIGASHI, Y., SASAKI, S., KURISU, S., YOSHIMIZU, A., SASAKI, N., MATSUURA, H., KAJIYAMA, G. & OSHIMA, T. 1999. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*, 100, 1194-202.
- HOFFMANN, R. 2006. Tissue Doppler and innovative myocardial-deformation imaging techniques for assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol*, 21, 438-42.
- HOLLIFIELD, J. W. 1989. Electrolyte disarray and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 63, 21B-26B.
- HOLT, E. M., STEFFEN, L. M., MORAN, A., BASU, S., STEINBERGER, J., ROSS, J. A., HONG, C. P. & SINAICO, A. R. 2009. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc*, 109, 414-21.
- HOPPE, U. C. & ERDMANN, E. 2001. [Guidelines for the treatment of chronic heart failure. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research, compiled on behalf of the Commission of Clinical Cardiology in cooperation with Pharmaceutical Commission of the German Physicians' Association]. *Z Kardiol*, 90, 218-37.
- HULL, S. S., JR., VANOLI, E., ADAMSON, P. B., VERRIER, R. L., FOREMAN, R. D. & SCHWARTZ, P. J. 1994. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation*, 89, 548-52.
- HUNT, S. A., ABRAHAM, W. T., CHIN, M. H., FELDMAN, A. M., FRANCIS, G. S., GANIATS, T. G., JESSUP, M., KONSTAM, M. A., MANCINI, D. M., MICHL, K., OATES, J. A., RAHKO, P. S., SILVER, M. A., STEVENSON, L. W., YANCY, C. W., ANTMAN, E. M., SMITH, S. C., JR., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., FAXON, D. P., FUSTER, V., HALPERIN, J. L., HIRATZKA, L. F., JACOBS, A. K., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2005. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 112, e154-235.
- ISSAC, T. T., DOKAINISH, H. & LAKKIS, N. M. 2007. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2021-8.
- KALLIOKOSKI, K. K., LAAKSONEN, M. S., LUOTOLAHTI, M., LAINE, H., TAKALA, T. O., NUUTILA, P. & KNUUTI, J. 2004. Myocardial perfusion after marathon running. *Scand J Med Sci Sports*, 14, 208-14.
- KANG, S. J., LIM, H. S., CHOI, B. J., CHOI, S. Y., HWANG, G. S., YOON, M. H., TAHK, S. J. & SHIN, J. H. 2008a. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 907-11.

- KANG, S. J., LIM, H. S., CHOI, B. J., CHOI, S. Y., YOON, M. H., HWANG, G. S., SHIN, J. H. & TAHK, S. J. 2008b. The impact of exercise-induced changes in intraventricular dyssynchrony on functional improvement in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 948-53.
- KAPETANAKIS, S., KEARNEY, M. T., SIVA, A., GALL, N., COOKLIN, M. & MONAGHAN, M. J. 2005. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*, 112, 992-1000.
- KASIKCIOGLU, E. 2011. The incognita of the known: the athlete's heart syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*, 11, 351-9.
- KASS, D. A. 2003. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev Cardiovasc Med*, 4 Suppl 2, S3-S13.
- KASS, D. A. 2008. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol*, 51, 12-7.
- KASS, D. A., BRONZWAER, J. G. & PAULUS, W. J. 2004. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*, 94, 1533-42.
- KEENAN, N. G. & PENNELL, D. J. 2007. CMR of ventricular function. *Echocardiography*, 24, 185-93.
- KELLEY, G. A., KELLEY, K. A. & TRAN, Z. V. 2001. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol*, 4, 73-80.
- KHOURI, S. J., MALY, G. T., SUH, D. D. & WALSH, T. E. 2004. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17, 290-7.
- KIM, H. N. & JANUZZI, J. L., JR. 2011. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 123, 2015-9.
- KIM, J. H., MALHOTRA, R., CHIAMPAS, G., D'HEMECOURT, P., TROYANOS, C., CIANCA, J., SMITH, R. N., WANG, T. J., ROBERTS, W. O., THOMPSON, P. D. & BAGGISH, A. L. 2012. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med*, 366, 130-40.
- KONIG, D., SCHUMACHER, Y. O., HEINRICH, L., SCHMID, A., BERG, A. & DICKHUTH, H. H. 2003. Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. *Med Sci Sports Exerc*, 35, 1679-83.
- KORANTZOPOULOS, P., LETSAS, K. P., CHRISTOGIANNIS, Z., KALANTZI, K., MASSIS, I., MILIONIS, H. J., PAPPAS, C. & GOUDEVENOS, J. A. 2011. Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 107, 37-40.
- KORS, J. A., RITSEMA VAN ECK, H. J. & VAN HERPEN, G. 2008. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*, 41, 575-80.
- KOWALSKI, M., KUKULSKI, T., JAMAL, F., D'HOOGHE, J., WEIDEMANN, F., RADEMAKERS, F., BIJNENS, B., HATLE, L. & SUTHERLAND, G. R. 2001. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*, 27, 1087-97.
- KUNERT, M. 2006. Praktische Echokardiographie.
- KUO, S. M. 1997. Dietary flavonoid and cancer prevention: evidence and potential mechanism. *Crit Rev Oncog*, 8, 47-69.
- LA GERCHE, A., BURNS, A. T., MOONEY, D. J., INDER, W. J., TAYLOR, A. J., BOGAERT, J., MACISAAC, A. I., HEIDBUCHEL, H. & PRIOR, D. L. 2012. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*, 33, 998-1006.

- LA GERCHE, A., CONNELLY, K. A., MOONEY, D. J., MACISAAC, A. I. & PRIOR, D. L. 2008. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart*, 94, 860-6.
- LA GERCHE, A., PRIOR, D. L. & HEIDBUCHHEL, H. 2011. Strenuous endurance exercise: is more better for everyone? Our genes won't tell us. *Br J Sports Med*, 45, 162-4.
- LAMONTE, M. J., BLAIR, S. N. & CHURCH, T. S. 2005. Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol*, 99, 1205-13.
- LANG, R. M., BIERIG, M., DEVEREUX, R. B., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., PELLIKKA, P. A., PICARD, M. H., ROMAN, M. J., SEWARD, J., SHANEWISE, J., SOLOMON, S., SPENCER, K. T., ST JOHN SUTTON, M. & STEWART, W. 2006. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 7, 79-108.
- LEE, D. C., PATE, R. R., LAVIE, C. J., SUI, X., CHURCH, T. S. & BLAIR, S. N. 2014. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*, 64, 472-81.
- LEE, I. M. & PAFFENBARGER, R. S., JR. 2001. Preventing coronary heart disease: the role of physical activity. *Phys Sportsmed*, 29, 37-52.
- LESTER, S. J., TAJIK, A. J., NISHIMURA, R. A., OH, J. K., KHANDHERIA, B. K. & SEWARD, J. B. 2008. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*, 51, 679-89.
- LIBBY, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868-74.
- LILA, M. A. 2007. From beans to berries and beyond: teamwork between plant chemicals for protection of optimal human health. *Ann N Y Acad Sci*, 1114, 372-80.
- MAIR, J. 1997. Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta*, 257, 99-115.
- MANACH, C., WILLIAMSON, G., MORAND, C., SCALBERT, A. & REMESY, C. 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*, 81, 230S-242S.
- MARON, B. J. 2003. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*, 349, 1064-75.
- MARON, B. J., DOERER, J. J., HAAS, T. S., TIERNEY, D. M. & MUELLER, F. O. 2009. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119, 1085-92.
- MARON, B. J. & PELLICCIA, A. 2006. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, 114, 1633-44.
- MARON, B. J., SHIRANI, J., POLIAC, L. C., MATHENGE, R., ROBERTS, W. C. & MUELLER, F. O. 1996. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*, 276, 199-204.
- MATHEWS, S. C., NAROTSKY, D. L., BERNHOLT, D. L., VOGT, M., HSIEH, Y. H., PRONOVOST, P. J. & PHAM, J. C. 2012. Mortality among marathon runners in the United States, 2000-2009. *Am J Sports Med*, 40, 1495-500.
- MCCANN, G. P., GAN, C. T., BEEK, A. M., NIESSEN, H. W., VONK NOORDEGRAAF, A. & VAN ROSSUM, A. C. 2007. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol*, 188, 349-55.
- MERELES, D. 2013. *Echobasics. Diastolische LV-Funktion*. [Online]. Available: <http://www.echobasics.de/diastole.html> [Accessed 02.12.2013].
- MIDDLETON, N., GEORGE, K., WHYTE, G., GAZE, D., COLLINSON, P. & SHAVE, R. 2008. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1813-4.

- MIDDLETON, N., SHAVE, R., GEORGE, K., WHYTE, G., HART, E. & ATKINSON, G. 2006. Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 38, 681-7.
- MINGELS, A., JACOBS, L., MICHIELSEN, E., SWAANENBURG, J., WODZIG, W. & VAN DIEIJEN-VISSER, M. 2009. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*, 55, 101-8.
- MINNS, A. B., MCFARLAND, C., STRACHAN, M., AUSTIN, W., CASTILLO, E., BEN-YEHUDA, O. & CLARK, R. F. 2011. Electrocardiogram and echocardiogram findings in runners completing a half marathon. *Am J Emerg Med*, 29, 1182-7.
- MITTLEMAN, M. A., MACLURE, M., TOFLER, G. H., SHERWOOD, J. B., GOLDBERG, R. J. & MULLER, J. E. 1993. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med*, 329, 1677-83.
- MONDILLO, S., GALDERISI, M., MELE, D., CAMELI, M., LOMORIELLO, V. S., ZACA, V., BALLO, P., D'ANDREA, A., MURARU, D., LOSI, M., AGRICOLA, E., D'ERRICO, A., BURALLI, S., SCIOMER, S., NISTRÌ, S. & BADANO, L. 2011. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*, 30, 71-83.
- MORRIS, J. N. 1994. Exercise in the prevention of coronary heart disease: today's best buy in public health. *Med Sci Sports Exerc*, 26, 807-14.
- MOSTERD, A. & HOES, A. W. 2007. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93, 1137-46.
- MOUSAVI, N., CZARNECKI, A., KUMAR, K., FALLAH-RAD, N., LYTWYN, M., HAN, S. Y., FRANCIS, A., WALKER, J. R., KIRKPATRICK, I. D., NEILAN, T. G., SHARMA, S. & JASSAL, D. S. 2009. Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. *Am J Cardiol*, 103, 1467-72.
- MURPHY, E. A., DAVIS, J. M., CARMICHAEL, M. D., GANGEMI, J. D., GHAFFAR, A. & MAYER, E. P. 2008. Exercise stress increases susceptibility to influenza infection. *Brain Behav Immun*, 22, 1152-5.
- NAGUEH, S. F., APPLETON, C. P., GILLEBERT, T. C., MARINO, P. N., OH, J. K., SMISETH, O. A., WAGGONER, A. D., FLACHSKAMPF, F. A., PELLIKKA, P. A. & EVANGELISA, A. 2009. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 10, 165-93.
- NAGUEH, S. F., MIDDLETON, K. J., KOPELEN, H. A., ZOGHBI, W. A. & QUINONES, M. A. 1997. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1527-33.
- NAKAI, H., TAKEUCHI, M., NISHIKAGE, T., LANG, R. M. & OTSUJI, Y. 2009. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*, 10, 926-32.
- NANDA, N. C., KISSLO, J., LANG, R., PANDIAN, N., MARWICK, T., SHIRALI, G. & KELLY, G. 2004. Examination protocol for three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*, 21, 763-8.
- 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. 2006a. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*, 114, 2325-33.
- NEILAN, T. G., TON-NU, T. T., JASSAL, D. S., POPOVIC, Z. B., DOUGLAS, P. S., HALPERN, E. F., MARSHALL, J. E., THOMAS, J. D., PICARD, M. H., YOERGER, D. M. & WOOD, M. J. 2006b. Myocardial adaptation to short-term high-intensity exercise in highly trained athletes. *J Am Soc Echocardiogr*, 19, 1280-5.
- NEILAN, T. G., YOERGER, D. M., DOUGLAS, P. S., MARSHALL, J. E., HALPERN, E. F., LAWLOR, D., PICARD, M. H. & WOOD, M. J. 2006c. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J*, 27, 1079-84.
- NESBITT, G. C., MANKAD, S. & OH, J. K. 2009. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*, 25 Suppl 1, 9-22.
- NESTO, R. W. & KOWALCHUK, G. J. 1987. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*, 59, 23C-30C.
- NEUMAYR, G., PFISTER, R., MITTERBAUER, G., EIBL, G. & HOERTNAGL, H. 2005. Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol*, 96, 732-5.
- NIEMAN, D. C., HENSON, D. A., GROSS, S. J., JENKINS, D. P., DAVIS, J. M., MURPHY, E. A., CARMICHAEL, M. D., DUMKE, C. L., UTTER, A. C., MCANULTY, S. R., MCANULTY, L. S. & MAYER, E. P. 2007. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 39, 1561-9.
- NIEMAN, D. C., HENSON, D. A., SMITH, L. L., UTTER, A. C., VINCI, D. M., DAVIS, J. M., KAMINSKY, D. E. & SHUTE, M. 2001. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol*, 91, 109-14.
- NIEMINEN, M. S., BOHM, M., COWIE, M. R., DREXLER, H., FILIPPATOS, G. S., JONDEAU, G., HASIN, Y., LOPEZ-SENDON, J., MEBAZAA, A., METRA, M., RHODES, A., SWEDBERG, K., PRIORI, S. G., GARCIA, M. A., BLANC, J. J., BUDAJ, A., COWIE, M. R., DEAN, V., DECKERS, J., BURGOS, E. F., LEKAKIS, J., LINDAHL, B., MAZZOTTA, G., MORAIS, J., OTO, A., SMISETH, O. A., GARCIA, M. A., DICKSTEIN, K., ALBUQUERQUE, A., CONTHE, P., CRESPO-LEIRO, M., FERRARI, R., FOLLATH, F., GAVAZZI, A., JANSSENS, U., KOMAJDA, M., MORAIS, J., MORENO, R., SINGER, M., SINGH, S., TENDERA, M. & THYGESEN, K. 2005. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 26, 384-416.
- NISHIMURA, R. A. & TAJIK, A. J. 1997. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*, 30, 8-18.
- NOTOMI, Y., MARTIN-MIKLOVIC, M. G., ORYSZAK, S. J., SHIOTA, T., DESERRANNO, D., POPOVIC, Z. B., GARCIA, M. J., GREENBERG, N. L. & THOMAS, J. D. 2006. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*, 113, 2524-33.
- NOTTIN, S., DOUCENDE, G., SCHUSTER, I., TANGUY, S., DAUZAT, M. & OBERT, P. 2009. Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics

- after ultralong duration exercise in athletes. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2, 323-30.
- NOTTIN, S., MENETRIER, A., RUPP, T., BOUSSUGES, A. & TORDI, N. 2012. Role of left ventricular untwisting in diastolic dysfunction after long duration exercise. *Eur J Appl Physiol*, 112, 525-33.
- OMMEN, S. R. & NISHIMURA, R. A. 2003. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*, 89 Suppl 3, iii18-23.
- OMMEN, S. R., NISHIMURA, R. A., APPLETON, C. P., MILLER, F. A., OH, J. K., REDFIELD, M. M. & TAJIK, A. J. 2000. 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, 1788-94.
- OSBAKKEN, M. & LOCKO, R. 1984. Scintigraphic determination of ventricular function and coronary perfusion in long-distance runners. *Am Heart J*, 108, 296-304.
- OXBOROUGH, D., BIRCH, K., SHAVE, R. & GEORGE, K. 2010. "Exercise-induced cardiac fatigue"--a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography*, 27, 1130-40.
- PAFFENBARGER, R. S., JR., BRAND, R. J., SHOLTZ, R. I. & JUNG, D. L. 1978. Energy expenditure, cigarette smoking, and blood pressure level as related to death from specific diseases. *Am J Epidemiol*, 108, 12-8.
- PAFFENBARGER, R. S., JR., HYDE, R. T., WING, A. L. & HSIEH, C. C. 1986. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*, 314, 605-13.
- PANIKKATH, R., REINIER, K., UY-EVANADO, A., TEODORESCU, C., HATTENHAUER, J., MARIANI, R., GUNSON, K., JUI, J. & CHUGH, S. S. 2011. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4, 441-7.
- PARK, H. S., NAIK, S. D., ARONOW, W. S., VISINTAINER, P. F., DAS, M., MCCLUNG, J. A. & BELKIN, R. N. 2006. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*, 98, 970-2.
- PARK, Y. H., KANG, S. J., SONG, J. K., LEE, E. Y., SONG, J. M., KANG, D. H., KIM, Y. H., LEE, C. W., HONG, M. K., KIM, J. J., PARK, S. W. & PARK, S. J. 2008. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 262-7.
- PAULUS, W. J., TSCHOPE, C., SANDERSON, J. E., RUSCONI, C., FLACHSKAMPF, F. A., RADEMAKERS, F. E., MARINO, P., SMISETH, O. A., DE KEULENAER, 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. 2007. 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, 2539-50.
- PEDERSEN, B. K. & FEBBRAIO, M. A. 2008. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 88, 1379-406.
- PEDERSEN, B. K. & SALTIN, B. 2006. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*, 16 Suppl 1, 3-63.

- PEKKANEN, J., MARTI, B., NISSINEN, A., TUOMILEHTO, J., PUNSAR, S. & KARVONEN, M. J. 1987. Reduction of premature mortality by high physical activity: a 20-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Lancet*, 1, 1473-7.
- PELLICCIA, A., ZIPES, D. P. & MARON, B. J. 2008. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited: a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1990-6.
- PERK, G., TUNICK, P. A. & KRONZON, I. 2007. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 234-43.
- PERONNET, F., CLEROUX, J., PERRAULT, H., COUSINEAU, D., DE CHAMPLAIN, J. & NADEAU, R. 1981. Plasma norepinephrine response to exercise before and after training in humans. *J Appl Physiol*, 51, 812-5.
- PERRAULT, H., #160, L., C., WILLIAMS, #160, P., C., MORGAN, #160 & P., J. 1993. *Cytoplasmic calcium modulation and systolic versus diastolic dysfunction in myocardial hypertrophy and failure*, Dallas, TX, ETATS-UNIS, American Heart Association.
- PETERSEN, A. M. & PEDERSEN, B. K. 2005. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, 98, 1154-62.
- PISLARU, C., ABRAHAM, T. P. & BELOHLAVEK, M. 2002. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol*, 17, 443-54.
- PRAET, S. F. & VAN LOON, L. J. 2009. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 46, 263-78.
- RADEMAKERS, F. E., BUCHALTER, M. B., ROGERS, W. J., ZERHOUNI, E. A., WEISFELDT, M. L., WEISS, J. L. & SHAPIRO, E. P. 1992. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation*, 85, 1572-81.
- RADEMAKERS, F. E., ROGERS, W. J., GUIER, W. H., HUTCHINS, G. M., SIU, C. O., WEISFELDT, M. L., WEISS, J. L. & SHAPIRO, E. P. 1994. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation*, 89, 1174-82.
- REDELMEIER, D. A. & GREENWALD, J. A. 2007. Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. *BMJ*, 335, 1275-7.
- REISNER, S. A., LYSYANSKY, P., AGMON, Y., MUTLAK, D., LESSICK, J. & FRIEDMAN, Z. 2004. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17, 630-3.
- REMES, J., MIETTINEN, H., REUNANEN, A. & PYORALA, K. 1991. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*, 12, 315-21.
- RIFAI, N., DOUGLAS, P. S., O'TOOLE, M., RIMM, E. & GINSBURG, G. S. 1999. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol*, 83, 1085-9.
- RIVAS-GOTZ, C., KHOURY, D. S., MANOLIOS, M., RAO, L., KOPELEN, H. A. & NAGUEH, S. F. 2003. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol*, 42, 1463-70.
- RUSSEL, I. K., GOTTE, M. J., BRONZWAER, J. G., KNAAPEN, P., PAULUS, W. J. & VAN ROSSUM, A. C. 2009. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2, 648-55.

- SAHLEN, A., RUBULIS, A., WINTER, R., JACOBSEN, P. H., STAHLBERG, M., TORNVALL, P., BERGFELDT, L. & BRAUNSCHWEIG, F. 2009. Cardiac fatigue in long-distance runners is associated with ventricular repolarization abnormalities. *Heart Rhythm*, 6, 512-9.
- SAHLEN, A., SHAHGALDI, K., AMINOFF, A., AAGAARD, P., MANOURAS, A., WINTER, R., EHRENBORG, E. & BRAUNSCHWEIG, F. 2010. Effects of prolonged exercise on left ventricular mechanical synchrony in long-distance runners: importance of previous exposure to endurance races. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 977-84.
- SCALBERT, A. & WILLIAMSON, G. 2000. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*, 130, 2073S-85S.
- SCHARHAG, J., HERRMANN, M., URHAUSEN, A., HASCHKE, M., HERRMANN, W. & KINDERMANN, W. 2005. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J*, 150, 1128-34.
- SCHARHAG, J., URHAUSEN, A., SCHNEIDER, G., HERRMANN, M., SCHUMACHER, K., HASCHKE, M., KRIEG, A., MEYER, T., HERRMANN, W. & KINDERMANN, W. 2006. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13, 388-97.
- SCHERR, J., BRAUN, S., SCHUSTER, T., HARTMANN, C., MOEHLINKAMP, S., WOLFARTH, B., PRESSLER, A. & HALLE, M. 2011. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*, 43, 1819-27.
- SCHERR, J., NIEMAN, D. C., SCHUSTER, T., HABERMANN, J., RANK, M., BRAUN, S., PRESSLER, A., WOLFARTH, B. & HALLE, M. 2012a. Nonalcoholic beer reduces inflammation and incidence of respiratory tract illness. *Med Sci Sports Exerc*, 44, 18-26.
- SCHERR, J., SCHUSTER, T., PRESSLER, A., ROEH, A., CHRISTLE, J., WOLFARTH, B. & HALLE, M. 2012b. Repolarization perturbation and hypomagnesemia after extreme exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 44, 1637-43.
- SCOTT, J. M., ESCH, B. T., SHAVE, R., WARBURTON, D. E., GAZE, D. & GEORGE, K. 2009. Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc*, 41, 26-34.
- SCOTT, J. M. & WARBURTON, D. E. 2008. Mechanisms underpinning exercise-induced changes in left ventricular function. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 1400-7.
- SEMELKA, R. C., TOMEI, E., WAGNER, S., MAYO, J., CAPUTO, G., O'SULLIVAN, M., PARMLEY, W. W., CHATTERJEE, K., WOLFE, C. & HIGGINS, C. B. 1990. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in the morphologically abnormal left ventricle. *Am Heart J*, 119, 1367-73.
- SENGUPTA, P. P., TAJIK, A. J., CHANDRASEKARAN, K. & KHANDHERIA, B. K. 2008. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1, 366-76.
- SERRI, K., REANT, P., LAFITTE, M., BERHOUE, M., LE BOUFFOS, V., ROUDAUT, R. & LAFITTE, S. 2006. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1175-81.
- SHAHIDI, F., NACZK, M. 1995. Food Phenolics: Sources, Chemistry, Effects, Applications. *Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster*.

- SHAPIRO, E. P., ROGERS, W. J., BEYAR, R., SOULEN, R. L., ZERHOUNI, E. A., LIMA, J. A. & WEISS, J. L. 1989. Determination of left ventricular mass by magnetic resonance imaging in hearts deformed by acute infarction. *Circulation*, 79, 706-11.
- SHAVE, R., BAGGISH, A., GEORGE, K., WOOD, M., SCHARHAG, J., WHYTE, G., GAZE, D. & THOMPSON, P. D. 2010. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*, 56, 169-76.
- SHAVE, R., DAWSON, E., WHYTE, G., GEORGE, K., GAZE, D. & COLLINSON, P. 2004a. Altered cardiac function and minimal cardiac damage during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 36, 1098-103.
- SHAVE, R., DAWSON, E., WHYTE, G., GEORGE, K., NIMMO, M., LAYDEN, J., COLLINSON, P. & GAZE, D. 2004b. The impact of prolonged exercise in a cold environment upon cardiac function. *Med Sci Sports Exerc*, 36, 1522-7.
- SHAVE, R., GEORGE, K. P., ATKINSON, G., HART, E., MIDDLETON, N., WHYTE, G., GAZE, D. & COLLINSON, P. O. 2007. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 39, 2099-106.
- SHAVE, R. E., WHYTE, G. P., GEORGE, K., GAZE, D. C. & COLLINSON, P. O. 2005. Prolonged exercise should be considered alongside typical symptoms of acute myocardial infarction when evaluating increases in cardiac troponin T. *Heart*, 91, 1219-20.
- SHIROMA, E. J. & LEE, I. M. 2010. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*, 122, 743-52.
- SIEGEL, A. J. 1997. Relative risk of sudden cardiac death during marathon running. *Arch Intern Med*, 157, 1269-70.
- SIEGEL, A. J., LEWANDROWSKI, E. L., CHUN, K. Y., SHOLAR, M. B., FISCHMAN, A. J. & LEWANDROWSKI, K. B. 2001. Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after the Boston marathon. *Am J Cardiol*, 88, 920-3.
- SIEGEL, A. J., LEWANDROWSKI, K. B., STRAUSS, H. W., FISCHMAN, A. J. & YASUDA, T. 1995. Normal post-race antimony myocardial scintigraphy in asymptomatic marathon runners with elevated serum creatine kinase MB isoenzyme and troponin T levels. Evidence against silent myocardial cell necrosis. *Cardiology*, 86, 451-6.
- SITIA, S., TOMASONI, L. & TURIEL, M. 2010. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol*, 2, 1-5.
- STARNES, J. W. & BOWLES, D. K. 1995. Role of exercise in the cause and prevention of cardiac dysfunction. *Exerc Sport Sci Rev*, 23, 349-73.
- STORAA, C., LIND, B. & BRODIN, L. A. 2004. Distribution of left ventricular longitudinal peak systolic strain and impact of low frame rate. *Ultrasound Med Biol*, 30, 1049-55.
- STOYLEN, A. 2005. *Myocardial deformation imaging by ultrasound/echocardiography* [Online]. Available: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html#Speckletrack> [Accessed 03.08.2012].
- SUZUKI, J., ISOBE, M., MORISHITA, R. & NAGAI, R. 2009. Tea polyphenols regulate key mediators on inflammatory cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm*, 2009, 494928.
- SZTAJZEL, J., ATCHOU, G., ADAMEC, R. & BAYES DE LUNA, A. 2006. Effects of extreme endurance running on cardiac autonomic nervous modulation in healthy trained subjects. *Am J Cardiol*, 97, 276-8.

- TAKENAKA, K., AI, T., SHIMIZU, W., KOBORI, A., NINOMIYA, T., OTANI, H., KUBOTA, T., TAKAKI, H., KAMAKURA, S. & HORIE, M. 2003. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*, 107, 838-44.
- TESKE, A. J., DE BOECK, B. W., MELMAN, P. G., SIESWERDA, G. T., DOEVENDANS, P. A. & CRAMER, M. J. 2007. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*, 5, 27.
- THOMPSON, P. D., FRANKLIN, B. A., BALADY, G. J., BLAIR, S. N., CORRADO, D., ESTES, N. A., 3RD, FULTON, J. E., GORDON, N. F., HASKELL, W. L., LINK, M. S., MARON, B. J., MITTLEMAN, M. A., PELLICCIA, A., WENGER, N. K., WILLICH, S. N. & COSTA, F. 2007. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 115, 2358-68.
- THUNE, I. & FURBERG, A. S. 2001. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc*, 33, S530-50; discussion S609-10.
- TRIVAX, J. E., FRANKLIN, B. A., GOLDSTEIN, J. A., CHINNAIYAN, K. M., GALLAGHER, M. J., DEJONG, A. T., COLAR, J. M., HAINES, D. E. & MCCULLOUGH, P. A. 2010. Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol*, 108, 1148-53.
- TSANG, T. S., BARNES, M. E., GERSH, B. J., TAKEMOTO, Y., ROSALES, A. G., BAILEY, K. R. & SEWARD, J. B. 2003. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 42, 1199-205.
- URHEIM, S., EDVARDBSEN, T., TORP, H., ANGELSEN, B. & SMISETH, O. A. 2000. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 102, 1158-64.
- VANOVERSCHELDE, J. L., YOUNIS, L. T., MELIN, J. A., VANBUTSELE, R., LECLERCQ, B., ROBERT, A. R., COSYNS, J. R. & DETRY, J. M. 1991. Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*, 70, 1356-63.
- VASAN, R. S., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1995. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*, 26, 1565-74.
- VOIGT, J. U. & FLACHSKAMPF, F. A. 2004. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol*, 93, 249-58.
- WANG, T. J., EVANS, J. C., BENJAMIN, E. J., LEVY, D., LEROY, E. C. & VASAN, R. S. 2003. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*, 108, 977-82.
- WENDEL-VOS, G. C., SCHUIT, A. J., FESKENS, E. J., BOSHIJZEN, H. C., VERSCHUREN, W. M., SARIS, W. H. & KROMHOUT, D. 2004. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*, 33, 787-98.
- WHYTE, G., GEORGE, K., SHAVE, R., DAWSON, E., STEPHENSON, C., EDWARDS, B., GAZE, D., OXBOROUGH, D., FORSTER, J. & SIMSPON, R. 2005. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond)*, 108, 73-80.

- WILLICH, S. N., LEWIS, M., LOWEL, H., ARNTZ, H. R., SCHUBERT, F. & SCHRODER, R. 1993. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*, 329, 1684-90.
- WILUND, K. R. 2007. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)*, 112, 543-55.
- WU, A. H., FUKUSHIMA, N., PUSKAS, R., TODD, J. & GOIX, P. 2006. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem*, 52, 2157-9.
- XIAO, R.-P., ZHU, W., ZHENG, M., CHAKIR, K., BOND, R., LAKATTA, E. G. & CHENG, H. 2004. Subtype-specific β -adrenoceptor signaling pathways in the heart and their potential clinical implications. *Trends Pharmacol Sci*, 25, 358-356.
- YANG, P. C., KERR, A. B., LIU, A. C., LIANG, D. H., HARDY, C., MEYER, C. H., MACOVSKI, A., PAULY, J. M. & HU, B. S. 1998. New real-time interactive cardiac magnetic resonance imaging system complements echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 32, 2049-56.
- YOUNG, A. A. & COWAN, B. R. 2012. Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 49.
- YU, C. M., YANG, H., LAU, C. P., WANG, Q., WANG, S., LAM, L. & SANDERSON, J. E. 2003. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration: implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26, 562-70.
- ZHENG, Z. J., CROFT, J. B., GILES, W. H. & MENSAH, G. A. 2001. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*, 104, 2158-63.
- ZIPES, D. P., CAMM, A. J., BORGGREFE, M., BUXTON, A. E., CHAITMAN, B., FROMER, M., GREGORATOS, G., KLEIN, G., MOSS, A. J., MYERBURG, R. J., PRIORI, S. G., QUINONES, M. A., RODEN, D. M., SILKA, M. J., TRACY, C., BLANC, J. J., BUDAJ, A., DEAN, V., DECKERS, J. W., DESPRES, C., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTERSEPEY, A., TAMARGO, J. L., ZAMORANO, J. L., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANTMAN, E. M., ANDERSON, J. L., HUNT, S. A., HALPERIN, J. L., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*, 27, 2099-140.
- ZIPES, D. P. & WELLENS, H. J. 1998. Sudden cardiac death. *Circulation*, 98, 2334-51.

9 Abbildungen

Abbildung 1 Marathonfinisher in den USA von 2000 - 2009 (Mathews et al., 2012) ...	10
Abbildung 2 Moderate sportliche Belastung reduziert die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität (Lee et al., 2014)	12
Abbildung 3 Graubereich bei der Unterscheidung Sportlerherz vs. Kardiomyopathie (Maron, 2003)	13
Abbildung 4 Kinetik der Troponinerhöhung bei einem Marathon (Middleton et al., 2008)	15
Abbildung 5 Kinetik der Troponinerhöhung bei irreversiblen (oben) und reversiblen Myokardschaden (unten) (Hickman et al., 2010)	16
Abbildung 6 Effekte erschöpfender Ausdauerbelastungen auf den rechten und linken Ventrikel (La Gerche et al., 2012)	19
Abbildung 7 Risiko des plötzlichen Herztodes bei Marathonläufern in den USA von 2000 bis 2009 (Mathews et al., 2012).....	20
Abbildung 8. HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie, HCM+: HCM und weitere Diagnosen, PHCM: mögliche HCM, PHCM+: PHCM und weitere Diagnosen (Kim et al., 2012).....	20
Abbildung 9 Verteilung des plötzlichen Herztodes in Abhängigkeit von der Laufdistanz (Redelmeier and Greenwald, 2007)	21
Abbildung 10 Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Wettkampfsportlern in der Veneto Region in Italien im Zeitraum 1979-2004 (Corrado et al., 2006).....	23
Abbildung 11 QTc-Intervall vor, unmittelbar nach sowie 24 und 72 Stunden nach einem Marathon (Scherr et al., 2012b)	24
Abbildung 12 Algorithmus zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz (Paulus et al., 2007)	28
Abbildung 13 E/A-Quotient (Lester et al., 2008)	29
Abbildung 14 Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion. ECG: Elektrokardiogramm, MI: Mitraleinflussprofil, MA: Mitralanulusgeschwindigkeit, PVF: Pulmonalvenenfluß, V _p : Flußverlaufgeschwindigkeit (Nishimura and Tajik, 1997)	30
Abbildung 15 Prinzip stationärer Reverberationen (Stoylen, 2005).....	31

Abbildung 16 Links korrekte Positionierung des Schallkopfes, rechts fehlerhafte Positionierung des Schallkopfes mit Foreshortening (Stoylen, 2005).....	32
Abbildung 17 Effekte unterschiedlicher Bildraten. Auf der linken Seite sind die tatsächlichen Kurven mit den jeweiligen Messwerten dargestellt. Auf der rechten Seite wurden die Kurven durch eine Interpolierung der Messwerte rekonstruiert. Kurve rechts oben: Niedrige Bildrate, Kurve rechts unten: Hohe Bildrate. Bei einer zu niedrigen Bildrate kommt es zur Unterschätzung der tatsächlichen Werte. Durch eine Verdopplung der Bildrate lässt sich die tatsächliche Kurve relativ exakt darstellen (Stoylen, 2005).....	32
Abbildung 18 2D Planimetrie nach Simpson. Oben apikaler 4-Kammer-Blick (A4C), unten apikaler 2-Kammer-Blick (A2C). LV EDD = enddiastolischer Diameter, LV ESD = endsystolischer Diameter (Lang et al., 2006)	33
Abbildung 19 Auswirkungen des Hintergrundrauschens; a) nicht verrauschte Kurve und b) deren Ableitung, c) geringes Hintergrundrauschen macht sich in der d) Ableitung deutlich bemerkbar (D'Hooge et al., 2000).....	34
Abbildung 20 Informationsverlust durch die Anwendung verschiedener Filter (Gunnes et al., 2004)	34
Abbildung 21 Zwei unterschiedliche Regionen des Myokards. In den vergrößerten Ausschnitten erkennt man das charakteristische, einzigartige Muster des jeweiligen Segementes (Stoylen, 2005).....	36
Abbildung 22 Tracking des Kernels. Rot = Speckles an ursprünglicher Position, grün = Speckles an neuer Position, blauer Pfeil = Bewegung der Speckles (Stoylen, 2005)	37
Abbildung 23 Schema der linksventrikulären „Verwringung“; ED: Enddiastole, ES: Endsystole (Russel et al., 2009).....	38
Abbildung 24 a) longitudinale, b) radiale und c) zirkumferentielle Myokardbewegung (Voigt and Flachskampf, 2004)	39
Abbildung 25 Torsion; T: Torsion, D: Distanz, φ : Rotation, p: Radius (Russel et al., 2009)	39
Abbildung 26 Signaltransduktionswege der Inflammation beim Sport (Pedersen and Febbraio, 2008).....	42
Abbildung 27 IL-6 Konzentration vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach einem Marathon. Links die Interventionsgruppe (Konsum von polyphenolreichem,	

alkoholfreiem Weizenbier) und rechts die Kontrollgruppe (Konsum von polyphenolfreiem, alkoholfreiem Weizenbier) (Scherr et al., 2012a)	43
Abbildung 28 Ablauf der Be-MaGIC-Studie.....	48
Abbildung 29 Niemann-Liste (gemäß der von Prof. Nieman aufgestellten Liste)	50
Abbildung 30 Festlegung der longitudinal langen Achse (Alignment).....	52
Abbildung 31 Endokardiale Konturierung des Beutels	52
Abbildung 32 Tracking der Bewegung des LV-Beutels.....	53
Abbildung 33 Analyse	53
Abbildung 34 Apikale und basale Rotation mit Twistkurve	54
Abbildung 35 EF vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon.....	58
Abbildung 36 GLS vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon.....	59
Abbildung 37 Twist vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon ...	59
Abbildung 38 3D-Strain Peak Values nach dem Marathon; gelb: Zunahme in V4, weiß: konstante Segmente in V4	61
Abbildung 39 3D-Strain T2P unmittelbar (links) und 24 Stunden (rechts) nach dem Marathon; gelb: Abnahme in V3 bzw. V4, weiß: Normalisierung in V4.....	62
Abbildung 40 SDI I vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon ...	63
Abbildung 41 SDI II vor, unmittelbar sowie 24 und 72 Stunden nach dem Marathon ..	64
Abbildung 42 Korrelation von hs-CRP (V4) mit dem Systolic Dyssynchrony Index I (V3).....	65
Abbildung 43 Korrelation von NT-proBNP (V3) mit Δ Systolic Dyssynchrony Index I (V2 vs. V3).....	65

10 Tabellen

Tabelle 1 Baseline Charakteristika der Probanden, Mittelwert \pm SD	57
Tabelle 2 Deskriptive Datenanalyse der globalen systolischen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD	58
Tabelle 3 Deskriptive Datenanalyse der regionalen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD	60
Tabelle 4 Deskriptive Datenanalyse der regionalen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD	60
Tabelle 5 Deskriptive Datenanalyse der diastolischen LV-Funktion, Mittelwert \pm SD	62
Tabelle 6 Deskriptive Datenanalyse des Systolic Dyssynchrony Index	63
Tabelle 7 Korrelation der Δ QTc-Zeit (V2 vs. V3) mit Δ Twist (V2 vs. V3)	66

11 Anhang

Fragebogen_Lifestyle

Fragebogen für den Sportler

Probandennummer: |_|_|_|



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Name, Vorname :

Geburtsdatum : _____ (Format tt.mm.jjjj)

PLZ/Ort : _____

Straße : _____

Telefon : _____

E-mail : _____

Beruf : _____

Schulabschluss : _____

Größe : _____ m

Gewicht : _____ kg

Ruhepuls : _____ Schläge/min

Datum : _____

weiblich männlich

Erkrankungen in der Familie (Familie bedeutet : Mutter, Vater, Geschwister, Großeltern)			
1	Starb ein naher Verwandter unter 55 Jahren an Herzinfarkt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, wer? _____ In welchem Alter? _____ Jahre		
2	Ist ein Familienmitglied zuckerkrank (Diabetes mellitus)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, wer? _____ In welchem Alter? _____ Jahre		
3	Hat sich in der Familie ein plötzlicher Herztod ereignet?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, wer? _____ In welchem Alter? _____ Jahre Ursache bekannt : <input type="checkbox"/> ja, welche?		
4	Liegt bei einem nahen Verwandten eine auffällige Herzkrankheit vor?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, welche? _____		
5	Ist ein Schlaganfall in der Familie aufgetreten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Bei wem? _____ In welchem Alter? _____ Jahre		

Eigene frühere Erkrankungen		
6	Unfälle/Brüche Wenn ja, welche / wann?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
7	Bisherige Sportverletzungen Wenn ja, welche / wann?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
8	Bisherige Überlastungs- oder Verschleißerscheinungen Wenn ja, welche / wann?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
9	Bluterkrankheit	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Krankheiten		
10	Hat Ihnen ein Arzt gesagt, Sie hätten ein vergrößertes Herz? Wenn ja, wann?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
11	Ist bei Ihnen eine Herzkrankheit bekannt? Wenn ja, welche / seit wann?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
12	Sind Ihnen sonstige Krankheiten bekannt? Wenn ja, welche / seit wann?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
13	Fühlen Sie sich jetzt gesund? Wenn nein, welche Beschwerden haben Sie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Spezielle Fragen		
14	Hatten Sie in den letzten zwei Jahren : - Plötzliche Ohnmachten beim Sport (Kollaps)? Wenn ja, wann? _____ - Bewusstlosigkeit oder Schwindel beim Sport? Wenn ja, wann? _____ - Herzschmerzen beim Sport? Wenn ja, seit wann? _____ - Herzstolpern beim und nach dem Sport? Wenn ja, seit wann? _____ - Ungewöhnliche Luftnot beim Sport? Wenn ja, seit wann? _____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
15	Besteht ein erhöhter Blutdruck? Wenn ja, seit wann? _____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
16	Haben Sie Beschwerden an Muskeln oder Gelenken? Wenn ja, wo?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
17	Fühlen Sie Unsicherheiten bei körperlicher Belastung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
18	Haben Sie irgendwelche vegetativen Beschwerden?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

	Wenn ja :		
19	Leiden Sie unter Atembeschwerden? <input type="checkbox"/> Atemnot <input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Auswurf	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
20	Leiden Sie unter Herzschmerzen (Enge im Brustkorbbereich)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
21	Sind Ihnen Allergien bekannt? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
22	Haben Sie in den letzten 4 Wochen deutlich an Gewicht verloren (> 2kg)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
23	Hatten Sie in den letzten 3 Wochen einen Infekt / Erkältung?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
24	Leiden Sie momentan unter einer Krankheit? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
25	Nehmen Sie zur Behandlung dieser Krankheit momentan Medikamente ein? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Risikofaktoren			
26	Bestehen bei Ihnen so genannte Risikofaktoren?		
	- Rauchen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	- Übergewicht	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	- Fettstoffwechselstörung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	- Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	- Trinken Sie regelmäßig Alkohol?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> Bier <input type="checkbox"/> Wein <input type="checkbox"/> Schnaps		
		Gläser pro Tag	Gläser pro Woche
27	Haben Sie eine Hypertonie? Wenn ja, wie hoch ist Ihr Ruheblutdruck?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
28	Leiden Sie unter genetischen Defekten? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Medikamente			
29	Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
30	Nehmen Sie unregelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Vorgeschichte zum Sport

31 Haben Sie bereits vor der Marathonvorbereitung Laufsport betrieben? ja nein

Wenn ja, regelmäßig von bis unregelmäßig (Jahr) (Jahr)

Kilometerleistung pro Woche : km Längste Laufeinheit/ Woche: min

Dauer pro Woche: h Häufigkeit : x pro Woche

Trainingsdauer für M-Marathon: Wo. Jahresumfang (Strecke): km pro Jahr

Intensität : niedrig mittel hoch

Sonstige Sportarten	von (Jahr)	bis (Jahr)	Trainingskilometer/ -stunden pro Woche	Trainingshäufigkeit pro Woche
<input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/> unregelmäßig				
<input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/> unregelmäßig				
<input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/> unregelmäßig				
<input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/> unregelmäßig				
<input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/> unregelmäßig				

32 Ich dokumentiere mein Training regelmäßig und kann diese Daten liefern? ja nein

33 In welcher Trainingsperiode befinden Sie sich?
 Vorbereitung Wettkampf Übergangsperiode weiß ich nicht

34 Bestand in der letzten Zeit eine Sportpause von mehr als 2 Wochen? ja nein
 Wenn ja, warum?

35 Wie ist Ihr Training organisiert?
 Trainingsplan aus Fachzeitschrift/Internet Lauffreiwort Vereinstrainer
 selbst gesteuertes Training? Personal Training

36	Sind Sie schon einmal einen Marathon gelaufen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, in welcher Zeit?

Bestleistungen der vergangenen 2 Jahre			
Disziplin	Leistung	Platzierung	Jahr

Ort, Datum : _____

Unterschrift : _____

Trinktagebuch, sog. Fluid Intake/Drinking Diary

Fluid intake/ drinking diary Be-MAGIC-Study 2009

Participant: Initials (surname/ Given name): _____ / _____ **birth date:** _____

Week from _____ .2009 **to** _____ .2009

Day	Time of drinking (Beginning of intake)	Time of exercise/sports (Beginning of training)	Amount of study beverage [ml]	Amount other beverage [ml]	Intake of carbohydrate gels [amount]	Other comments (e.g. time of breakfast before blood drawing/ Intake of NSAID)
Monday						
Tuesday						
Wednesday						
Thursday						
Friday						
Saturday						
Sunday						

At days with exercise training study beverage should be consumed within and after the training
 Aimed amount of study beverage should be app. 1.0 to 1.5 liter per day.

Ernährungsprotokoll (Food Record Form)

Probandennummer: |_|_|_|

Food Recording Form Ernährungs-Protokoll

Informationen zum Ausfüllen des Ernährungsprotokolls

Bitte füllen Sie das Ernährungs-Protokoll 2 Tage vor dem Marathon-Tag, am Marathon-Tag bis 72 Stunden danach selbst aus.

Berücksichtigen Sie bitte die Empfehlungen der Nahrungsmittelliste während der 2 Tage vor dem Marathon notieren Sie, was Sie gegessen und getrunken haben.

Bringen Sie das Protokoll bitte zur Visite 5 mit.

Name _____ Alter _____
Größe _____ Gewicht _____ Geschlecht _____
Aktuelle E-mail-Adresse _____

Hinweise zur Erstellung eines Ernährungsprotokolls

1. Bitte notieren Sie ALLES, was Sie gegessen und getrunken haben, auch Nahrungsergänzungsmittel, für die 2 vorausgehenden Tage vor Visite 2. Halten Sie sich möglichst an die Nahrungsmittelliste. Um Fehler zu vermeiden, beachten Sie bitte folgende Hinweise:

- a. Halten Sie ihr Ernährungsprotokoll auf dem laufenden Stand (notieren Sie sofort, was Sie gegessen haben).
- b. Wenn möglich WIEGEN Sie die gegessenen Mengen und notieren Sie die Mengen in den üblichen Messgrößen - Gramm, Teelöffel, Tassen (250 ml), Scheiben
- c. Beschreiben Sie genau, was Sie gegessen haben und geben Sie an, wie es zubereitet wurde. Denken Sie daran, Gewürze, Zucker, Öl, Butter und andere Fette mit zu notieren.

Beispiele:

Apfel, roh, frisch, mit Schale (1 Stück)

Brot, Vollkorn, frisch (2 Scheiben)

Margarine (1 Teelöffel)

Müsli, Cornflakes (50 g)

Zucker, weiß (1 Teelöffel)

Milch, fettarm (2 Tassen)

Fisch, Lachs, gebacken (200 g)

- d. Dieses Ernährungsprotokoll wird mit einem rechnergestützten Analyseprogramm ausgewertet, machen Sie also bitte möglichst ausreichende Angaben

Probandennummer: |_|_|_|

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne allen herzlich danken, die mir bei der Erstellung der Dissertation behilflich waren.

Ich bedanke mich sehr bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle für die freundliche Überlassung des Themas und die weitere Betreuung und Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Scherr für die intensive und hervorragende fachliche Betreuung während des gesamten Zeitraumes bedanken. Die vielen Besprechungen und konstruktiven Vorschläge haben zum Erfolg dieser Arbeit geführt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Christian Galuschky und Herrn Marcus Schreckenberg von der Firma TomTec Imaging Systems GmbH für die professionelle Zusammenarbeit sowie die fruchtbaren Diskussionen bei der Weiterentwicklung der Analysesoftware bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zudem bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützte und mir ein sorgenfreies Studium ermöglichte sowie bei Elena Neumann und meinen besten Freunden für all die Unterstützung in der langen Zeit.