

Fakultät für Medizin,  
Zentrum für Prävention und Sportmedizin  
des Klinikums rechts der Isar



**Auswirkungen extremen  
Ausdauersportes auf die endotheliale  
Funktion bei Marathon- und  
Ultramarathonläufern**

SOPHIA THERESE DALLINGER

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technische Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
DOKTORS DER MEDIZIN  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: PROF. DR. ERNST J. RUMMENY  
Prüfer der Dissertation:  
1. PROF. DR. MARTIN HALLE  
2. APL. PROF. DR. TAREQ IBRAHIM

Die Dissertation wurde am 30.01.2018  
bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 20.02.2019 angenommen.

© Copyright 2018 SOPHIA THERESE DALLINGER

Alle Rechte vorbehalten

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Positive Auswirkungen körperlicher Bewegung auf die Gesundheit	1
1.2 Negative Auswirkungen extremen Ausdauersports . . . . .	2
1.2.1 Auswirkungen des Marathonlaufens auf das Herz . . . . .	2
1.2.1.1 Langfristige Auswirkungen des Marathonlaufens auf das Herz . . . . .	3
1.2.1.2 Kurzfristige Auswirkungen des Marathonlaufens auf das Herz . . . . .	4
1.2.2 Folgen eines Marathonlaufes auf die Gefäße . . . . .	5
1.3 Das Endothel . . . . .	7
1.3.1 Aufbau und Funktion . . . . .	8
1.3.2 Physiologie - das Stickstoffmonoxid (NO)-System . . . . .	8
1.4 Endotheliale Dysfunktion . . . . .	10
1.4.1 Pathogenese . . . . .	10
1.4.2 Möglichkeiten der Messung der endothelialen Funktion . . . . .	13
1.4.3 Endotheliale Funktion und Sport . . . . .	17
1.5 Zielsetzung der Arbeit . . . . .	18
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1 Studiendesign . . . . .	20
2.2 Stichprobe . . . . .	21
2.3 Vorerhebungen durch die Enzy-MagIC-Studie . . . . .	22
2.4 Messungen . . . . .	23
2.4.1 Untersuchungsablauf . . . . .	23
2.4.2 Messung der endothelialen Funktion mittels EndoPAT <sup>TM</sup> . . . . .	26
2.5 Statistische Datenanalyse . . . . .	30
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1 Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe . . . . .	31

Inhaltsverzeichnis	III
3.1.1 Deskriptive Analyse der Basischarakteristika . . . . .	31
3.1.2 Deskriptive Analyse der Familienanamnese . . . . .	32
3.1.3 Deskriptive Analyse der Trainingshistorie . . . . .	32
3.1.4 Deskriptive Analyse der Leistungsparameter . . . . .	34
3.1.5 Deskriptive Analyse der Blutwerte . . . . .	34
3.1.6 Deskriptive Analyse der endothelialen Funktion . . . . .	34
3.2 Assoziationsanalysen der endothelialen Funktion der Studienpopulation . . . . .	35
3.3 Genauere Analyse der reaktiven Hyperämie nach Okklusion . . . . .	38
3.3.1 Darstellung der maximalen Dilatation . . . . .	38
3.3.2 Einflüsse auf das Dilatationsverhalten nach Okklusion . . . . .	40
3.4 Analyse der Ultramarathonläufer im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern . . . . .	40
<b>4 Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1 Analyse der Endothelfunktion bei Marathonläufern . . . . .	43
4.2 Analyse des Dilatationsverhaltens von Marathonläufern nach Okklusion . . . . .	46
4.3 Analyse der Untersuchung der Ultramarathonläufer . . . . .	47
4.4 Limitationen der Studie . . . . .	49
4.5 Ausblick . . . . .	50
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>Publikationsverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>Danksagung</b>	<b>64</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Zellulärer Mechanismus der NO-Produktion und Wirkung (Walt- her & Hambrecht, 2001, S.217). . . . .	9
1.2	Mechanismus der Entkopplung der endotheliale NO-Synthase und deren mögliche Ursachen (Förstermann & Sessa, 2012, S.835). . . . .	12
1.3	Übersicht der Möglichkeiten der Messung der endothelialen Funktion, aufgegliedert nach Invasivität (Flammer et al., 2012, S. 755). . . . .	13
1.4	Die Untersuchungsaufbauten der flussvermittelten Vasodila- tation und EndoPAT <sup>TM</sup> im Überblick (Marti et al., 2012, S. 1460). . . . .	16
1.5	Die Auswirkungen von Scherstress auf das Endothel (Ribeiro, Alves, Duarte & Oliveira, 2010, S. 216). . . . .	18
2.1	Das Anbringen der PAT-Proben (Itamar Medical Ltd., 2015, S. 44). . . . .	25
2.2	Der Untersuchungsaufbau. . . . .	26
2.3	Ergebnis einer EndoPAT <sup>TM</sup> -Messung mit guter endothelialen Funktion. . . . .	27
2.4	Ergebnis einer EndoPAT <sup>TM</sup> -Messung mit verringerter reak- tiver Hyperämie nach Lösen der Okklusion - Zeichen einer endothelialen Dysfunktion. . . . .	28
2.5	Die Ermittlung des Augmentationsindex durch die gemittel- ten Pulswellen und der Peaks 1 und 2 (Itamar Medical Ltd., 2015, S. 59) . . . . .	29
3.1	Darstellung der Dilatation nach Öffnen der Blutdruckman- schette im Zeitverlauf. . . . .	39

3.2	Darstellung der Dilatation nach Öffnen der Blutdruckmanschette im Zeitverlauf, getrennt nach Gruppen der Marathon- und Ultramarathonläufer. . . . .	42
-----	---	----

# Tabellenverzeichnis

3.1	Deskriptive Verteilung der Basischarakteristika. . . . .	32
3.2	Deskriptive Verteilung der Trainingsgewohnheiten. . . . .	33
3.3	Deskriptive Verteilung der endothelialen Funktion. . . . .	35
3.4	Korrelationen der Gefäßfunktion und der Merkmale der Studienpopulation. . . . .	37
3.5	Maximale Dilatation nach Okklusion. . . . .	39
3.6	Vergleich der Ultramarathonläufer und Marathonläufer mittels t-Test. . . . .	41

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ACh</b>	Acetylcholin
<b>ADMA</b>	asymmetrisches Dimethylarginin
<b>AIx</b>	Augmentationsindex
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>eNOS</b>	endotheliale NO-Synthase
<b>FAD</b>	Flavin-Adenin-Dinukleotid
<b>FAM</b>	Flavin-Mononukleotid
<b>FMD</b>	flussvermittelte Vasodilatation
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>GMP</b>	Guanosinmonophosphat
<b>GTP</b>	Guanosintriphosphat
<b>HMT</b>	Halbmarathon
<b>iNOS</b>	induzierbare NO-Synthase
<b>LnRHI</b>	logarithmierter RHI
<b>MT</b>	Marathon
<b>NADH</b>	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
<b>NADP</b>	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
<b>nNOS</b>	neurale NO-Synthase
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>PWV</b>	Pulswellengeschwindigkeit
<b>RHI</b>	Reaktive-Hyperämie-Index
<b>UMT</b>	Ultramarathon
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	maximale Sauerstoffaufnahme

# 1. Einleitung

## 1.1 Positive Auswirkungen körperlicher Bewegung auf die Gesundheit

Dass körperliche Aktivität positive Auswirkungen auf die Gesundheit hat, konnten Morris und Raffle bereits im Jahre 1954 zeigen (Morris & Raffle, 1954). Bei der Untersuchung von Busfahrern und Fahrkartenkontrolleuren in englischen Doppeldeckerbussen zeigte sich, dass die Gruppe der Kontrolleure deutlich weniger koronare Ereignisse aufwies als die der Busfahrer. Die Autoren führten diesen Effekt auf die verstärkte körperliche Aktivität der Kontrolleure, durch das Auf- und Absteigen im Bus, zurück (Morris & Raffle, 1954). Ausgehend von dieser Veröffentlichung folgten zahlreiche weitere Publikationen, die sich mit den Konsequenzen von körperlicher Betätigung auf unterschiedlichsten Gebieten der Medizin befassten.

Nach dem Stand der heutigen Forschung ist anzunehmen, dass körperliche Aktivität vielfältige Auswirkungen, sowohl auf den Körper als auch die Psyche des Menschen hat. So konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine regelmäßige moderate körperliche Aktivität die Gesamtmortalität der Probanden signifikant senken konnte. Des Weiteren hat Bewegung präventiv positive Auswirkungen auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und reduziert das Risiko für Schlaganfälle und Stürze (Bauman, 2004).

Auch die Wahrscheinlichkeit für eine kardiovaskuläre Erkrankung sinkt bei regelmäßiger körperlicher Betätigung. Sie reduziert unter anderem arteriosklerotische Risikofaktoren, verbessert die Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und senkt die Mortalität nach einem Herzinfarkt. Hierbei scheinen vor allem inflammatorische und hämostatische Biomarker eine entscheidende Rolle zu spielen (Mora, Cook, Buring, Ridker & Lee,

2007; Thompson, P. D. et al., 2003).

Sport wirkt jedoch nicht nur präventiv, sondern kann auch den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Besonders zu erwähnen ist hierbei die Reduktion der Mortalität für Patienten mit bestehender Krebserkrankung. Hierfür wurden signifikante Ergebnisse für Koloncarcinome und Brustkrebs gefunden (Bauman, 2004).

Insgesamt hat eine regelmäßige Bewegung folglich positive Auswirkungen auf viele Bereiche des Körpers und der Gesundheit. Sie wird dementsprechend von der World Health Organisation in unterschiedlicher Intensität für alle Altersgruppen empfohlen (World Health Organisation, 2010).

## **1.2 Negative Auswirkungen extremen Ausdauersports**

Trotz der nachweislich positiven Auswirkungen von körperlicher Bewegung auf den menschlichen Körper werden in den letzten Jahren verstärkt negative Folgen von extremem Ausdauersport diskutiert. Hierbei rückte vor allem das Marathonlaufen, auf Grund gehäufter Todesfälle, in den Fokus (Deutsche Presse Agentur, 2009, 2013). Im Folgenden sollen wissenschaftliche Untersuchungen zu den Folgen eines Marathons, beziehungsweise eines Triathlons dargestellt werden. Hierbei wird zwischen Auswirkungen auf das Herz und die Gefäße unterschieden.

### **1.2.1 Auswirkungen des Marathonlaufens auf das Herz**

Grundsätzlich ist bekannt, dass körperliche Aktivität das Risiko vor allem für muskuloskelettale Verletzungen erhöht. Hierunter zählen Traumata während des Sportes sowie langfristige Abnutzungserscheinungen bei Überlastung (Thompson, P. D. et al., 2003). Darüber hinaus haben jedoch viele Studien gezeigt, dass besonders Marathonlaufen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hat und in extremer Ausprägung zum Tod bei solchen Sportereignissen führen kann (Deutsche Presse Agentur, 2009, 2013). Derartige Todesfälle treten gehäuft in folgenden Phasen des Wettkampfes auf: Zu Beginn eines Triathlons in der Schwimmphase mit vielen Teilnehmern, nach bereits langer Belastungsphase oder in der Zielphase des Laufes (Harris, Henry, Rohmann, Haas & Maron, 2010; Tunstall Pedoe, 2007). Auch

wird diskutiert, ob besonders untrainierte Teilnehmer hiervon stärker betroffen sind. Dabei rückt vor allem die durch unzureichendes Training fehlende Adaption des Körpers an die extremen Belastungen in den Fokus der Untersuchungen (Albert et al., 2000; Neilan et al., 2006).

Im Folgenden werden nun spezifisch die Veränderungen des Herzens nach einem Marathon beziehungsweise Triathlon dargestellt. Hierbei werden besonders negative Effekte als mögliche Ursachen für Todesfälle bei Marathonläufen betrachtet. Auch werden Ultramarathons und IronMan-Veranstaltungen mit den jeweils deutlich längeren Distanzen in die Betrachtung mit eingebunden.

#### **1.2.1.1 Langfristige Auswirkungen des Marathonlaufens auf das Herz**

Bei langjährigen Ausdauersportlern kommt es durch stetes Training zur einer Modifikation der Herzstruktur. Es wird von einem „Sportler Herz“ gesprochen. Bei dieser physiologischen Hypertrophie kann es zu einer Verdickung der Wand des linken Ventrikels, zu einer erhöhten Herzmasse und einer Vergrößerung des atrialen und ventrikulären Höhlenvolumens kommen. Des weiteren weisen Athleten eine bessere endotheliale und arterielle Funktion auf (Florescu et al., 2010; Levine, 2014). Diese Veränderungen entsprechen in extremer Ausprägung jedoch bereits dem Bild einer beginnenden Kardiomyopathie, die als „eigenständige Erkrankung[en] des Herzmuskels, die nicht auf Ischämie, Klappenfehler, arteriellen Hypertonus, angeborene Vitien oder Perikarderkrankungen zurückgeführt werden“ kann, definiert ist (Arastéh, Keikawus et al., 2009, S. 150). Bei Sportlern besteht jedoch gegenüber dem ausgeprägten Krankheitsbild meist der Unterschied, dass die systolische wie auch diastolische Funktion erhalten bleibt. Diese Überlapung von pathologischer sowie physiologischer Veränderung führt jedoch zu einer Grauzone in der Diagnostik von Herzerkrankungen und Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Sportlern (Maron, Douglas, Graham, Nishimura & Thompson, P. D., 2005).

Zusätzlich dazu werden bei extremen Ausdauersportlern zur Aufrechterhaltung des erhöhten Schlagvolumens eine Vergrößerung des vor allem rechten Vorhofes beobachtet. Durch die Dilatation kommt es zu einem chronischen Remodelling und damit einhergehend zu einer leichter induzierbaren Arrhyth-

mie (Benito et al., 2011). Heidbuchel et al. sprechen sogar in extremer Ausprägung von dem Krankheitsbild der „exercise-induced RV [rightventricular] arrhythmogenic cardiomyopathy“ (Heidbuchel, Prior & La Gerche, 2012, S. 149). Diese doch selten auftretende Form der Kardiomyopathie kann jedoch leicht in der kardiologischen Abklärung besonders bei jungen Sportlern übersehen werden, da sie dem normalen „Sportler-Herz“ sehr ähnlich ist (Heidbuchel et al., 2012). Trotz alledem und vor allem wegen der verhältnismäßigen Seltenheit dieses Phänomens weisen extreme Ausdauersportler eine höhere Lebenserwartung als die nicht sportlich aktive Normalbevölkerung auf (La Gerche & Heidbuchel, 2014). Diese verschleierte Störungen der physiologischen Herzaktivität könnten somit ein Grund für plötzliche Todesfälle bei sehr starker Belastung wie einem Marathonlauf sein (Maron et al., 2005).

#### **1.2.1.2 Kurzfristige Auswirkungen des Marathonlaufens auf das Herz**

Darüber hinaus finden sich im Speziellen in der Akutphase nach einem Marathonlauf weitere Veränderungen des Herzens. Zuerst sollen nun echokardiographische und anschließend biochemische Alterationen erörtert werden. Sowohl bei Ironmanläufern als auch bei Halb-Ironman-Läufern konnte nach dem Rennen eine sowohl diastolische als auch systolische Dysfunktion des linken Ventrikels detektiert werden. Hierzu gehörten veränderte Relaxationscharakteristika und verringerte inotrope Kontraktilität (G. P. Whyte et al., 2000). Durch die akut erhöhte Volumenbelastung während des Laufes sinkt zusätzlich die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (O’Keefe et al., 2012). Des Weiteren reduzieren sich die Höhlengrößen, erhöht sich der pulmonale Druck und verringert sich die Geschwindigkeit des späten Bluteinflusses in der Diastole, welche mitunter zu einer alterierten diastolischen Füllung des Herzens führt (Douglas, O’Toole, Hiller, Hackney & Reichel, 1987; Neilan et al., 2006). All diese Veränderungen scheinen sich jedoch verstärkt auf den rechten Ventrikel zu beziehen. Sie repräsentieren dennoch eine eingeschränkte Funktion und Überlastung des Herzens (Levine, 2014).

Zusätzlich zu den Alterationen der Herzmechanik ist eine Erhöhung der Myokardinfarktmarker Troponin T und Creatinkinase MB (Neilan et al., 2006), sowie eine Augmentation inflammatorischer Biomarker, wie zum Beispiel Interleukin 6 (Scherr et al., 2011), zu beobachten. Diese Werte sind

repräsentative Parameter für die Schädigung von Herzmuskelzellen und spiegeln so die Belastung des Herzens während des Wettkampfs wider. Im Verlauf normalisieren sich diese jedoch innerhalb von 72 Stunden (Neilan et al., 2006; Scherr et al., 2011; Tulloh et al., 2006). Ein weiterer möglicher Hinweis auf myokardiale Veränderungen wie bei einem Infarktgeschehen stellt auch die verlangsamte Gadolinium Aufnahme im MRT des Herzens dar. Diese ist mit einer geringeren kardial-ereignisfreien Überlebensrate als bei Läufern mit normaler Aufnahme vergesellschaftet (Breuckmann et al., 2009; Schmermund, Voigtländer & Nowak, 2008). All diese strukturellen und funktionellen Veränderungen werden als „Cardiac Fatigue“ (frei übersetzt Erschöpfung des Herzens) bezeichnet. Dieser Begriff bezieht sich vor allem auf den passageren Vorgang und die Rückbildung der veränderten Biomarker sowie der funktionellen Veränderungen (Douglas et al., 1987; Predel, 2014; Tulloh et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass starke körperliche Belastung zwar in einzelnen Fällen einen Myokardinfarkt auslösen kann (Mittleman et al., 1993), jedoch bei den meisten Läufern auf Grund der Rückbildung der Marker für die Herzschädigung keine Erhöhung des Gesamtrisikos der Mortalität bei Marathonläufen besteht. Somit ist das absolute Risiko eines Myokardinfarkts während eines Marathons deutlich geringer als angenommen (Predel, 2014). Auch das durch verschiedene Forschungsgruppen diskutierte Risiko für Fibrosierungen des Herzmuskels durch extreme Belastungen konnte nicht bestätigt werden (Florescu et al., 2010; Levine, 2014).

### **1.2.2 Folgen eines Marathonlaufes auf die Gefäße**

Genauso wie beim Herzen stellt sich nach kontinuierlichem Training die Frage, ob sich die Gefäße den veränderten Anforderungen anpassen. Bereits Thompson et al. stellten die Reduktion von arteriosklerotischen Risikofaktoren durch körperliche Aktivität dar (Thompson, P. D. et al., 2003). Kontinuierlicher extremer Ausdauersport führt des Weiteren zu einer Umstrukturierung der arteriellen Wand und einer Erweiterung des Lumens der großen Arterien. Hierzu zählt unter anderem die Abnahme der Intima-Media-Dicke, welche das Risiko für zerebrale und kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagt (Bots, Hoes, Koudstaal, Hofman & Grobbee, 1997). Auch die Reaktion auf Belastung und somit Funktion der Arterien verbessert sich durch Ausdauertraining (DeVan & Seals, 2012; Dinunno et al., 2001; Green, Spence, Rowley,

Thijssen & Naylor, 2012; Schmidt-Trucksäss et al., 2000).

Durch die beschriebenen Veränderungen wird eine bessere Blut- und somit Sauer- und Nährstoffversorgung der Muskulatur sowie des gesamten Organismus gewährleistet. Als Basis dieser Effekte wird vor allem die durch den erhöhten Blutfluss und damit vermehrten Scherstress induzierte endotheliale Reaktion diskutiert (Newcomer, Thijssen & Green, 2011). Mittels einer verbesserten endothelialen Reaktion und somit Kontraktion beziehungsweise Dilatation der Gefäße kann das kardiovaskuläre System schneller und effizienter auf die aktuelle Beanspruchungssituation reagieren. So reichen bereits vier Wochen moderaten Trainings aus, die basal Stickstoffausschüttung (ein Vasodilatator-NO) des Endothels zu erhöhen (Kingwell, Sherrard, Jennings & Dart, 1997; Tinken et al., 2010). Hierbei befindet sich das Maß des Scherstress während eines Ausdauertrainings in einem zuträglichen Bereich (Laughlin, Newcomer & Bender, 2008). Diese Wirkung körperlicher Betätigung kann sogar zu einer Abmilderung altersbedingten Umbaus in der Arteria Carotis führen (Gratze et al., 2005).

Trotzdem werden auch negative Effekte des erhöhten Wandstress durch vermehrte Freisetzung von Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen und Expression von proatherogenen Genen diskutiert, welche zur Schädigung des Endothels führen können (Laughlin et al., 2008). Die Konsequenzen von extremem Ausdauersport auf das endotheliale System sind somit noch nicht vollends geklärt.

All die positiven Auswirkungen von Sport auf das vaskuläre System konnten jedoch nur für Ausdauersportler beobachtet werden. In mehreren Studien (Li et al., 2014; Miyachi, 2013; Otsuki et al., 2007) waren negative Effekte extremen Krafttrainings auf die Gefäßstruktur zu sehen. Wird dieses jedoch in moderater Form ausgeführt, zeigen sich keine Verschlechterungen. Hierbei spielt vornehmlich die Frequenz, weniger die Intensität des Krafttrainings die entscheidende Rolle (Ashor et al., 2014). Den besten Outcome in Bezug auf die Gefäßstruktur zeigte das Ausdauertraining, beziehungsweise eine Kombination aus Ausdauer- und moderatem Krafttraining (Ashor et al., 2014; Li et al., 2014).

Zusätzlich zu den langfristigen Effekten zeigen sich jedoch auch kurzfristige Folgen eines Marathonlaufes auf die Gefäße. In der Akutphase während und nach einem Marathonlauf zeigt sich eine Abnahme der Compliance der großen Arterien (Burr et al., 2012) und des Augmentationsindex (AIx) (Vla-

chopoulos et al., 2010) sowie eine Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) (Wilhelm et al., 2014). Die PWV steigt mit Abnahme des Gefäßdurchmessers und der Elastizität und stellt somit einen Parameter für die Gefäßsteifigkeit dar. Auch der AIx kann zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit herangezogen werden, wobei dieser von mehr Faktoren als die PWV abhängig ist. Folglich kommt es kurz nach einem Marathonlauf zu einer Erhöhung der Gefäßsteifigkeit und damit zu einer verminderten Adaptationsfähigkeit der Gefäße an die aktuelle Bedarfssituation (Vlachopoulos et al., 2010; Wilhelm et al., 2014). Im Alter nimmt der AIx, ähnlich wie die PWV durch arterielle Versteifung und atherosklerotische Prozesse, zu (Baulmann et al., 2010; Behrends, J.C. et al., 2010).

Zusätzlich kommt es durch extremen Ausdauersport zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses, welcher mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose und endothelialer Schädigung assoziiert ist (Knez, Coombes & Jenkins, 2006). Diese Befunde ähneln dem Bild der physiologischen Alterung des Körpers und der pathologischen Kalzifizierung der Gefäße. Die meisten dieser Veränderungen stellten jedoch passagere Ereignisse dar und ähneln dem Bild der Cardiac Fatigue (Förstermann & Sessa, 2012; Wilhelm et al., 2014). Allerdings wiesen zwei Studien darauf hin, dass Ultramarathonläufer dauerhaft eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit (Vlachopoulos et al., 2010) und eine geringere Compliance der großen Arterien haben (Burr et al., 2014). Hierzu finden sich jedoch widersprüchliche Befunde, welche von Radtke et al. nicht reproduziert werden konnten (Radtke et al., 2014). So scheint extremer Ausdauersport eher Auswirkungen auf die zentrale als auf die periphere Hämodynamik zu haben (Knez, Sharman, Jenkins & Coombes, 2008). Auch stellen sich keine persistenten Auswirkungen auf die Mikrozirkulation in den peripheren Gefäßen dar (Pressler et al., 2011).

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass Ausdauersport auch auf das vasculäre System sowohl positive als auch negative Auswirkungen hat. Die positive Wirkung scheint hierbei jedoch zu überwiegen. Darüber hinaus sollte die Funktion der peripheren Gefäße noch weiter untersucht werden.

### 1.3 Das Endothel

Das Endothel stellt die innerste Zellschicht der menschlichen Gefäße dar, welche die Grenzschicht zwischen Gefäßlumen und vaskulärer Media bildet.

Seit seiner Entdeckung 1929 wurde das Endothel lange Zeit für eine funktionslose physikalische Barriere gehalten (Pilz, 2004). 1980 wurde durch die Arbeit von Furchgott und Zawadzki erstmals bewusst, dass das Endothel ein komplexes Organ mit unterschiedlichsten Funktionen darstellt (Furchgott & Zawadzki, 1980). Im Folgenden sollen nun der Aufbau und die wichtigsten Funktionen des Endothels dargestellt werden. Darauf folgt eine genauere Betrachtung des NO-Systems sowie der endothelialen Dysfunktion, deren Messung und Auswirkungen.

### 1.3.1 Aufbau und Funktion

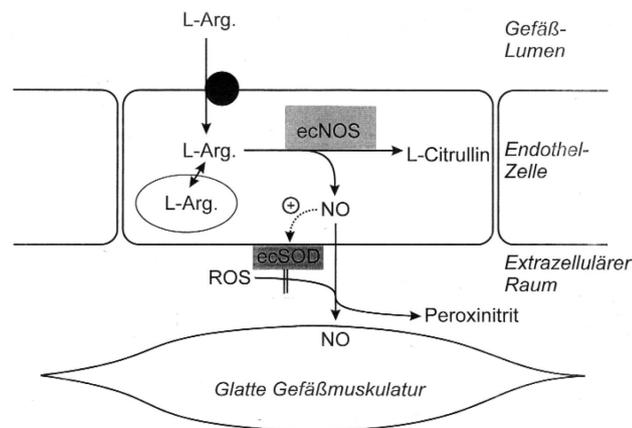
„Endothelzellen kleiden als Monolayer alle Gefäße des Körpers aus, wobei sie in ihrer Morphologie den lokalen mechanischen Aufgaben angepasst sind“ (Pilz, 2004, S.12). Hierbei variiert die Permeabilität von fast impermeabel im Gehirn bis zu regem transmembranen Stoffaustausch in der Leber (Pilz, 2004). Diese circa 1 Billion hochspezialisierten Zellen mit einer Dicke von oft weniger als  $1 \mu\text{m}$ , bilden eines der größten Organe des menschlichen Körpers und übernehmen viele unterschiedliche parakrine und endokrine Funktionen (Pilz, 2004; Rösen, 2002).

Die vier großen pathophysiologischen Gleichgewichte die von der Endothelfunktion beeinflusst werden sind der Gefäßtonus, die Gerinnung, das Wachstum und das Entzündungsgeschehen. Diese Anforderungen kann das Endothel durch seine Fähigkeit auf mechanische und chemische Reize zu reagieren und selbst durch Expression unterschiedlicher Moleküle weitere Reaktionen auszulösen, erfüllen (Pilz, 2004; Rösen, 2002; Schwarzacher S.P., 2002).

### 1.3.2 Physiologie - das NO-System

Heute ist als Schlüsselfaktor dieser Vorgänge das NO-System bekannt (Rösen, 2002). NO wird bei der Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin freigesetzt. Dieser Vorgang wird in den Endothelzellen durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) katalysiert (siehe Abbildung 1.1). Das flüchtige Gas NO diffundiert von dort einerseits in das Gefäßlumen wo es eine antiadhäsive und antithrombotische Wirkung hat, andererseits in die glatten Muskelzellen. Hier stimuliert es die lösliche Guanylatcyclase, welche die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (GMP) katalysiert. Der Anstieg der Konzentration von zyklischem GMP führt zu

einer Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration und somit zu einer Hemmung der Kontraktion der glatten Muskelzellen, die eine Relaxation der Gefäßmuskulatur zur Konsequenz hat (Moncada & Higgs, 1993; Pilz, 2004). Somit hat NO eine zentrale Rolle in der Regulation des Vasotonus und damit der Steuerung des Blutdrucks inne (Moncada & Higgs, 1993; Moncada, Palmer & Higgs, 1991; Pilz, 2004).



**Abbildung 1.1:** Zellulärer Mechanismus der NO-Produktion und Wirkung (Walther & Hambrecht, 2001, S.217).

Von den NO-Synthasen sind drei Isoformen bekannt. Alle NO-Synthasen benutzen die Substrate L-Arginin und molekularen Sauerstoff. Sie benötigen die folgenden Kofaktoren: Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP), Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD), Flavin-Mononukleotid (FAM), Tetrahydrobiopterin und Häm (Förstermann & Sessa, 2012; Rösen, 2002). Die neurale NO-Synthase (nNOS) wird kontinuierlich exprimiert und dient der neuronalen Plastizität, sowie der zentralen Blutdruckregulation. Die induzierbare NO-Synthase (iNOS) kommt vorwiegend in Monozyten und Makrophagen vor und produziert eine große Menge an NO, welche zytotoxische Effekte auf parasitäre Zielzellen hat. Die eNOS katalysiert, wie bereits beschrieben, die endotheliale Produktion von NO und ist vor allem in spezifischen Mikrodomänen der Plasmamembran von Endothel- und Muskelzellen sowie den Kardiomyozyten lokalisiert. Diese werden als Caveolae bezeichnet (Förstermann & Sessa, 2012; Rösen, 2002).

Die Vasodilatation durch die endotheliale Produktion von NO erfolgt sowohl

basal, um den Gefäßtonus im Gleichgewicht von Dilatation-Kontraktion zu halten, als auch durch Stimulation (Weidinger & Frick, 2000). Eine zentrale Rolle nimmt hierbei die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration ein. Diese Aktivierung und somit Mobilisierung von Calcium kann durch verschiedene Stimuli erfolgen. Hierzu zählen rezeptorabhängige Substanzen wie Bradykinin, Acetylcholin und Histamin, pharmakologische Stoffe wie Kalziumionophore und physikalische Stimuli, wie erhöhter Wandstress und Hypoxie. Diese führen durch die erhöhte Verfügbarkeit von Calcium zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur und somit Dilatation der Gefäße (Rösen, 2002; Weidinger & Frick, 2000).

## 1.4 Endotheliale Dysfunktion

Wie bereits oben beschrieben übernimmt das Endothel eine Reihe von wichtigen Funktionen im Körper. Kommt es hierbei durch eine Störung des Endothels zu einem Ungleichgewicht der einzelnen Aufgaben spricht man von einer endothelialen Dysfunktion. Davon betroffen sind eine Störung des Vasotonus mit verminderter Relaxation der Gefäße, eine Veränderung der Gefäßpermeabilität, eine Störung der Gefäßwandarchitektur, welche sich durch eine Intimahyperplasie äußert, sowie verstärkte Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion und damit einhergehend ein stark erhöhtes Artherosklerose-risiko (Kelm & Strauer, 1999; Weidinger & Frick, 2000).

In der Fachliteratur wird der Begriff der endothelialen Dysfunktion jedoch häufig auch mit einer Störung im L-Arginin-NO-Stoffwechsel gleichgesetzt (Kelm & Strauer, 1999). Gründe dafür sind die zentrale Rolle des NO als singulärer Signalstoff bei der Vermittlung der kardinalen Endothelfunktion sowie die weithin bekannte Synthese und der Metabolismus von NO (Kelm & Strauer, 1999).

Im Folgenden sollen nun die möglichen Mechanismen einer endothelialen Dysfunktion dargestellt werden.

### 1.4.1 Pathogenese

Die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion ist ein multifaktorieller Prozess, welcher bis heute nicht im Detail geklärt ist. Im Folgenden sollen nun einige pathologische Mechanismen hierfür dargestellt werden. Grundsätzlich

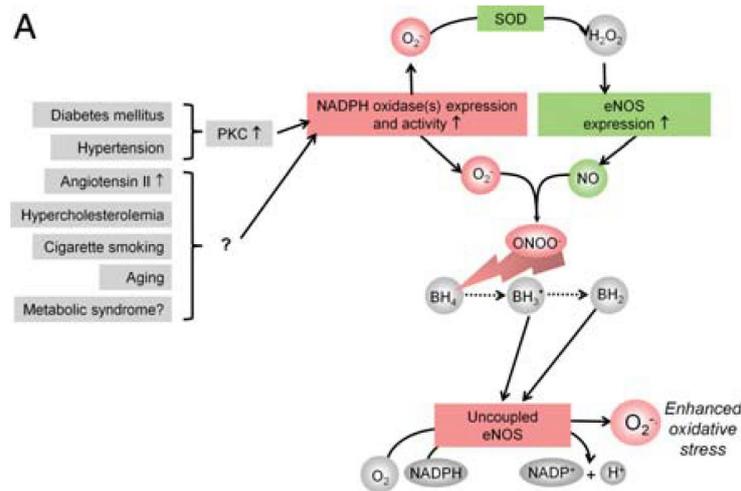
münden all diese Vorgänge in einer gemeinsamen Endstrecke, der verminderten Bioverfügbarkeit von NO (Rösen, 2002). Diese kann unter anderem durch eine verminderte Aktivität der eNOS, ein reduziertes Substrat- und Kofaktorenangebot, einer Vermehrung von freien Sauerstoffradikalen oder einem beschleunigten Abbau liegen (Pilz, 2004; Weidinger & Frick, 2000). Eine verminderte Aktivität der eNOS kann unter anderem auf ein Fehlen des Substrates L-Arginin zurückzuführen sein. Hierfür sprechen einige Studien, die positive Auswirkungen auf das NO-Angebot nach L-Argininsubstitution zeigten (Drexler, Zeiher, Meinzer & Just, 1991; Weidinger & Frick, 2000). Des Weiteren kann die Reaktion von L-Arginin zu Citrullin und NO bei fehlenden Kofaktoren nicht regelhaft ablaufen. Hierbei scheint vor allem Tetrahydrobiopterin eine wichtige Rolle zu spielen, da ein vermindertes Angebot dessen eng mit einer reduzierten eNOS-Aktivität und NO-Produktion korreliert ist (Förstermann & Sessa, 2012; Harrison, 1997). Auch eine endogene Antagonisierung der eNOS durch asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) führt zu einer Senkung des NO-Spiegels. ADMA scheint auch vermehrt bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Hypercholesterinämie aufzutreten (Harrison, 1997).

Doch auch an der eNOS selbst kann es zu strukturellen Veränderungen kommen. So konnte bei Untersuchung mit Knockout-Mäusen gezeigt werden, dass eine unterschiedliche Phosphorylierung der eNOS zu einer Veränderung in der NO-Produktion führen kann (Atochin & Huang, 2010). Auch kommt es mit dem Alter durch Deacetylasen zu einer Herunterregulierung der Expression der eNOS (Vita, 2011). Des Weiteren ist eine tonische Inhibition des Enzyms durch eine Caveolin-Erhöhung beschrieben (Feron & Kelly, 2001).

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Bioverfügbarkeit von NO stellt oxidativer Stress dar. Hierbei reagiert Sauerstoff Superoxid  $O_2^{\cdot-}$  mit NO zu Peroxinitrit  $ONOO^-$  und steht somit nicht mehr als Gefäßdilator zur Verfügung. Dieser Effekt tritt besonders durch eine Angiotensin-II-vermittelte Aktivitätssteigerung der Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH)/NADPH-Oxidasen auf. Diese scheinen speziell bei Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertension und Hyperlipidämie erhöht zu sein (Bonetti, 2002; Harrison, 1997; Vita, 2011).

Durch vermehrten oxidativen Stress kommt es zusätzlich zu einem weiteren negativen Phänomen - der Entkopplung der eNOS (siehe Abbildung 1.2)

(Förstermann & Sessa, 2012).



**Abbildung 1.2:** Mechanismus der Entkopplung der endothelialen NO-Synthase und deren mögliche Ursachen (Förstermann & Sessa, 2012, S.835).

Dabei wird durch Sauerstoffsuperoxid der essenzielle Kofaktor Tetrahydrobiopterin oxidiert. Dies wiederum entkoppelt die  $O_2$ -Reduktion sowie NO-Bildung und wandelt die eNOS von einem funktionalen zu einem dysfunktionalen Enzym um, welches in der Konsequenz selbst  $O_2^-$  produziert und somit den oxidativen Stress noch erhöht. Diese Entkopplung tritt auch bei erhöhter ADMA und verminderter Tetrahydrobiopterin Konzentration auf (Förstermann & Sessa, 2012).

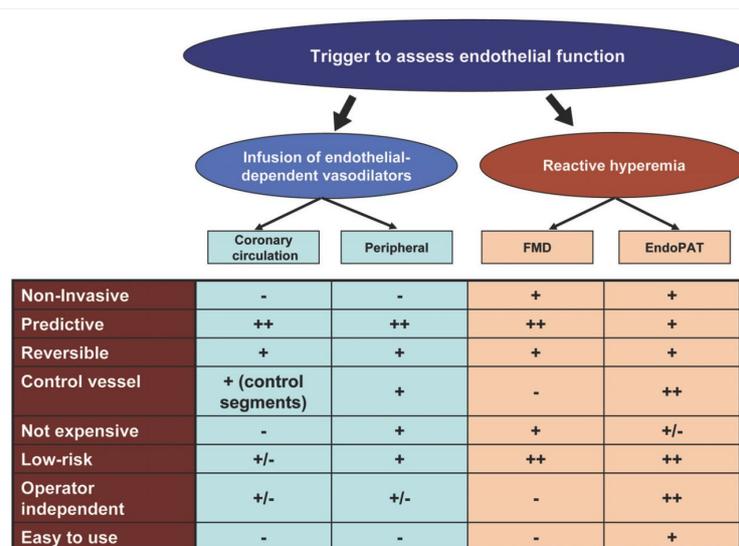
Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Risikofaktoren für endotheliale Dysfunktion dieselben sind wie die für Atherosklerose: Rauchen, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, mangelnde Bewegung etc. (Davignon & Ganz, 2004; Vita, 2011).

Dieses komplexe Zusammenspiel der NO-Produktion und der möglichen Störungsmechanismen ist noch nicht vollends aufgeklärt und bedarf weiterhin detaillierter Forschung. All diese Faktoren begünstigen jedoch durch die herabgesetzte NO-Bioverfügbarkeit atherosklerotische Vorgänge in den Gefäßen (Bonetti, 2002), welche wiederum das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen erhöhen (Lerman & Zeiher, 2005; Matsuzawa et al., 2013). Hierbei ist bemerkenswert, dass eine endotheliale Dysfunktion schon vor Auftreten von atherosklerotischen Veränderungen sichtbar ist und somit gut als präklini-

scher Marker verwendet werden kann (Schächinger, Britten & Zeiher, 2000). Dies impliziert die frühzeitige Erkennung und Erforschung der endothelialen Dysfunktion als einen wichtigen Aspekt bei der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen.

### 1.4.2 Möglichkeiten der Messung der endothelialen Funktion

Die Messung der endothelialen Funktion kann auf viele unterschiedliche Arten erfolgen. Diese sollen nun im Folgenden kurz dargestellt werden. Grundsätzlich kann bei der Erfassung der endothelialen Funktion zwischen invasiven und noninvasiven, sowie zentralen und peripheren Verfahren unterschieden werden (Flammer et al., 2012). In Abbildung 1.3 wird hierzu eine Übersicht gegeben.



**Abbildung 1.3:** Übersicht der Möglichkeiten der Messung der endothelialen Funktion, aufgegliedert nach Invasivität (Flammer et al., 2012, S. 755).

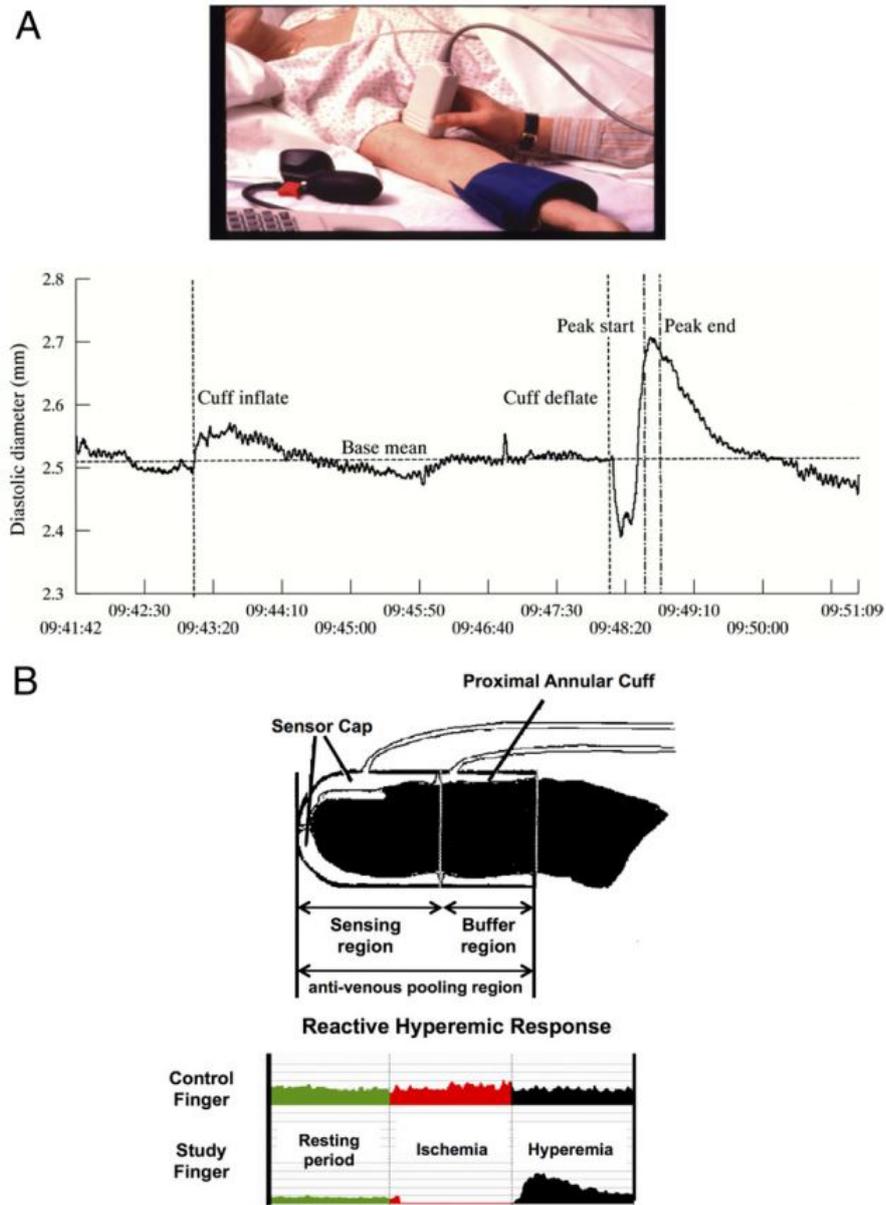
Zu den invasiven Methoden zählen unter anderem die intrakoronare Injektion von Acetylcholin (ACh) unter einer quantitativen Angiographie sowie die koronare mikrovaskuläre Funktionsmessung mittels Dopplerdrähten. Bei beiden Methoden wird ein endothelabhängiger Vasodilatator appliziert und die Reaktion beobachtet. Diese sind jedoch vor allem bei Patienten mit bestehender Erkrankung im klinischen Rahmen und erforderlicher Angio-

graphie durchführbar und für Untersuchungen am gesunden Probanden auf Grund der hohen Invasivität nicht zu empfehlen (Flammer et al., 2012). Zur Untersuchung der peripheren Gefäße bieten sich drei Hauptverfahren an. Die Venenverschlussplethymosgraphie, die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) und die periphere arterielle Tonometrie mittels EndoPAT<sup>TM</sup> (Lekakis et al., 2011). Die Venenverschlussplethymosgraphie ist eine sehr alte Methode zur Messung des Blutflusses im Gewebe. Hierbei wird eine Manschette an einer Extremität so weit aufgepumpt, dass der venöse Ausfluss verhindert wird, der arterielle Einstrom jedoch weiterhin gewährleistet ist. Durch die veränderten Volumina können Rückschlüsse auf den arteriellen Einstrom gezogen werden (Lekakis et al., 2011). Für die in vivo Untersuchung der endothelialen Funktion wurde eine Methodik mit einem arteriellen Zugang zur Applikation von endothelialen Agonisten etabliert, welche sehr valide und reproduzierbare Ergebnisse liefert, jedoch auf Grund der Invasivität heute weniger Anwendung findet. Die FMD und EndoPat<sup>TM</sup> sind zwei nicht invasive Techniken, welche nicht auf dem Prinzip der Applikation bestimmter Substanzen beruhen, sondern mit dem Phänomen der reaktiven Hyperämie nach passagerer Ischämie arbeiten. Auch wenn diese beiden Verfahren nicht direkt die endotheliale Funktion im Gefäß erheben, korrelieren sie jedoch gut mit den invasiven Methoden (Flammer et al., 2012). Zum besseren Verständnis der Untersuchungen wird in Abbildung 1.4 hierzu ein kurzer Überblick gegeben.

Die FMD ist eine der meistgenutzten Methoden zur Erfassung der endothelialen Funktion. Sie beruht auf der Reaktion arterieller Kapazitätsgefäße, auf veränderten Blutstrom, mit einer Zunahme des Gefäßdurchmessers durch einen endothelabhängigen Mechanismus. Am zu untersuchenden Arm wird mittels Ultraschall im Längsschnitt die Arteria brachialis dargestellt. Im Anschluss wird unterhalb der Ellenbeuge eine Blutdruckmanschette für fünf Minuten auf einen Wert oberhalb des systolischen Blutdruckes aufgepumpt. Nach dem Ablassen des Druckes und der damit verbunden kurzzeitigen Ischämie kommt es zu einer reaktiven Hyperämie, welche mittels des Gefäßdurchmessers erfasst wird. Bei vorhandener endothelialer Dysfunktion lässt sich die NO-vermittelte Vasodilatation nur vermindert bis gar nicht nachweisen (Lekakis et al., 2011). Ein großer Nachteil der FMD ist jedoch ihre starke Abhängigkeit von den Erhebungsbedingungen und dem Untersucher. Hier bedarf es vieler Trainings und standardisierter Protokolle um die

vielen möglichen Störvariablen, wie zum Beispiel zu kurze Ruheperiode vor der Messung, schlechte Anbringung der Ultraschallsonde etc. zu eliminieren (Flammer et al., 2012).

Auf dem selben Prinzip wie die FMD beruht auch die Messung mittels EndoPAT<sup>TM</sup>. Hierbei werden durch zwei pneumatische Fingerproben pulsatile arterielle Volumenveränderungen plethysmographisch erhoben (Lekakis et al., 2011). Dazu werden die Fingerkappen auf 70 mmHg aufgepumpt, um eine Verzerrung durch venöse Überdehnung zu vermeiden. Nun wird an einem Oberarm eine Blutdruckmanschette für fünf Minuten mit mindestens 50 mmHg über dem systolischen Blutdruck aufgepumpt. Der zweite Arm bleibt in Ruhe und dient zur Kontrolle. Nach Ablassen des Druckes kann auch hier eine reaktive Hyperämie durch eine Erhöhung der Fingerpulsamplitude beobachtet werden (Lekakis et al., 2011). Ein großer Vorteil dieser Methode stellt die Beobachterunabhängigkeit dar, da die Messung allein durch das Gerät durchgeführt wird (Flammer et al., 2012).



**Abbildung 1.4:** Die Untersuchungsaufbauten der flussvermittelten Vasodilatation und EndoPAT<sup>TM</sup> im Überblick (Marti et al., 2012, S. 1460).

Auch konnte gezeigt werden, dass die Messung via Fingerplethysmographie eine mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion (Bonetti et al., 2004) sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit metabolischem Syndrom (Sauder et al., 2014) gut nachweisen konnte. Darüber hinaus kor-

relieren die Ergebnisse der EndoPAT<sup>TM</sup>-Messung gut mit der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse (Rubinshtein et al., 2010).

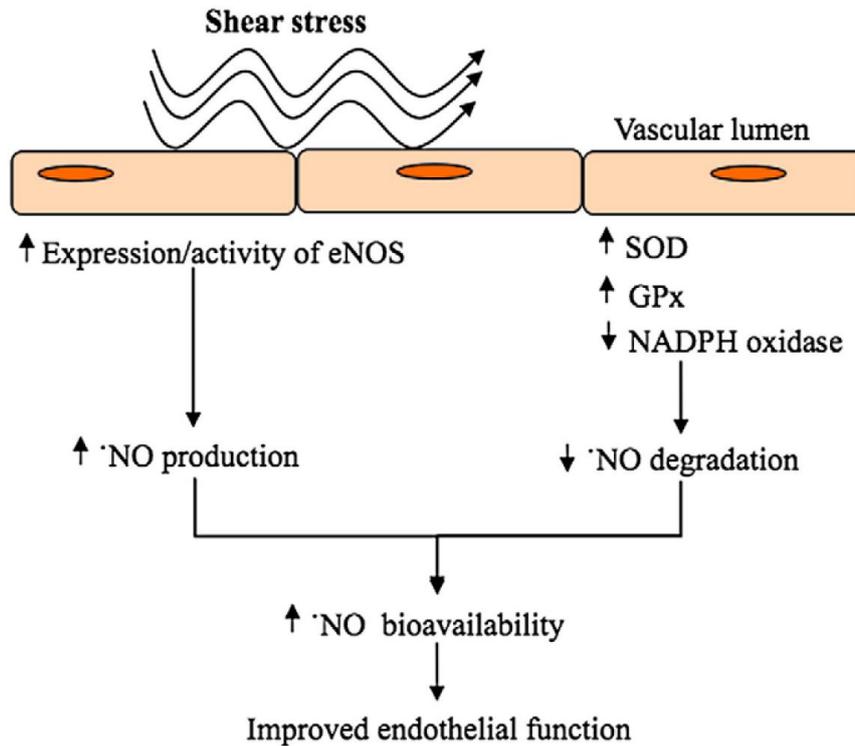
### 1.4.3 Endotheliale Funktion und Sport

Weiter oben wurde bereits die Auswirkung von Sport auf die Gefäße im Allgemeinen dargestellt. Nun soll noch ein kurzer Überblick über die Forschungsergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von körperlicher Aktivität auf das Endothel im Speziellen gegeben werden.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass regelmäßige körperliche Bewegung positive Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von NO und somit die Endothelfunktion hat (Green, Maiorana, O’Driscoll & Taylor, 2004; Walther, Gielen & Hambrecht, 2004). Dieser Effekt zeigt sich sowohl in den Koronararterien als auch in den Widerstandsgefäßen (Hambrecht et al., 2000). Hierbei profitieren untrainierte Personen mit eingeschränkter endothelialer Funktion mehr als bereits sportlich aktive Probanden (Maiorana, O’Driscoll, Taylor & Green, 2003). Aber auch ältere Menschen und Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen können ihre Endothelfunktion noch durch sportliche Betätigung verbessern (Moyna & Thompson, 2004). Bezüglich der Trainingsmodalität konnten Ashor et al. (Ashor et al., 2014) zeigen, dass bei Ausdauertraining vor allem eine hohe Trainingsintensität vorteilhaft ist, wohingegen bei Krafttraining die Frequenz der Trainingseinheiten der entscheidende Faktor zu sein scheint.

Als physiologische Grundlage dieser Effekte werden unter anderem die erhöhten Scherkräfte und der vermehrte Blutfluss während des Sportes diskutiert. Durch den angehobenen Scherstress kommt es in den Endothelzellen zu einer gesteigerten eNOS-Expression und somit NO-Produktion (siehe Abbildung 1.5) (Britten, Zeiher & Schächinger, 2000; Walther & Hambrecht, 2001). Gleichzeitig kommt es durch die Aktivität der eNOS zu einer Abnahme der freien Sauerstoffradikale, welche NO binden (Ribeiro, Alves, Duarte & Oliveira, 2010). Des Weiteren scheint körperliche Bewegung einen anti-inflammatorischen Effekt zu haben, welcher durch eine Abnahme von C-reaktivem Protein sowie Zytokinen und einer verminderten Anzahl an Adhäsionsmolekülen vermittelt wird (Di Francescomarino, Sciartilli, Di Valerio, Di Baldassarre & Gallina, 2009; Ribeiro et al., 2010). Darüber hinaus kommt es zur vermehrten Ausschüttung und Genexpressierung antikoagulatorischer

Substanzen (J. J. Whyte & Harold Laughlin, 2010).



**Abbildung 1.5:** Die Auswirkungen von Scherstress auf das Endothel (Ribeiro, Alves, Duarte & Oliveira, 2010, S. 216).

Diese Effekte sind jedoch nicht nur von kurzfristiger Dauer. Mit anhaltendem Training werden auch Reize für chronische Veränderungen der Gefäße gesetzt (Maiorana et al., 2003; Vanhoutte, Shimokawa, Feletou & Tang, 2016). Hierbei scheint unter anderem die veränderte Expression von eNOS und deren Phosphorylierung eine Rolle zu spielen (Green et al., 2004). Zusammenfassend lässt sich folglich festhalten, dass Sport sowohl kurzfristig, als auch langfristig positive Auswirkungen auf die endotheliale Funktion haben kann.

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Aus den vorhergehenden Abschnitten wird ersichtlich das Sport sowohl positive, als auch negative Auswirkungen auf den Körper haben kann. Hierbei

scheinen jedoch in Trainingsstudien die positiven Effekte zu überwiegen. In diesen Studien waren die Trainingseinheiten jedoch streng vorgegeben und spiegelten ein moderates Trainingsniveau wider.

In der vorliegenden Studie sollte jedoch im Speziellen der Gefäßstatus von extremen Ausdauersportlern, Marathonläufern untersucht werden, um mögliche schädigende Effekte von zu hoher körperlicher Belastung frühzeitig zu erkennen. Hierbei wurde die Endothelfunktion als sensitiver Marker für präklinische Gefäßschädigungen mittels EndoPAT<sup>TM</sup> untersucht.

## 2. Material und Methoden

Im Folgenden soll nun die Studie zum Gefäßstatus von Marathonläufern genauer beschrieben werden. Hierbei wird zunächst das Studiendesign mit den Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt. Darauf folgt der Untersuchungsablauf sowie eine Erläuterung der Messverfahren. Abschließend folgt die statistische Datenanalyse der Ergebnisse.

### 2.1 Studiendesign

Mit der Studie zum Gefäßstatus von Marathonläufern wurde im September 2013 begonnen. Die im Folgenden als "Gefäßstudie" bezeichnete Untersuchung, schließt sich an die Enzy-MagIC-Studie (Grabs, Nieman, Haller, Halle & Scherr, 2014) des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München an. In dieser Studie wurden die Auswirkungen von WobenzymPlus auf die inflammatorischen Vorgänge im Körper nach dem München Marathon 2013 untersucht. Über Fachzeitschriften, Lauf- und Leichtathletikverbände sowie über die Homepage und Ambulanz des Zentrums für Prävention und Sportmedizin wurde über die Studie informiert und anschließend ein Probandenkollektiv von 160 Personen erhoben. Die Gefäßstudie schloss sich an den absolvierten München Marathon an. Der Versuchsaufbau und -ablauf soll im Folgenden genauer beschrieben werden. Bei der Gefäßstudie handelt es sich um eine explorative Beobachtungsstudie die am Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München durchgeführt wurde. Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Gefäße auf Struktur und Funktion bei extremen Ausdauersportler, sowie deren Zusammenhang bezüglich Trainingsgewohnheiten und Leistungsfähigkeit. Die Parameter für Gefäßstruktur und -funktion wurden in einer Sitzung erhoben, wobei sich die vorliegende Arbeit mit den Auswirkungen auf die endotheliale Funktion beschäftigt.

Die Teilnehmer wurden bei den Vorerhebungen der Enzy-MagIC-Studie auf die Gefäßstudie hingewiesen und entsprechend der Zustimmung der Probanden kontaktiert. Die Genehmigung der Gefäßstudie war in dem Antrag der Enzy-MagIC-Studie bei der Ethikkommission beinhaltet. Die Erhebungen fanden im Anschluss an den München Marathon zwischen Oktober 2013 und Januar 2014 statt, um einen zeitlichen Bezug zum München Marathon sowie den Vorerhebungen der Enzy-MagIC-Studie zu gewährleisten.

Als Kontrollgruppe dienten altersentsprechende Referenzwerte, welche aus der aktuellen wissenschaftlichen Literatur entnommen wurden.

## 2.2 Stichprobe

Die Teilnehmer der Gefäßstudie entstammen dem Kollektiv der Enzy-MagIC-Studie und nahmen alle an dem München Marathon 2013 teil. Aus den Studienbedingungen der Enzy-MagIC-Studie sowie den Ergänzungen der Gefäßstudie ergaben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterie.

Einschlusskriterien:

- männlich
- zwischen 20 und 65 Jahre
- mindestens ein erfolgreich abgeschlossener Halbmarathon
- Teilnahme am München Marathon 2013
- Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben

Ausschlusskriterien:

- bekannte Erkrankung des Herzens
- bekannte schwere Koagulopathie
- medikamentöse Behandlung von Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie
- akutes oder chronisches Nierenversagen
- akute oder chronische Lebererkrankung
- akute oder chronische entzündliche Erkrankungen
- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Immunstatus

- muskuloskelettale Erkrankungen
- psychiatrische Erkrankungen
- Tumorerkrankung
- Einnahme von Blutdruck verändernden Substanzen vor der Untersuchung, wie zum Beispiel Kaffee
- und/oder Teilnahme an anderen klinischen Studien

Insgesamt wurden bei der Münchner Gefäßstudie 100 Probanden untersucht, wobei für die Betrachtung der endothelialen Funktion 99 Teilnehmer eingeschlossen werden konnten.

### 2.3 Vorerhebungen durch die Enzy-MagIC-Studie

Im Rahmen der Enzy-MagIC-Studie (Grabs et al., 2014) fanden im September 2013 einige Voruntersuchungen statt, deren Daten auch in der Auswertung der Gefäßstudie genutzt wurden. Diese sollen nun kurz dargestellt und erläutert werden.

Im Vorfeld zur Enzy-Mag-IC Studie mussten die Teilnehmer einen anamnestischen Fragebogen ausfüllen. Hierbei wurden einerseits die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt, andererseits eine kardiovaskuläre Familienanamnese, zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils, erhoben. Dabei wurden koronare Herzerkrankungen, Schlaganfälle und plötzlicher Herztod unter 60 Jahren in der Familie (inklusive Onkel, Tanten und Großeltern) erfasst. Zusätzlich wurden die Probanden gebeten Angaben zu ihrem Nikotinkonsum zu machen (Raucher, Nichtraucher und ehemaliger Raucher) sowie das Auftreten von Synkopen anzugeben.

Des Weiteren wurde die Trainingshistorie erfragt. Hierunter fielen absolvierte Wochen- beziehungsweise Jahreskilometer sowie die Anzahl der Vorbereitungswochen auf den Marathon und bereits absolvierte Halbmarathon (HMT), Marathon (MT) und Ultramarathon (UMT).

An diese Fragebogenerhebung schloss sich ein Untersuchungstermin im Zentrum für Prävention und Sportmedizin an. Zuerst wurden Basischarakteristika, wie Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), Körperfett und Ruhepuls erhoben. Nach einer Blutabnahme mit Messung folgender Parameter: Cholesterin, HDL, LDL, LDL-HDL-Quotient, Triglyceride, Kreati-

min, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Glukose, wurde darüber hinaus eine Spiroergometrie zur Leistungserfassung durchgeführt. Bei dieser Untersuchung mussten die Teilnehmer auf dem Laufband bis zu subjektiven maximalen Ausbelastung laufen. Als Kernparameter dieser Messung wurde in der vorliegenden Arbeit die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2\text{max}$ ) als Variable für die Leistungsfähigkeit der Teilnehmer verwendet. Dies stellt den Goldstandard der Testung der kardiopulmonalen Fitness dar. Eine höhere  $\text{VO}_2\text{max}$  geht hierbei mit einer höheren Sauerstoffverfügbarkeit bei Maximalbelastung und damit höherer Leistungsfähigkeit einher (Balady et al., 2010). Es werden im Folgenden sowohl die absolute (in l/min), als auch die um das Körpergewicht relativierte  $\text{VO}_2\text{max}$  (in ml/min/kg) verwendet.

## 2.4 Messungen

Bei der vorliegenden Studie wurden sowohl die Struktur als auch die Funktion der Gefäße untersucht. Dazu wurden im Rahmen der Erhebung mehrere Messungen durchgeführt. Der allgemeine Ablauf soll im Folgenden kurz dargestellt werden, wobei besonders die Messung der Endothelfunktion genauer beschrieben wird.

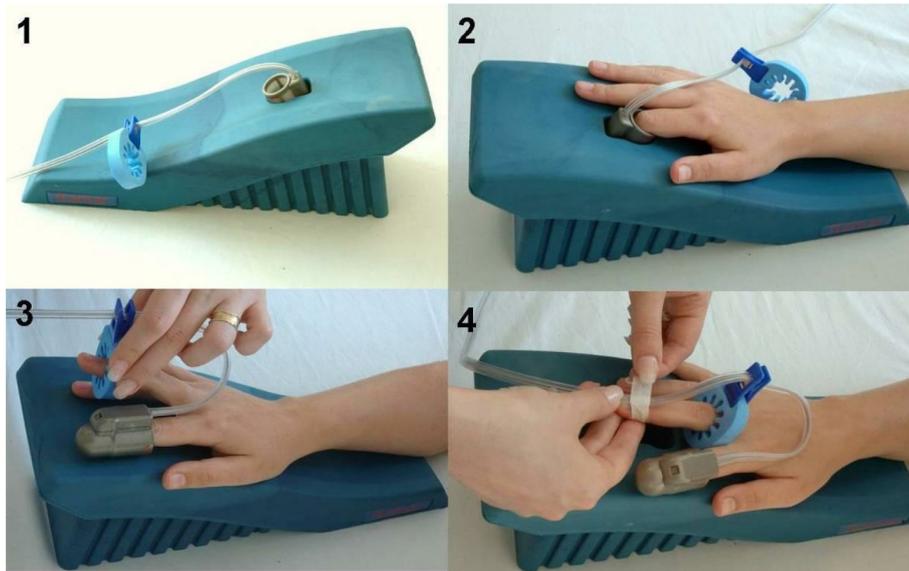
### 2.4.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden stets morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr statt. Der Untersuchungsdauer betrug im Durchschnitt 90 Minuten. Zur Vermeidung circadianer und induzierter Blutdruckschwankungen sowie Reduktion von Störvariablen mussten die Probanden zur Messung nüchtern (seit dem Abendessen) erscheinen. Des Weiteren durften keine Blutdruck verändernden Substanzen wie Tee oder Kaffee getrunken sowie bis zu zwölf Stunden vor der Messung kein Sport betrieben werden. Diesbezüglich wurden die Teilnehmer auch darauf hingewiesen, nicht mit dem Fahrrad zur Messung zu kommen. Darüber hinaus durfte keine Medikamenten- oder Drogeneinnahme sowie kein Nikotinkonsum am Morgen der Untersuchung erfolgt sein. Alle Untersuchungen wurden von zwei geschulten Personen nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt.

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine mündliche Aufklärung der Probanden über den Untersuchungsablauf. Anschließend wurde in liegender Positi-

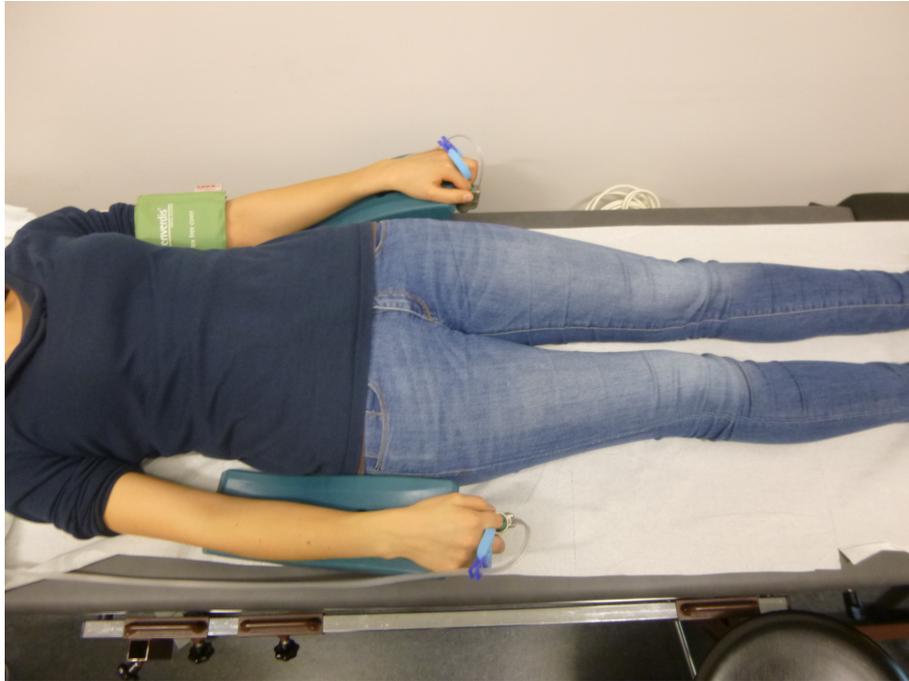
on am rechten Arm der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. In dieser bequem liegenden Position verblieben die Teilnehmer bis zum Ende der Untersuchung um Blutdruckschwankungen durch Lagerungswechsel zu vermeiden. Danach wurde der Knöchel-Arm-Index mittels Vascular Explorer (Firma Enverdis, Jena, Deutschland), die PWV und der AIx mittels SphygmoCor (Firma AtCor Medical, Australien) sowie zusätzlich die PWV mittels Complior (Alam Medical, Paris) erhoben. Nach der Durchführung dieser Messungen waren im Durchschnitt mindestens 30 Minuten vergangen, welche die vorgeschriebene Ruhephase von 15 Minuten vor der EndoPAT<sup>TM</sup>-Messung gewährleistete (Itamar Medical Ltd., 2015). Der im Folgenden dargestellte Untersuchungsablauf beruht auf den Empfehlungen des Usermanuals der Itamar Ltd. zur Benutzung von EndoPAT<sup>TM</sup> (Itamar Medical Ltd., 2015). Während der Messung der Endothelfunktion lagen die Probanden entspannt auf einer Liege in einem Raum mit einer konstanten Temperatur von 21-22°C. Fünf Minuten vor Messungsbeginn wurde erneut am rechten Arm der Blutdruck mittels manueller Messung bestimmt, welcher auch als Richtwert für die Berechnungen der Software diente. Zusätzlich wurden eine Probanden-ID, das Alter zum Messzeitpunkt, die Größe, das Gewicht und das Geschlecht in das Programm eingegeben.

Anschließend wurde die Blutdruckmanschette am nicht dominanten Arm platziert. Nach der Erläuterung des Untersuchungsablaufes durch den Versuchsleiter wurden die pneumatischen Fingerkappen in den dafür vorgesehenen Polstern platziert und nach Einführen der Zeigefinger in die Kappen aufgepumpt (siehe Abbildung 2.1). Mit Hilfe des Versuchsleiters nahm der Teilnehmer die Finger aus den Polstern und ließ die Hände locker über den Polstern hängen, um jedwellige Störung des Blutflusses zu verhindern. Um zusätzliche Störbewegungen zu minimieren, wurden die Zeigefinger von den Mittelfingern durch einen Schaumring abgeschirmt.



**Abbildung 2.1:** Das Anbringen der PAT-Proben (Itamar Medical Ltd., 2015, S. 44).

Der Proband wurde daraufhin angewiesen, während der gesamten Messung ruhig zu liegen, allerdings nicht einzuschlafen. Zur besseren Entspannung wurde das Licht gelöscht. In Abbildung 2.2 ist der Untersuchungsaufbau während der Messung dargestellt.



**Abbildung 2.2:** Der Untersuchungsaufbau.

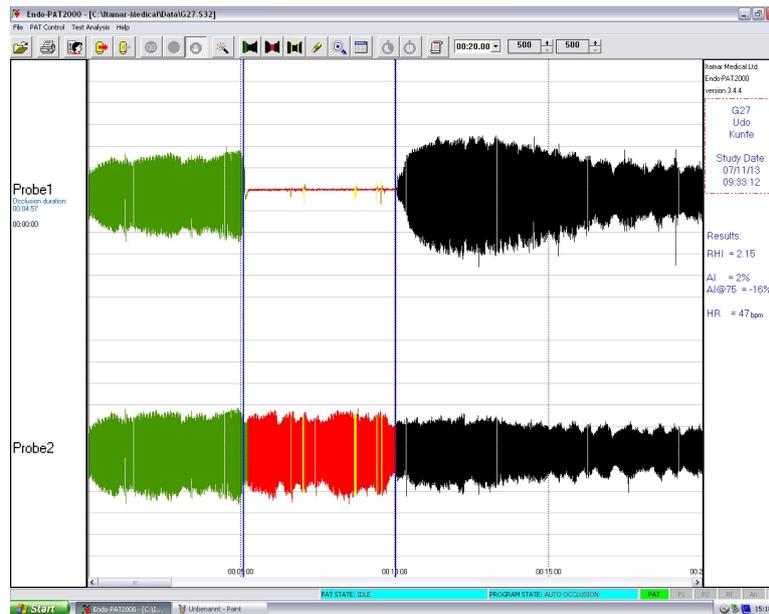
Nach dem Starten des Programms wurde zuerst eine StandBy-Phase durchgeführt, in welcher der Untersucher das Signal optimal einstellte. Anschließend startet die Untersuchung automatisch mit einer fünfminütigen Ruhemessung. Darauf folgt eine manuelle Okklusion des nicht dominanten Armes mit einem Druck von 60mmHg oberhalb des gemessenen systolischen Druckes für weitere fünf Minuten. An diese Phase schloss sich eine zehnmünütige Ruhephase an. Nach Ende der Messung wurden mögliche Störeffekte, zum Beispiel Bewegung, via manueller Korrektur entfernt.

#### **2.4.2 Messung der endothelialen Funktion mittels EndoPAT<sup>TM</sup>**

Wie bereits in Kapitel 1.4.2 beschrieben, beruht die Messung mittels EndoPAT<sup>TM</sup> auf dem Prinzip der reaktiven Hyperämie. Hierbei werden durch zwei pneumatische Fingerproben pulsatile arterielle Volumenveränderungen plethysmographisch erfasst. Dies wird an beiden Armen, einem Kontroll- und einem okkludierten Arm erhoben.

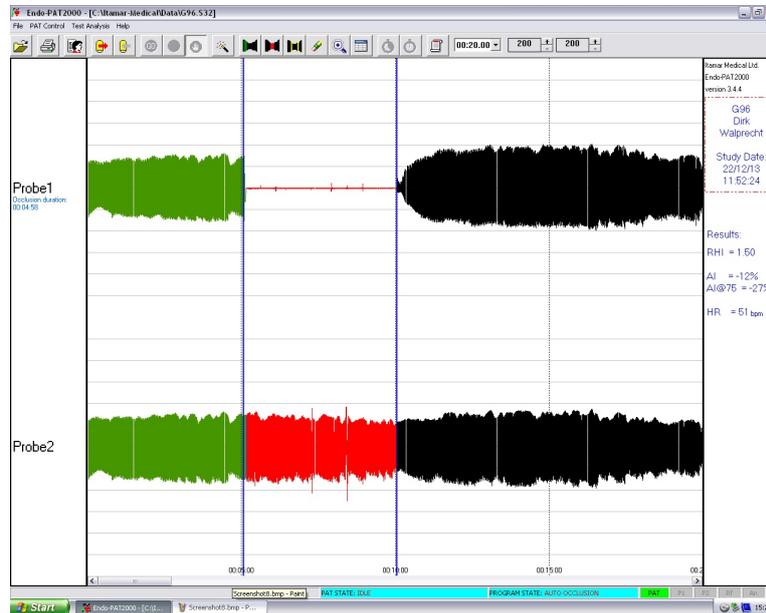
In Graphik 2.3 ist ein Beispiel eines Ergebnisses einer Messung dargestellt. Der erste Bereich stellt die fünfminütige Ruhephase zur Ermittlung des

Baseline-Gefäßtonus dar. Daraufhin erfolgt am nicht dominanten Arm die Okklusion. Nach Öffnen der Blutdruckmanschette sind die ansteigenden PAT-Signale bei gesundem Endothel zu sehen. Die untere Messung stellt die Kontrolle am nicht okkludierten Arm dar.



**Abbildung 2.3:** Ergebnis einer EndoPAT<sup>TM</sup>-Messung mit guter endothelialen Funktion.

In Grafik 2.4 ist anhand der fehlenden ansteigenden PAT-Signale nach Öffnung der Blutdruckmanschette eine endotheliale Dysfunktion zu erkennen.



**Abbildung 2.4:** Ergebnis einer EndoPAT<sup>TM</sup>-Messung mit verringerter reaktiver Hyperämie nach Lösen der Okklusion - Zeichen einer endothelialen Dysfunktion.

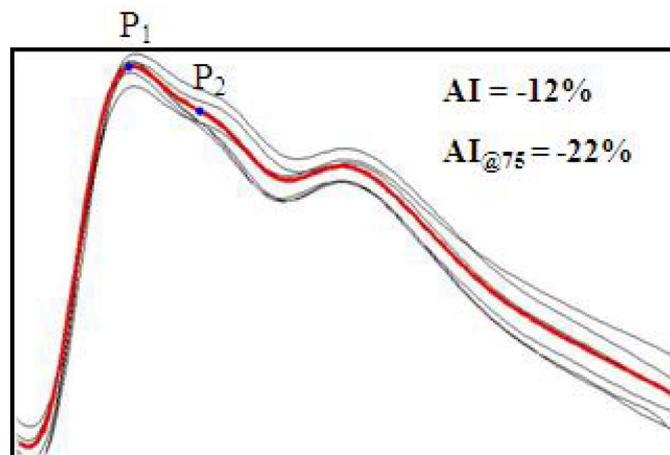
Aus den erhobenen Daten der Messung erfolgt eine Berechnung verschiedener Parameter. Zum Einen den AIx und zum Anderen die Parameter zur endothelialen Funktion. Zur Generierung der Variablen muss der Untersucher nach abgeschlossener Messung den Beginn und das Ende der Okklusion händisch markieren.

Einer der numerischen Parameter der endothelialen Funktion ist der Reaktive-Hyperämie-Index (RHI). Der RHI stellt das Verhältnis zwischen den PAT-Signalen post-zu-prä Okklusion dar. Diese Kennzahl wird wiederum um das gleiche Verhältnis des Kontrollarms relativiert und für den Baseline Gefäßtonus des okkludierten Armes korrigiert. Dieser Index kann als validiertes Maß zur Erhebung von endothelialer Dysfunktion angesehen werden (Bonetti et al., 2004; Rubinshtein et al., 2010; Xu et al., 2014). Der Grenzwert zu abnormalen RHI-Werten beträgt hierbei  $RHI \leq 1,67$  (Itamar Medical Ltd., 2015).

Zusätzlich dazu errechnet das Programm den logarithmierte RHI (LnRHI). Dieser entsteht durch eine Transformation des natürlichen Logarithmus. Da es sich hierbei um eine monotone Transformation handelt, bleiben die dichotomen Merkmale der individuellen Tests erhalten und können analysiert

werden. Durch den LnRHI kommt es zu einer Verteilung, welche näher an der Gaußschen Normalverteilung liegt als der RHI. Hierdurch wird eine bessere Unterscheidung zwischen den Krankheitsstadien gewährleistet. Der pathologische Wert für den LnRHI liegt bei  $\text{LnRHI} \leq 0,51$  (Itamar Medical Ltd., 2015).

Zusätzlich zur endothelialen Funktion erhebt EndoPAT<sup>TM</sup> auch ein Maß für die Gefäßsteifigkeit, den AIx. „Das Ausmaß der Erhöhung des systolischen Blutdrucks in der Aorta durch verfrühte und vermehrte Pulswellenreflexionen wird als Augmentationsindex oder Augmentationsdruck quantifiziert.“ (Baulmann et al., 2010, S.7). Dieser wird mit EndoPAT<sup>TM</sup> aus den Baseline-Pulsausschlägen des gestauten Armes berechnet. Hierbei wird aus vielen Pulswellen der Mittelwert gebildet und der systolische (P1) sowie der reflektiert Peak (P2) ermittelt (siehe Abbildung 2.5). Mit der Formel:  $\frac{P2-P1}{P1}$  kann schließlich der AIx berechnet werden (Itamar Medical Ltd., 2015).



**Abbildung 2.5:** Die Ermittlung des Augmentationsindex durch die gemittelten Pulswellen und der Peaks 1 und 2 (Itamar Medical Ltd., 2015, S. 59)

Da der AIx ein Herzfrequenz abhängiges Maß ist, wird er zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit anschließend auf eine Herzfrequenz von 75, den  $\text{AI}_{@75}$ , standardisiert.

Des Weiteren wird dem Untersucher die durchschnittliche Herzfrequenz angegeben.

## 2.5 Statistische Datenanalyse

Alle erhobenen Daten sowohl der Enzy-MagIc-Studie als auch die Ergebnisse der Messungen der endothelialen Funktion wurden in eine Tabelle integriert und mit der statistischen Software SPSS 22 (IBM, Armonk, New York, USA) analysiert.

Zuerst wurde die Annahme der Normalverteilung der Kernparameter untersucht. Dies wurde mittels graphisch-deskriptiver Methode (Histogramme) und durch Vergleiche von Medianen und Mittelwerten sowie mittels Shapiro-Wilks-Test überprüft. Die Annahme konnte für die Zielparamter AIx, RHI, LnRHI und  $VO_2\text{max}$  bestätigt werden. Des Weiteren wurden auf Grund der großen Stichprobengröße auch für die anderen Merkmale eine Normalverteilung angenommen. Somit wurden im Folgenden paramterische Testungen durchgeführt.

Darauf folgend wurden deskriptive statistische Analysen der Basischarakteristika, der anamnesticen Daten, der Trainigshistorie, der Leistungsparameter, der Blutwerte und der Parameter der endothelialen Funktion berechnet. Hierbei werden im Folgenden, auf Grund der Annahme der Normalverteilung, Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben.

Anschließend wurde mittels bivariater Pearson-Korrelation Assoziationsanalysen zwischen den Maßen der endothelialen Funktion und den Basischarakteristika, Blutwerten sowie Leistungs- und Trainingsparametern erfasst. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  festgelegt. Mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  wurde die Stärke und Richtung der Zusammenhänge dargestellt. Anschließend wurde mittels einer partiellen Pearson-Korrelation eine Altersadjustierung vorgenommen. Der Vergleich der Gruppen Marathon- und Ultramarathonläufer in Bezug auf Leistungsparametern und Endothelfunktion erfolgte mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben.

Zur spezifischeren Untersuchung der endothelialen Funktion wurde des Weiteren eine deskriptive Statistik zur maximalen Gefäßdilatation nach Okklusion durchgeführt. Dies wurde zu vergleichenden Zwecken auch mit dem Kontrollarm berechnet. Im Anschluss wurde mittels bivariater Pearson-Korrelation der Zusammenhang zwischen maximaler Dilatation und Basischarakteristika, Blutwerten sowie Leistungs- und Trainingsparametern betrachtet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

Die Stichprobe der Gefäßstudie bestand aus 100 Teilnehmern die zuvor über die EnzyMAGIC-Studie rekrutiert worden waren und 2013 den „München Marathon“ mitgelaufen sind. Ein Proband musste jedoch auf Grund von technischen Defekten während der Messung von der Auswertung der endothelialen Funktion ausgeschlossen werden. Somit wurden zur Analyse der Gefäßfunktion 99 Probanden herangezogen. Im Folgenden soll nun die deskriptive Verteilung der Basischarakteristika, der anamnestischen Daten, der Trainigshistorie, der Leistungsparameter, der Blutwerte und der endothelialen Funktion dargestellt werden.

#### 3.1.1 Deskriptive Analyse der Basischarakteristika

Der Altersdurchschnitt betrug im Mittel  $44 \pm 10$  Jahre, mit dem jüngsten Teilnehmer von 22 und dem Ältesten von 64 Jahren. Die durchschnittliche Größe betrug  $179 \pm 6$ cm, mit einem Maximum von 193cm und einem Minimum von 166cm. Das Gewicht entsprach einem Mittelwert von  $75 \pm 9$ kg. Das Maximum betrug 100 kg, das Minimum 57 kg. Aus diesen Werten berechnete sich der BMI nach folgender Formel:  $\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Größe}^2}$ . Dieser betrug im Mittel  $23 \pm 2$ . Das durch die anthropometrische Messung erhobene Körperfett betrug im Durchschnitt  $14 \pm 4\%$ . Der Mittelwert für den Ruhepuls betrug  $52 \pm 7$  Schläge/Minute. Der Blutdruck gemessen am Erhebungstag der Gefäßstudie wies Werte von  $122/80 \pm 13/7$  mmHg auf.

Die genaue Darstellung der deskriptiven Verteilung der Basischarakteristika ist Tabelle 3.1 zu entnehmen.

<b>Deskriptive Statistik</b>					
	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>
<b>Alter</b>	99	22	64	44	10
<b>Gewicht</b>	99	57	100	75	9
<b>Größe</b>	99	166	193	179	6
<b>BMI</b>	99	19	30	23	2
<b>Körperfett</b>	99	6	25	14	4
<b>Ruhepuls</b>	99	35	70	52	7
<b>Blutdruck</b>	99	100/60	160/95	122/80	13/7

**Tabelle 3.1:** Deskriptive Verteilung der Basischarakteristika.

### 3.1.2 Deskriptive Analyse der Familienanamnese

Wie in Kapitel 2.3 dargestellt wurde auch die kardiovaskuläre Anamnese der Teilnehmer erhoben. 79 der Probanden wiesen eine blande Anamnese auf. Bei 18 Personen war im erweiterten Familienkreis eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgetreten. Zwei weitere hatten hierzu keine Angaben gemacht. Auch der plötzliche Herztod war mit 91 blanden Anamnesen in den Familien der Studienteilnehmer selten vertreten. Nur bei 6 Probanden war dieses Ereignis in der Familienanamnese erfragbar. Zwei Personen tätigten hierzu keine Aussage.

Bei den Synkopen gab nur eine Testperson ein solches Erlebnis an und 95 waren frei von synkopalen Ereignissen. Drei Versuchspersonen füllten diesen Abschnitt des Fragebogens nicht aus.

Bezüglich des Nikotinkonsums gaben 94 der Testpersonen an Nichtraucher zu sein. Des Weiteren befanden sich unter den Teilnehmern ein Raucher und zwei ehemalige Raucher. Zwei Versuchspersonen tätigten hierzu keine Aussage.

### 3.1.3 Deskriptive Analyse der Trainingshistorie

In dem vorgelegten Fragebogen wurden die Probanden auch nach ihren Trainingsgewohnheiten und nach ihren Wochen an Vorbereitung auf den Marathon befragt.

Der Mittelwert der gelaufenen Wochenkilometer betrug  $60 \pm 24$ km. Im Jahr liefen die Versuchspersonen durchschnittlich  $1639 \pm 979$ km.

Die Vorbereitung auf den „München Marathon“ dauerte im Durchschnitt  $35 \pm 8$  Wochen.

Zusätzlich wurden die Teilnehmer bezüglich ihrer absolvierten Marathons befragt. Im Durchschnitt waren die Versuchspersonen vor dem München Marathon 2013  $8 \pm 14$  Halbmarathons,  $11 \pm 15$  Marathons und  $1 \pm 5$  Ultramarathons gelaufen. Insgesamt hatten 14 Teilnehmer der Studie bereits ein Mal einen Ultramarathon beziehungsweise IronMan absolviert.

Die genaue Darstellung der deskriptiven Verteilung der Trainingsgewohnheiten ist Tabelle 3.2 zu entnehmen. Hierbei zeigt sich sowohl für die Anzahl der gelaufenen Halbmarathons als auch der Marathons ein Minimum von 0. Dies erklärt sich an Hand der eingangs formulierten Einschlusskriterien von mindestens einem absolvierten Halbmarathon oder Marathon vor Teilnahme an dem München Marathon. Da jedoch nicht jeder Marathonläufer bereits einen Halbmarathon oder umgekehrt absolviert hat ergeben sich hier die Minima 0.

**Deskriptive Statistik**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Wochen- km</b>	99	10	145	60	24
<b>Jahres- km</b>	99	200	5306	1639	979
<b>Vorber- eitungs- wochen</b>	99	12	41	35	8
<b>Anzahl HMT</b>	99	0	100	8	14
<b>Anzahl MT</b>	99	0	100	11	4
<b>Anzahl UMT</b>	99	0	40	1	5

**Tabelle 3.2:** Deskriptive Verteilung der Trainingsgewohnheiten.

### 3.1.4 Deskriptive Analyse der Leistungsparameter

Zu den Leistungsparametern, die in einer Untersuchung am Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München durchgeführt wurde, zählt auch die Zielzeit des „München Marathons“. Diese betrug  $3:45 \pm 0:32$  Stunden. Der schnellste Läufer beendete den Marathon in 2:24h, der Langsamste in 5:13h.

Die in der Spiroergometrie gemessenen absoluten und relativierten  $VO_2\max$  zeigten folgende Verteilung:  $VO_2\max\_abs$   $4 \pm 1$  l/min und  $VO_2\max\_rel$   $51 \pm 8$  ml/min/kg.

### 3.1.5 Deskriptive Analyse der Blutwerte

Am Tag der Spiroergometrie wurde den Versuchspersonen auch Blut abgenommen. Die Ergebnisse werden nun dargestellt.

Folgende Mittelwerte ergaben sich für die Blutfette: Cholesterin  $208 \pm 38$  mg/dl, HDL  $61 \pm 14$  mg/dl, LDL  $135 \pm 31$  mg/dl, LDL-HDL-Quotient  $2 \pm 1$  und Triglyzeride  $92 \pm 36$  mg/dl.

Zusätzlich dazu wurden auch Nierenparameter erfasst: Kreatinin  $0,95 \pm 0,13$  mg/dl und GFR  $96 \pm 14$  ml/min.

Die durchschnittliche Blutglukose betrug  $84 \pm 7$  mg/dl.

### 3.1.6 Deskriptive Analyse der endothelialen Funktion

Zum Abschluss der Darstellung der deskriptiven Analysen der Stichprobe soll nun noch die Verteilung der endothelialen Funktion betrachtet werden. Der Mittelwert des AIx betrug  $5 \pm 19$ . Nach der Adjustierung auf einen Puls von 75 Schlägen/Minute ergab sich ein Mittelwert von  $-8 \pm 18$ .

Die Werte für die endotheliale Funktion betragen: LnRHI  $0,63 \pm 0,24$  und RHI  $1,94 \pm 0,50$ . Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug  $53 \pm 6$  Schläge/Minute.

Die genaue Darstellung der deskriptiven Verteilung der endothelialen Funktion ist Tabelle 3.3 zu entnehmen.

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
<b>AIx</b>	99	-22	98	5	19
<b>AIx_75</b>	99	-35	80	-8	18
<b>HR</b>	99	39	71	53	6
<b>LnRHI</b>	99	-0,09	1,52	0,63	0,24
<b>RHI</b>	99	0,92	4,58	1,94	0,50

**Tabelle 3.3:** Deskriptive Verteilung der endothelialen Funktion.

### 3.2 Assoziationsanalysen der endothelialen Funktion der Studienpopulation

Anschließend an die deskriptive Statistik schloss sich die Assoziationsanalyse zwischen den Merkmalen der endothelialen Funktion und denen der Studienpopulation an. Hierzu wurde eine bivariate Pearson-Korrelation verwendet. Dabei wurden der AIx, der AIx\_75, der RHI und der LnRHI mit den Basischarakteristika, Blutwerten, Trainings- und Leistungsparametern korreliert.

Das Alter der Probanden zeigte eine höchst signifikante Korrelation mit einem schwach positiven Zusammenhang sowohl mit dem AIx ( $r = 0,348, p < 0,001$ ) als auch mit dem AIx\_75 ( $r = 0,369, p < 0,001$ ). Somit geht ein höheres Alter mit einem höheren AIx/ AIx\_75 einher. Für den RHI und den LnRHI zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter. Sowohl für Gewicht, als auch BMI konnten keine Korrelationen mit den Zielvariablen nachgewiesen werden.

Eine weitere signifikante Korrelation zeigte sich zwischen Cholesterin und AIx ( $r = 0,205, p = 0,042$ ) beziehungsweise AIx\_75 ( $r = 0,216, p = 0,032$ ). Diese erwiesen sich beide als schwach positiv. Zusätzlich zum Cholesterin war auch LDL für AIx\_75 signifikant ( $r = 0,199, p = 0,049$ ). Auch hier zeigte sich eine schwach positive Korrelation. Für den AIx ergaben sich keine signifikanten Werte bezüglich des Zusammenhangs mit LDL. Auch die weiteren Laborwerte wiesen keine statistisch relevanten Ergebnisse auf.

Der Blutdruck, sowohl sys- als auch diastolisch wies signifikante Korrelationen mit AIx ( $r_{sys} = 0,395, p_{sys} < 0,001, r_{dia} = 0,216, p_{dia} = 0,032$ ) beziehungsweise AIx\_75 ( $r_{sys} = 0,422, p_{sys} < 0,001, r_{dia} = 0,239, p_{dia} = 0,017$ )

auf.

Die Trainingsparameter sowie die Zielzeit wiesen keinen Zusammenhang zu den Gefäßparametern auf. Auch  $VO_2\text{max\_rel}$  zeigte keinen Bezug zu den Zielvariablen. Für  $VO_2\text{max\_abs}$  hingegen besteht ein signifikanter Zusammenhang mit  $AIx$  ( $r = -0,221, p = 0,028$ ) und  $AIx_{75}$  ( $r = -0,250, p = 0,013$ ). Es handelt sich um eine schwach negative Korrelation. Diese Assoziation verschwindet allerdings nach Altersadjustierung ( $r = 0,012, p = 0,904$ ). Für den RHI und den  $\text{LnRHI}$  zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit den gewählten Variablen. Die kompletten Kennzahlen sind Tabelle 3.4 zu entnehmen.

Deskriptive Statistik								
	AIx		AIx- <sub>75</sub>		Ln-RHI		RHI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	0,348	<0,001	0,369	<0,001	0,160	0,113	0,113	0,267
Gewicht	-0,067	0,508	-0,100	0,326	0,035	0,729	0,030	0,766
BMI	0,071	0,482	0,058	0,570	-0,010	0,918	-0,038	0,707
Choles-terin	0,205	0,042	0,216	0,032	-0,004	0,971	-0,016	0,874
HDL	0,037	0,713	0,043	0,674	-0,098	0,333	-0,095	0,349
LDL	0,197	0,051	0,199	0,049	0,027	0,794	0,013	0,895
RR_sys	0,395	<0,001	0,422	<0,001	0,059	0,563	0,083	0,413
RR_dia	0,216	0,032	0,239	0,017	-0,155	0,125	-0,133	0,188
VO <sub>2</sub> -abs	-0,221	0,028	-0,250	0,013	-0,197	0,051	-0,148	0,145
VO <sub>2</sub> -rel	-0,170	0,093	-0,182	0,071	-0,195	0,053	-0,150	0,139
Zielzeit	-0,061	0,577	-0,063	0,565	0,009	0,934	-0,044	0,685
Anzahl-HMT	0,036	0,725	0,020	0,846	-0,102	0,314	-0,099	0,330
Anzahl-MT	0,119	0,240	0,090	0,377	0,176	0,081	0,153	0,130
Anzahl-UMT	0,093	0,360	0,074	0,465	-0,045	0,655	-0,056	0,580
Wochen-KM	0,181	0,073	0,154	0,128	0,147	0,146	0,143	0,159

Tabelle 3.4: Korrelationen der Gefäßfunktion und der Merkmale der Studienpopulation.

Des Weiteren wurden auch Assoziationsanalysen zwischen Trainings- und Leistungsparametern mittels bivariater Pearson-Korrelation berechnet. Es zeigte sich zwischen der absoluten  $\text{VO}_2\text{max}$  und der Zielzeit eine hoch signifikante ( $r = -0,289, p = 0,007$ ) jedoch schwach negative Korrelation. Für die relative  $\text{VO}_2\text{max}$  zeigte sich sogar ein stark negativer Zusammenhang ( $r = -0,635, p < 0,001$ ). Somit sinkt mit steigender Leistungsfähigkeit die Zielzeit.

Zwischen  $\text{VO}_2\text{max}_{\text{abs}}$  und der absolvierten Marathons zeigte sich eine signifikante ( $r = -0,249, p = 0,0113$ ) jedoch schwach negative Korrelation. Dieser Effekt ließ sich für  $\text{VO}_2\text{max}_{\text{rel}}$  nicht reproduzieren.

### 3.3 Genauere Analyse der reaktiven Hyperämie nach Okklusion

Zur genaueren Betrachtung der reaktiven Hyperämie und damit der endothelialen Funktion von Ausdauersportlern wurden die einzelnen Zeitpunkte nach Beendigung der Okklusion genauer analysiert. Im Folgenden sollen nun zunächst die maximale Dilatation deskriptiv beschrieben werden, worauf Einflüsse auf das Dilatationsverhalten nach Okklusion folgen.

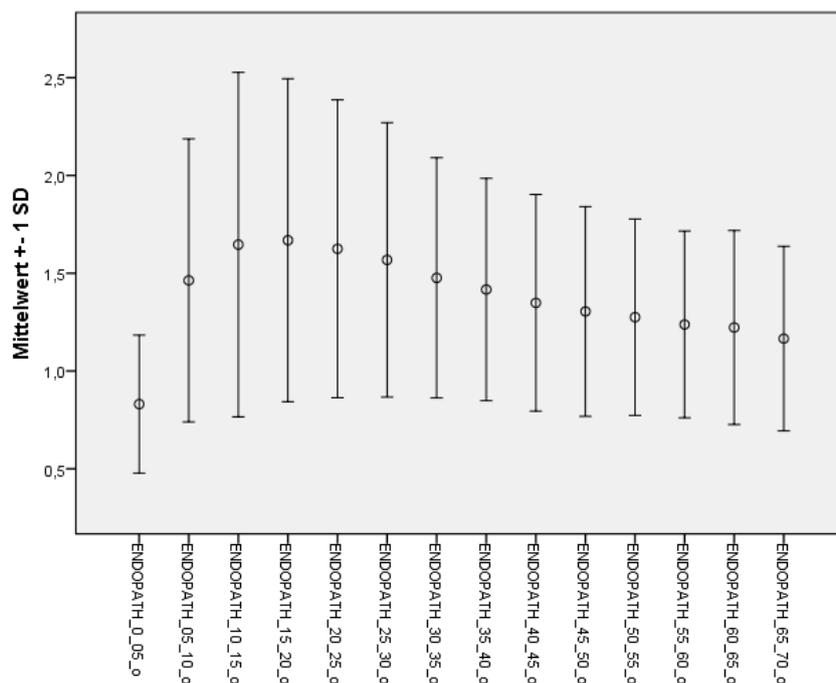
#### 3.3.1 Darstellung der maximalen Dilatation

Mittels EndoPAT<sup>TM</sup> wurde die reaktive Hyperämie nach Ende der Okklusion gemessen. Es wurden die Pulsausschläge alle dreißig Sekunden nach Öffnen der Blutdruckmanschette erfasst. Diese Werte wurden für jeden Zeitabschnitt über alle Probanden gemittelt. Die maximale Gefäßdilatation nach Okklusion trat deskriptiv zwischen 1,5 und 2 Minuten auf. Die gleiche deskriptive Statistik wurde für den Kontrollarm erstellt. Zwischen dem mittleren Baseline-Signal des Kontroll- und des okkludierten Arms zeigte sich hierbei ein signifikanter ( $p = 0,016$ ) Unterschied. Dies trifft auch auf alle Werte nach der Gefäßöffnung zu ( $p < 0,001$ ). Selbst nach sieben Minuten war die reaktive Hyperämie am okkludierten Arm immer noch deutlich gegenüber dem Kontrollarm zu sehen.

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
RHI-Maximum	99	1,00	6,95	1,77	0,86
Zeit-Maximum	99	60	420	168	85

**Tabelle 3.5:** Maximale Dilatation nach Okklusion.

Der Verlauf der Dilatation ist in Abbildung graphisch dargestellt. Die x-Achse gibt den Zeitverlauf in 30 Sekunden Schritten an. Die y-Achse repräsentiert die Pulswellenausschläge.



**Abbildung 3.1:** Darstellung der Dilatation nach Öffnen der Blutdruckmanschette im Zeitverlauf.

Anschließend wurde eine Analyse der individuellen maximalen Dilatationen und Zeitpunkte derselben durchgeführt. Im Mittel wurde eine maximale reaktive Dilatation von  $1,77 \pm 0,86$  nach einer gemittelten Zeit von  $168 \pm 85$  Sekunden erreicht. In Annäherung an die EndoPAT<sup>TM</sup>-Ergebnisse, welche in 30 Sekunden Schritten angegeben wurden, wurde der Zeitpunkt der maxima-

len Dilatation auf den jeweils nächst höheren 30-Sekunden-Schritt gerundet. Hierdurch kommt die Verzerrung zwischen rechnerischem und graphischen ermitteltem mittlerem Zeitpunkt der maximalen Dilatation zu Stande.

### 3.3.2 Einflüsse auf das Dilatationsverhalten nach Okklusion

Danach wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen maximaler Dilatation beziehungsweise dem Zeitpunkt der maximalen Dilatation und den Basischarakteristika, Blutwerten, Leistungs- und Trainingsparametern darzustellen.

Es zeigte sich eine signifikant schwach negative Korrelation zwischen Alter und dem Zeitpunkt maximaler Dilatation ( $r = -0,271, p = 0,007$ ). Dieser Zusammenhang konnte allerdings nicht für die maximale Dilatation nachgewiesen werden. Weitere signifikante Korrelationen mit dem Zeitpunkt maximaler Dilatation zeigten sich auch für Cholesterin ( $r = -0,200, p = 0,047$ ),  $VO_2max\_abs$  ( $r = -0,241, p = 0,016$ ),  $VO_2max\_rel$  ( $r = -0,236, p = 0,019$ ) und Anzahl der HMT ( $r = 0,240, p = 0,017$ ). Alle signifikanten Ergebnisse wiesen schwache Korrelationen auf und waren nach Altersadjustierung nicht mehr signifikant. Einzig der Zusammenhang von HMT und dem Zeitpunkt maximaler Dilatation blieb vom Alter unabhängig. Umgekehrt verschwindet allerdings auch diese Signifikanz zwischen Alter und dem Zeitpunkt maximaler Dilatation nach Adjustierung auf die  $VO_2max\_abs$  ( $r = 0,116, p = 0,113$ ).

Die einzige Signifikanz für maximale Dilatation zeigte sich für den BMI ( $r = -0,199, p = 0,048$ ), welche eine schwach negative Korrelation aufwies.

## 3.4 Analyse der Ultramarathonläufer im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern

Zusätzlich zu den allgemeinen Analysen der Studienpopulation wurde eine Untergruppe der Extremsportler gebildet. 14 der Studienteilnehmer hatten bereits mindestens ein Mal an einem UMT oder IronMan teilgenommen.

Zur Unterscheidung der Gruppen von UMT- und MT-Läufern wurden t-Test für unabhängige Stichproben mit folgenden Variablen gerechnet:

$VO_2max\_abs$ , Zielzeit,  $AIx$ , Alter  $LnRHI$  und  $LnRHI$ . Hierfür zeigten sich

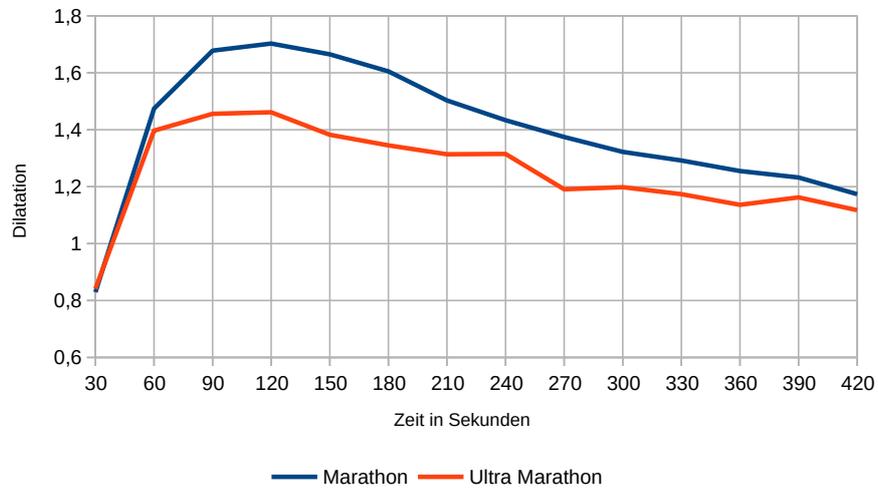
keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In absoluten Zahlen wiesen die UMT-Läufer jedoch einen deutlich höheren  $\text{AIx}$  auf (genaue Werte Tabelle zu entnehmen 3.6). Dies kann allerdings an dem höheren Alter der Gruppe der UMT-Läufer liegen ( $48 \pm 9$  vs.  $43 \pm 10$  Jahre). Auch die Zielzeit war in absoluten Zahlen für die Extremsportler niedriger als für die restliche Stichprobe (3 : 28 ± 0 : 33 vs. 3 : 48 ± 0 : 32 Stunden).

**t-Test für unabhängige Stichproben**

	UMT		MT		
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	p
<b>VO<sub>2</sub>-abs</b>	4	0,5	4	0,6	0,719
<b>Zielzeit</b>	3:28	0:33	3:48	0:32	0,053
<b>AIx</b>	10	15	4	20	0,251
<b>Alter</b>	48	9	43	10	0,096
<b>LnRHI</b>	0,67	0,19	0,63	2,5	0,570
<b>RHI</b>	1,99	0,41	1,94	0,51	0,732

**Tabelle 3.6:** Vergleich der Ultramarathonläufer und Marathonläufer mittels t-Test.

Auch beim Vergleich der UMT-Läufer mit den anderen Teilnehmern bezüglich des Dilatationsverhaltens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede betreffend der maximalen Dilatation und dessen Zeitpunkt. Die absoluten Werte der Dilatation im zeitlichen Verlauf waren jedoch in der Gruppe der UMT-Läufer deutlich niedriger (siehe Grafik 3.2).



**Abbildung 3.2:** Darstellung der Dilatation nach Öffnen der Blutdruckmanschette im Zeitverlauf, getrennt nach Gruppen der Marathon- und Ultramarathonläufer.

## 4. Diskussion

Die Untersuchung von Sportlern, im Speziellen Marathonläufern, wurde wie in Kapitel 1 beschrieben schon weithin untersucht. Auf der einen Seite wurden besonders die Veränderungen während und kurz nach einem Marathon betrachtet auf der anderen Seite die Auswirkungen von gezieltem vorgegebenem Training auf das kardiovaskuläre System. Erst in den letzten Jahren rücken durch Untersuchungen wie zum Beispiel von Möhlenkamp et al., die langfristigen Auswirkungen von extremem Ausdauersport auf das kardiovaskuläre System in den Vordergrund. Die meisten dieser Studien setzten sich jedoch mit der Struktur der Gefäße (PWV, Blutdruck und Atherosklerose) auseinander (Möhlenkamp et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurde nun zum ersten Mal die langfristige Gefäßfunktion mittels EndoPAT<sup>TM</sup> bei Marathon- und Ultramarathonläufern untersucht. Die in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse sollen nun noch genauer betrachtet und kritisch hinterfragt werden.

### 4.1 Analyse der Endothelfunktion bei Marathonläufern

Die Stichprobe bestand, wie bereits berichtet, aus 99 Teilnehmern. Der im Mittel normwertige BMI, der niedrige Ruhepuls und die guten Werte der VO<sub>2</sub>max\_abs und VO<sub>2</sub>max\_rel sprechen für das Vorliegen einer gut trainierten Stichprobe. Auch die durchschnittliche Vorbereitungszeit und die bisher gelaufenen Marathons lassen auf eine erfahrene Probandengruppe schließen, wodurch das als Voraussetzung gestellte Kriterium der Untersuchung von extremen Ausdauersportlern erfüllt ist.

Eine maßgebliche Einflussgröße auf den AIx, einem Parameter zur Beurteilung der Gefäßstruktur, stellt das Alter dar. Wie eingangs bereits in Kapitel

1.2.2 beschrieben nimmt der AIx im Alter mit steigender Gefäßsteifigkeit und Atherosklerose zu und reflektiert so den Alterungsprozess der Gefäße. Somit ist dieser signifikante Zusammenhang bereits bekannt (Baulmann et al., 2010). Interessant hingegen erweist sich der in dieser Studie gezeigte Effekt, dass Alter keine Auswirkungen auf den RHI und somit indirekt auf die Endothelfunktion zu haben scheint. In früheren Studien konnte, dem hier gefundenen Effekt entgegenstehend, gezeigt werden, dass mit dem Alter die endotheliale Funktion abnimmt (Gerhard, Roddy, Creager & Creager, 1996; Taddei et al., 2000; Vanhoutte et al., 2016). Dies scheint im Besonderen Männer früher zu betreffen als Frauen. Dieser Effekt kann auf den prämenopausal höheren Östrogenspiegel von Frauen und dessen antioxidativer Wirkung zurückgeführt werden (Espinola-Klein & Münzel, 2008; Vanhoutte et al., 2016). Eine mögliche Ursache des fehlenden Einflusses von Alter auf den RHI in dieser Untersuchung könnte sein, dass körperliche Aktivität im Alter die Endothelfunktion länger aufrechterhält (Taddei et al., 2001). Hierbei scheinen vor allem ältere Sportler von den positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität zu profitieren (Eijssvogels, Molossi, Lee, Emery & Thompson, P. D., 2016). Dadurch könnte es in dieser Stichprobe durch vermehrte physikalische Aktivität zu einer Verschleierung der altersabhängigen Abnahme der Endothelfunktion kommen und einen Hinweis auf die positive Auswirkung körperlicher Betätigung auf das Endothel geben.

Eine schwache signifikante Korrelation besteht zwischen Cholesterin und AIx. Dies ist in sofern nachvollziehbar, da ein erhöhtes Cholesterin in Folge zu vermehrten atherosklerotischen Umbauprozessen und somit zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit führen kann (Baulmann et al., 2010). Da der AIx ein Maß für eben jene darstellt, ist eine positive Korrelation nachvollziehbar. Die klinische Relevanz erscheint auf Grund der geringen Korrelation jedoch vernachlässigbar.

Die höchst signifikante Korrelation zwischen Blutdruck und AIx ist aus physiologischer Sicht gut erklärbar. Bereits in die Berechnung des AIx geht der Blutdruck als Variable mit ein. Darüber hinaus führt ein erhöhter Blutdruckwert zu höheren Pulswellenamplituden und damit erhöhten Reflexionsdrücken (Baulmann et al., 2010).

Interessant ist die Feststellung, dass eine höhere VO<sub>2</sub>max mit einem niedrigeren AIx vergesellschaftet ist. Dies würde bedeuten, dass eine höhere Leistungsfähigkeit eher einen günstigen Effekt auf die Gefäßsituation hat. Die-

ses Resultat konnte bereits kurz nach einem Marathonlauf gezeigt werden (Vlachopoulos et al., 2010). Nach der Adjustierung um die Variable Alter verschwindet allerdings die signifikante Korrelation, was darauf hindeutet, dass das Alter die maßgebliche Einflussgröße ist.

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante negative Korrelation bezüglich  $VO_2\text{max\_abs}$  und der Anzahl absolvierter Marathons. Dies bedeutet, dass Personen die mehrere Marathons laufen, nicht unbedingt fitter sind als solche, welche an nur wenigen Wettkämpfen teilnehmen. Dies kann unter Umständen an fehlenden Erholungsphasen nach einem Wettkampf beziehungsweise zu kurzer Vorbereitungszeit vor einem Marathon liegen, was zu einer Überlastungen des Körpers und damit einer geringeren Leistungsfähigkeit führt (Kretsch et al., 1984).

Darüber hinaus zeigten sich für den RHI und LnRHI keine weiteren signifikanten Ergebnisse. Dies lässt darauf schließen, dass weder eine lange Trainingshistorie noch eine erhöhte Leistungsfähigkeit oder Zielzeit die endotheliale Funktion beeinflussen. So konnten hier auch keine negativen Effekte erfasst werden. Smith et al zeigten in ihrer Studie dass es bei untrainierten Marathonläufern kurz nach Beendigung des Marathons zu einem Abfall der endothelialen Funktion kam (Smith, Hanson, Lucas & Devor, 2013). Als Ursache hierfür wurde der erhöhte und ungewohnte oxidative Stress während des Wettkampfes angesehen. Bei trainierten Probanden war dieser Abfall jedoch nicht festzustellen. Sie erklärten sich diesen Effekt durch die erhöhte Anpassungsfähigkeit des trainierten Endothels an den oxidativen Stress während des Marathons (Smith et al., 2013). Dies könnte eine mögliche Erklärung für die fehlende Schädigung des Endothels durch extremen Ausdauersport darstellen. So ist zwar der Stress während des Wettkampfes deutlich erhöht, das Endothel durch ausreichendes Training über die in Kapitel 1.4.3 beschriebenen Mechanismen jedoch adaptiert.

Somit zeigt sich im Bezug auf die eingangs formulierte Fragestellung, dass selbst langjähriges, intensives Training nicht mit schädlichen funktionellen Gefäßeffekten einhergeht. Dies konnte hier anhand der Endothelfunktion gezeigt werden und würde auch mit den Ergebnissen von Radtke et al. übereinstimmen, die ebenso keinen negativen Effekt von extremen Ausdauersport auf die Gefäßstruktur finden konnten. Radtke et al., 2014. Auch Eijsvogels et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass extreme Ausdauersportler durch langjähriges Training keine negativen Effekte auf die kardiovaskuläre Ge-

sundheit entwickeln. Sie wiesen darüberhinaus sogar darauf hin, dass sich die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität besonders bei Athleten mit einer hohen Trainings- und Wettkampfsfrequenz zeigte (Eijsvogels et al., 2016).

## 4.2 Analyse des Dilatationsverhaltens von Marathonläufern nach Okklusion

Wie bereits in Kapitel 3.3.1 beschrieben, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der PAT-Signale zwischen dem Kontroll- und dem okkludierten Arm. Dieser Effekt hielt bis zu sieben Minuten nach Öffnen der Blutdruckmanschette an. Folglich konnte im untersuchten Arm hinreichend eine reaktive Hyperämie erzeugt werden, welche zur Erfassung der endothelialen Funktion dient.

Die maximale Dilatation wurde im Durchschnitt nach 1,5 bis 2 Minuten erreicht. Dies entspricht auch dem vorgegebenem Intervall, in dem die reaktive Hyperämie am besten zu beurteilen ist (Kuvin et al., 2003). Dies wiederum impliziert, dass von verwendbaren Messergebnissen bezüglich des Dilatationsverhaltens ausgegangen werden kann.

In der Assoziationsanalyse zeigten sich signifikante Zusammenhänge für die Variable Zeitpunkt der maximalen Dilatation und Cholesterin, Alter,  $VO_2max\_abs$ ,  $VO_2max\_rel$  und Anzahl der HMT. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen BMI und maximaler Dilatation. Bis auf den Zusammenhang zwischen Anzahl der gelaufenen HMT und dem Zeitpunkt der maximalen Dilatation verschwanden alle Effekte nach Altersadjustierung. Umgekehrt verschwindet auch die Signifikanz zwischen Alter und dem Zeitpunkt der maximalen Dilatation nach Adjustierung auf  $VO_2max\_abs$ . Somit ist wohl von keiner relevanten Assoziation zwischen den untersuchten Einflussvariablen, dem Ausmaß und der Zeit der Gefäßreaktion auszugehen. So scheint jedoch extremer Ausdauersport die Reaktion des Endothels mit dem Maximum der reaktiven Hyperämie nicht negativ zu beeinflussen und bestätigt so, wie auch die fehlenden Auswirkungen auf den RHI, dass keine Schädlichkeit extremen Ausdauersportes auf das Endothel besteht. Auch die Signifikanz zwischen Anzahl der HMT und dem Zeitpunkt der maximalen Dilatation scheint eher zufällig zu entstehen, da bei einem

tatsächlichen Zusammenhang auch die Anzahl der MT und UMT einen Effekt zeigen müssten.

### 4.3 Analyse der Untersuchung der Ultramarathonläufer

Von den 100 Teilnehmern waren bereits 14 Personen mindestens einen Ultramarathon, beziehungsweise IronMan gelaufen. Diese Gruppe wurde bezüglich ihrer Endothelfunktion und dem Dilatationsverhalten getrennt von den anderen Probanden untersucht. Anschließend wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen.

Die Unterscheidung der zwei Gruppen nach folgenden Merkmalen wurde mittels t-Test berechnet:  $VO_2max\_abs$ , Zielzeit, AIx, Alter, RHI und LnRHI. Es zeigten sich bezüglich dieser Variablen keine signifikanten Unterschiede. Die Zielzeit war im Trend jedoch bei den Ultramarathonläufern geringer als bei den Marathonläufern  $\bar{x}_{um} = 3 : 28 \pm 0 : 33$  vs.  $\bar{x}_m = 3 : 48 \pm 0 : 32$ . Dies könnte daran liegen das Ultramarathonläufer an längere Wettkampfstrecken gewohnt sind und so auf kürzeren Strecken eine schnellere Durchschnittsgeschwindigkeit laufen können. Die Ergebnisse korrelieren bezüglich der Zielzeiten von Marathon- und Ultramarathonläufern mit denen von Radtke et al. (Radtke et al., 2014). Darüber hinaus war auch der AIx in der Gruppe der Ultramarathonläufer erhöht:  $\bar{x}_{um} = 10,0 \pm 14,7$  vs.  $\bar{x}_m = 3,7 \pm 19,5$ . Dieser Unterschied lässt sich mit dem höheren Alter der Ultramarathonläufer erklären ( $\bar{x}_{um} = 48 \pm 9$  vs.  $\bar{x}_m = 43 \pm 10$ ), welches Auswirkungen auf die Gefäßstruktur und damit dem AIx hat (Baulmann et al., 2010). Das Phänomen, dass Läufer höheren Alters vermehrt Langstrecken absolvieren, spiegelt sich auch in den aktuellen Trends der Teilnehmer von Ultramarathon- und 100-Kilometer-Läufen wider. So nehmen vermehrt Läufer der Altersgruppen 40-50 und 50-60 an diesen Veranstaltungen teil (Knechtle, Rüst, Rosemann & Lepers, 2012).

Des Weiteren wurde auch das Dilatationsverhalten der Ultramarathonläufer genauer untersucht. Im Vergleich mit den anderen Teilnehmern bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich maximaler Dilatation und dem Zeitpunkt maximaler Dilatation. Bei genauerer Betrachtung ist jedoch sichtbar, dass sowohl das Maximum der Dilatation ( $\bar{x}_{um} = 1,6 \pm 0,29$

vs.  $\bar{x}_m = 1,8 \pm 0,92$ ), als auch der Zeitpunkt der maximalen Dilatation ( $\bar{x}_{um} = 175 \pm 102$  vs.  $\bar{x}_m = 167 \pm 83$ ) in absoluten Zahlen in der Gruppe der Ultramarathonläufer geringer ist, beziehungsweise später auftritt. Siehe hierzu auch Graphik 3.2. Dies würde für eine eingeschränkte Gefäßreaktion der Ultramarathonläufer im Vergleich zu den Marathonläufern sprechen. Eine Erklärung wäre hierfür wiederum der beschriebene Altersunterschied und die damit einhergehende Veränderung der Endothelfunktion (Gerhard et al., 1996; Taddei et al., 2000). Es könnte jedoch ein erstes Anzeichen für eine verzögerte endotheliale und damit eingeschränkte Reaktion darstellen, welche auf Grund der kleinen Stichprobe nicht signifikant geworden ist. Dieser Trend würde mit den Ergebnissen von Schnohr et al übereinstimmen, in denen sich zeigte, dass extreme Jogger eine höhere Mortalitätsrate als moderate Jogger haben (Schnohr, O'Keefe, Marott, Lange & Jensen, 2015). Wasfy et al konnten jedoch zeigen, dass die Mortalität für Extremsportler nicht höher, sondern nur nicht niedriger ist als für moderate Sportler (Wasfy & Baggish, 2016). Darüber hinaus weisen Eliteathleten eine um 3-6 Jahre höhere Lebenserwartung auf als die Normalbevölkerung. Besonders profitieren hierbei ältere Athleten, welche an vielen Wettkämpfen teilgenommen hatten (Eijsvogels et al., 2016). Dies wiederum würde besonders der Stichprobe älterer Ultramarathonläufer entsprechen, welche tendenziell viele und lange Wettkämpfe absolviert haben und gegen eine tatsächliche Schädigung des Endothels sprechen. Unterstützt wird dies durch die Tatsache, dass gezeigt werden konnte, dass zwar während eines Ultramarathons Surrogatmarker für die endotheliale Dysfunktion erhöht sind, die Entzündungsreaktion an sich jedoch ausbleibt und es sich hierbei um einen temporären Zustand handelt (Jee & Jin, 2012).

Auf Grund der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse können hieraus jedoch keine endgültigen Schlüsse gezogen werden. Die hier untersuchten 14 Teilnehmer stellen diesbezüglich eine zu kleine Stichprobe dar. Die Tendenz, die sich in den absoluten Zahlen widerspiegelt, könnte jedoch bei einer größeren Stichprobe von Ultramarathonläufern signifikant werden und sollte in einer gesonderten Studie untersucht werden.

Schlussendlich passen die erhobenen Ergebnisse jedoch zu den Erkenntnissen von Radtke et al., die keine Veränderungen der Gefäßstruktur bei Marathonläufern und Ultramarathonläufern feststellen konnten und zeigen damit die fehlende schädliche Auswirkungen extremen Ausdauersportes auf die Gefäß-

funktion (Radtke et al., 2014).

#### 4.4 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie wurde die Endothelfunktion von extremen Ausdauersportlern an Hand eines Probandenkollektives von Teilnehmern des München Marathons 2013 untersucht.

Ein Ausschlusskriterium war, dass keine behandelte Hypertonie vorliegen durfte. Viele Menschen in der Bevölkerung wissen jedoch oft nicht, dass sie unter einer arteriellen Hypertonie leiden und lassen sie dadurch auch nicht behandeln. Das Impliziert, dass auch in dieser Stichprobe von einer gewissen Dunkelziffer an Hypertonikern ausgegangen werden muss. Am Tag der Untersuchung wurde zwei Mal, jeweils am rechten Arm, manuell der Blutdruck nach Riva Rocci gemessen. Probanden mit aktuell erhöhten Blutdruckwerten wurden allerdings nicht von der Untersuchung ausgeschlossen. Der Blutdruck stellt jedoch neben dem Alter eine der wichtigsten Einflussgrößen auf die Gefäßstruktur dar (Cecelja & Chowienczyk, 2009). Folglich wäre es für weitere Studien empfehlenswert, vor den Gefäßmessungen eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchzuführen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Radtke et al. feststellten, dass vor allem Ultramarathonläufer in der 24-Stunden-Blutdruckmessung signifikant höhere Werte aufwiesen (Radtke et al., 2014).

Ein weiteres Ausschlusskriterium hätte eine positive Nikotinanamnese sein können. Diese wurde zwar erhoben, jedoch wurden aktive Raucher nicht von den Untersuchungen ausgeschlossen. Dabei stellt Rauchen einen gewichtigen Risikofaktor für Atherosklerose und Veränderungen der Gefäßstruktur dar (Arastéh, Keikawus et al., 2009). Für weitere Studien wäre der Umgang mit ehemaligen Rauchern und dem damit bereits entstandenem Schaden an den Gefäßen zu diskutieren.

Bezüglich des Dilatationsverhaltens der Athleten nach Okklusion des einen Armes war festzustellen, dass die Datenlage zur spezifischen Analyse hierzu aktuell noch sehr gering ist. Es wird zwar ein Zeitraum von einer Minute nach Öffnen der Blutdruckmanschette als optimaler Messzeitpunkt angegeben, um die reaktive Hyperämie am besten zu erfassen (Kuvin et al., 2003), jedoch liegen genauere Daten zur Auswertung des Verlaufes der Dilatation

nicht vor. Eine Studie zum zeitlichen und qualitativen Verlaufs der reaktiven Hyperämie an einer Normstichprobe wäre für tiefere Auswertungen der EndoPat<sup>TM</sup>-Messung wünschenswert.

Des Weiteren war die Stichprobe der Ultramarathonläufer sehr klein. Lediglich 14 Teilnehmer hatten bereits ein Mal an einem Ultramarathon beziehungsweise IronMan teilgenommen. Dennoch zeigen die absoluten Zahlen eine Tendenz dahingehend, dass die Gefäßreaktion von Ultramarathonläufern im Vergleich zum gesamten Teilnehmerkollektiv verringert ist. Radtke et al. wiesen zwar darauf hin, dass die Gefäßstruktur bei Ultramarathonläufern nicht schlechter ist als die von Marathonläufern, jedoch führten sie keine Messung bezüglich der Funktion der Gefäße durch (Radtke et al., 2014). Hierzu müssten weitere Endotheluntersuchungen an größeren Stichproben von Ultramarathonläufern durchgeführt werden, um diese Tendenz zu verifizieren.

## 4.5 Ausblick

Wie aus der vorliegenden Studie zu entnehmen ist, zeigen sich auch nach längerem extremen Ausdauersport, wie zum Beispiel Marathon laufen, keine negativen Auswirkungen auf die Gefäßstruktur. Somit stellen Bedenken bezüglich der Endothelfunktion von extremen Ausdauersportlern keinen Hinderungsgrund dar, an einem Marathon teilzunehmen. Trotzdem sollte eine Teilnahme, besonders bei nicht ausreichend trainierten Teilnehmern, kritisch hinterfragt werden. So wird Marathonlaufen immer mehr zum „Volkssport“, wobei es sich trotz zunehmender Teilnehmerzahlen um einen Extremsport handelt. So sollte vor jedem Marathon ein Sportmediziner zur Überprüfung der Tauglichkeit aufgesucht werden (Frank J., 2015).

Gerade diese Zunahme des Interesses an solchen Sportveranstaltungen bestätigt die Dringlichkeit weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

Die bisher vorliegenden Studien haben sich besonders auf bereits langjährige Marathonläufer konzentriert. Im Sinne der zunehmenden Anzahl von Amateurläufern bei Marathonwettkämpfen sollten weitere Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen von unzureichendem Training und schlechter Vorbereitung ins Auge gefasst werden. Dies scheint umso dringlicher, da bei untrainierten Läufern ein Marathon vorübergehend zu einem Abfall der

endothelialen Funktion führt (Smith et al., 2013).

Andererseits existieren aktuell noch wenige Studien zu Ultramarathonläufern, welche mit einem ausreichend großen Probandenkollektiv durchgeführt wurden. Hierbei sind sowohl die kurz-, als auch langfristigen Folgen eines Ultramarathons in zukünftigen Untersuchungen zu berücksichtigen.

Ein weiterer Aspekt der in der bisherigen Forschung nur marginal behandelt wurde, stellen die Auswirkungen von extremen Ausdauersport auf Frauen dar. Auf Grund der erschwerten Untersuchungsbedingungen durch viele nicht beeinflussbare Variablen bestanden die meisten Stichproben der aktuellen Marathonstudien aus Männern. Die Anzahl der an Marathons teilnehmenden Frauen ist jedoch steigend. Armstrong et al konnten zwar in ihrer Langzeitstudie über die sportliche Aktivität von Frauen im Vereinten Königreich zeigen, dass moderate Aktivität mit weniger kardiovaskulären Ereignissen einhergeht, allerdings setzten sie sich nur bedingt mit den konkreten Auswirkungen von extremen Ausdauersport auf den Gefäßstatus der Läuferinnen auseinander (Armstrong, M. E. G., Green, Reeves, Beral & Cairns, 2015). So sollte zukünftig auch diese Gruppe in die Untersuchungen, bezüglich der Auswirkungen extremen Ausdauersports, miteinbezogen werden, um mögliche schädigende Effekte auszuschließen.

Abschließend sollte im Sinne der vorliegenden Studie vermehrt die Endothelfunktion zusätzlich zu den Gefäßstrukturparametern in Untersuchungen erhoben werden. Die Endothelfunktion stellt einen sensitiven Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Rubinshtein et al., 2010) und kann, auf Grund frühzeitiger Veränderungen, als präklinischer Marker genutzt werden.

## 5. Zusammenfassung

Körperliche Aktivität zeigt positive Auswirkungen auf die physische und psychische Gesundheit des Menschen. Diesbezüglich wurde in den letzten Jahren vor allem die positiven Auswirkungen moderaten Ausdauersportes auf das kardiovaskuläre System diskutiert. Bei Marathon- und Ultramarathonläufern wurden jedoch Hinweise auf Gefäßschäden durch die hohe Belastung gefunden. Ziel dieser Studie war es, durch Erhebung des Gefäßstatus von extremen Ausdauersportlern (Marathonläufern), mögliche schädigende Effekte von zu hoher körperlicher Belastung auf das Endothel frühzeitig zu erkennen.

Es wurde eine Stichprobe von 99 männlichen Probanden, die 2013 am „München Marathon“ teilgenommen hatten, untersucht. Bei der Untersuchung handelte es sich um eine explorative Beobachtungsstudie die am Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München durchgeführt wurde. Vor der Untersuchung wurde die Trainingshistorie und persönliche Anamnese erhoben sowie eine Blutuntersuchung und Leistungserfassung durchgeführt. Die Endothelfunktion als sensitiver Marker für präklinische Gefäßschädigungen wurde mittels EndoPAT<sup>TM</sup> (plethysmographisch Erfassung pulsatile arterielle Volumenveränderungen mit Ermittlung der reaktiven Hyperämie) untersucht.

Die Probanden hatten im Mittel  $8,37 \pm 13,92$  Halbmarathons,  $10,58 \pm 15,27$  Marathons und  $1,23 \pm 4,93$  Ultramarathons absolviert. Die mittlere Zielzeit des München Marathons betrug  $3 : 45 \pm 0 : 32$  Stunden. Die in der Spiroergometrie gemessenen absoluten und relativierten  $\text{VO}_2\text{max}$  zeigten folgende Verteilung:  $\text{VO}_2\text{max}_{\text{abs}} 3,77 \pm 0,52$  l/min und  $\text{VO}_2\text{max}_{\text{rel}} 50,58 \pm 7,53$  ml/min/kg. Die Gefäßparametern RHI und AIx sowie die Analyse der reaktiven Hyperämie nach Okklusion zeigten sich bei den Probanden im Vergleich zu den altersentsprechenden Normalwerten nicht signifikant verändert. Auch im Vergleich der Marathon und Ultramarathonläufer zeigten sich keine signi-

fikanten Unterschiede in Bezug auf die Gefäßparameter.

Insgesamt konnten keine frühzeitigen Gefäßveränderungen bei Marathonläufern in Bezug auf die Endothelfunktion festgestellt werden. Negative Effekte von extremen Ausdauersport auf den Gefäßstatus scheinen folglich unwahrscheinlich.

## Literaturverzeichnis

- 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. *New England Journal of Medicine*, 343(19), 1355–1361.
- Arastéh, Keikawus et al. (2009). *Innere Medizin* (2., vollst. überarb. und erw. Aufl). Stuttgart: Thieme.
- Armstrong, M. E. G., Green, J., Reeves, G. K., Beral, V. & Cairns, B. J. (2015). Frequent Physical Activity May Not Reduce Vascular Disease Risk as Much as Moderate Activity. Clinical Perspective. *Circulation*, 131(8), 721–729.
- Ashor, A. W., Lara, J., Siervo, M., Celis-Morales, C., Oggioni, C., Jakovljevic, D. G. & Mathers, J. C. (2014). Exercise Modalities and Endothelial Function: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*, 1–18.
- Atochin, D. N. & Huang, P. L. (2010). Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 460(6), 965–974.
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D. & Milani, R. V. (2010). Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191–225.
- Baulmann, J., Nürnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksäss, A., Baumgart, D., Cremerius, P., Hess, O., Mortensen, K. & Weber, T. (2010). Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 135 Suppl 1, S4–14.
- Bauman, A. E. (2004). Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000–2003. *Physical Activity*, 7(1, Supplement 1), 6–19.
- Behrends, J.C. et al. (2010). *Physiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Benito, B., Gay-Jordi, G., Serrano-Mollar, A., Guasch, E., Shi, Y., Tardif, J.-C., Brugada, J., Nattel, S. & Mont, L. (2011). Cardiac Arrhyth-

- mogenic Remodeling in a Rat Model of Long-Term Intensive Exercise Training Clinical Perspective. *Circulation*, 123(1), 13–22.
- Bonetti, P. O. (2002). Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(2), 168–175.
- Bonetti, P. O., Pumper, G. M., Higano, S. T., Holmes, D. R., Kuvin, J. T. & Lerman, A. (2004). Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(11), 2137–2141.
- Bots, M. L., Hoes, A. W., Koudstaal, P. J., Hofman, A. & Grobbee, D. E. (1997). Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*, 96(5), 1432–1437.
- Breuckmann, F., Möhlenkamp, S., Nassenstein, K., Lehmann, N., Ladd, S., Schmermund, A., Sievers, B., Schlosser, T., Jöckel, K.-H., Heusch, G., Erbel, R. & Barkhausen, J. (2009). Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*, 251(1), 50–57.
- Britten, M. B., Zeiher, A. M. & Schächinger, V. (2000). Endothelfunktion und körperliche Aktivität. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 51(4), 118–122.
- Burr, J. F., Bredin, S., Phillips, A., Foulds, H., Cote, A., Charlesworth, S., Ivey, A. C., Drury, T. C., Fougere, R. & Warburton, D. (2012). Systemic arterial compliance following ultra-marathon. *International journal of sports medicine*, 33(3), 224–229.
- Burr, J. F., Drury, C. T., Phillips, A. A., Ivey, A., Ku, J. & Warburton, D. (2014). Long-term ultra-marathon running and arterial compliance. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, 17(3), 322–325.
- Cecelja, M. & Chowienzyk, P. (2009). Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*, 54(6), 1328–1336.
- Davignon, J. & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109(23 Suppl 1), III27–32.
- Deutsche Presse Agentur. (2009). Unterwegs und im Ziel kollabiert: Beim Marathon in Detroit/USA hat es drei Tote gegeben. Ein 36-Jähriger und ein 65-Jähriger starben am Sonntag nach Veranstalterangaben, ehe sie die 20-Kilometer-Marke erreicht hatten. *Frankfurter Rundschau*. Zugriff 8. November 2014 unter <http://www.fr-online.de/marathon/drei-tote-beim-detroit-marathon-unterwegs-und-im-ziel-kollabiert,1473466,2778380.html>
- Deutsche Presse Agentur. (2013). Zweiter Toter beim Berliner Halbmarathon. *Berliner Zeitung*. Zugriff 8. November 2014 unter <http://www.berliner-zeitung.de>

- [www.berliner-zeitung.de/berlin-marathon/veranstalter-bestaetigt--zweiter-toter-beim-berliner-halbmarathon,19077390,22542768.html](http://www.berliner-zeitung.de/berlin-marathon/veranstalter-bestaetigt--zweiter-toter-beim-berliner-halbmarathon,19077390,22542768.html)
- DeVan, A. E. & Seals, D. R. (2012). Vascular health in the ageing athlete. *Experimental physiology*, 97(3), 305–310.
- Di Francescomarino, S., Sciartilli, A., Di Valerio, V., Di Baldassarre, A. & Gallina, S. (2009). The Effect of Physical Exercise on Endothelial Function. *Sports Medicine*, 39(10), 797–812.
- Dinunno, F. A., Tanaka, H., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., Eskurza, I., DeSouza, C. A. & Seals, D. R. (2001). Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *The Journal of physiology*, 534(1), 287–295.
- Douglas, P. S., O'Toole, M. L., Hiller, W. D., Hackney, K. & Reichek, N. (1987). Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation*, 76(6), 1206–1213.
- Drexler, H., Zeiher, A. M., Meinzer, K. & Just, H. (1991). Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *The Lancet*, 338(8782), 1546–1550.
- Eijssvogels, T., Molossi, S., Lee, D.-C., Emery, M. S. & Thompson, P. D. (2016). Exercise at the Extremes. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(3), 316–329.
- Espinola-Klein, C. & Münzel, T. (2008). Oxidativer Stress und Endothelfunktion: Welche Bedeutung hat das Geschlecht? *Blickpunkt der Mann*, 6(4), 29–31.
- Feron, O. & Kelly, R. A. (2001). The Caveolar Paradox: Suppressing, Inducing, and Terminating eNOS Signaling. *Circulation Research*, 88(2), 129–131.
- Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N. M., Lüscher, T. F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J. A. & Lerman, A. (2012). The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*, 126(6), 753–767.
- Florescu, M., Stoicescu, C., Magda, S., Petcu, I., Radu, M., Palombo, C., Cinteza, M., Lichiardopol, R. & Vinereanu, D. (2010). “Supranormal” Cardiac Function in Athletes Related to Better Arterial and Endothelial Function. *Echocardiography*, 27(6), 659–667.
- Förstermann, U. & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829–37, 837a–837d.
- Frank J. (2015). Riskanter Extremsport: "Marathon ist Oktoberfest". Zugriff 22. Dezember 2016 unter <http://www.spiegel.de/gesundheit/ernaehrung/marathon-ist-oktoberfest-kritik-am-extremsport-a-1054820.html>
- Furchgott, R. F. & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373–376.

- Gerhard, M., Roddy, M. A., Creager, S. J. & Creager, M. A. (1996). Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*, 27(4), 849–853.
- Grabs, V., Nieman, D. C., Haller, B., Halle, M. & Scherr, J. (2014). The effects of oral hydrolytic enzymes and flavonoids on inflammatory markers and coagulation after marathon running: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 6(1), 8.
- Gratze, G., Rudnicki, R., Urban, W., Mayer, H., Schlögl, A. & Skrabal, F. (2005). Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman: prediction of competition time by blood pressure variability. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 99(5), 1728–1735.
- Green, D. J., Maiorana, A., O’Driscoll, G. & Taylor, R. (2004). Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of physiology*, 561(Pt 1), 1–25.
- Green, D. J., Spence, A., Rowley, N., Thijssen, D. & Naylor, L. H. (2012). Vascular adaptation in athletes: is there an ‘athlete’s artery’? *Experimental physiology*, 97(3), 295–304.
- Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., Linke, A., Hofer, J., Erbs, S., Schoene, N. & Schuler, G. (2000). Effect of Exercise on Coronary Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 342(7), 454–460.
- Harris, K. M., Henry, J. T., Rohmann, E., Haas, T. S. & Maron, B. J. (2010). Sudden death during the triathlon. *The Journal of the American Medical Association*, (Vol. 303 No. 13), 1255–1257.
- Harrison, D. G. (1997). Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *The Journal of clinical investigation*, 100(9), 2153–2157.
- Heidbuchel, H., Prior, D. L. & La Gerche, A. (2012). Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? *British journal of sports medicine*, 46(Suppl 1), i44–i50.
- Itamar Medical Ltd. (2015). EndoPat 2000 Device: Operation Manual. Zugriff unter <http://www.itamar-medical.com/Support/Downloads.html>
- Jee, H. & Jin, Y. (2012). Effects of Prolonged Endurance Exercise on Vascular Endothelial and Inflammation Markers. *Journal of Sports Science & Medicine*, 11(4), 719–726. Zugriff unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763320/>
- Kelm, M. & Strauer, B. E. (1999). Endotheliale Dysfunktion Therapeutische und prognostische Relevanz. *Der Internist*, 40(12), 1300–1307.
- Kingwell, B. A., Sherrard, B., Jennings, G. L. & Dart, A. M. (1997). Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 272(3), H1070–H1077.

- Knechtle, B., Rüst, C. A., Rosemann, T. & Lepers, R. (2012). Age-related changes in 100-km ultra-marathon running performance. *AGE*, *34*(4), 1033–1045.
- Knez, W. L., Coombes, J. S. & Jenkins, D. G. (2006). Ultra-Endurance Exercise and Oxidative Damage. *Sports Medicine*, *36*(5), 429–441.
- Knez, W. L., Sharman, J. E., Jenkins, D. G. & Coombes, J. S. (2008). Central hemodynamics in ultra-endurance athletes. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, *11*(4), 390–395.
- Kretsch, A., Grogan, R., Duras, P., Allen, F., Sumner, J. & Gillam, I. (1984). 1980 Melbourne marathon study. *The Medical journal of Australia*, *141*(12-13), 809–814.
- Kuvin, J. T., Patel, A., Sliney, K., Pandian, N., Sheffy, J., Schnall, R. P., Karas, R. H. & Udelson, J. E. (2003). Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal*, *146*(1), 168–174.
- La Gerche, A. & Heidbuchel, H. (2014). Can Intensive Exercise Harm the Heart? *Circulation*, *130*(12), 992–1002.
- Laughlin, M. H., Newcomer, S. C. & Bender, S. B. (2008). Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *104*(3), 588–600.
- Lekakis, J., Abraham, P., Balbarini, A., Blann, A., Boulanger, C. M., Cockcroft, J., Cosentino, F., Deanfield, J., Gallino, A., Ikonomidis, I., Kremastinos, D., Landmesser, U., Protogerou, A., Stefanadis, C., Tousoulis, D., Vassalli, G., Vink, H., Werner, N., Wilkinson, I. & Vlachopoulos, C. (2011). Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, *18*(6), 775–789.
- Lerman, A. & Zeiher, A. M. (2005). Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, *111*(3), 363–368.
- Levine, B. D. (2014). Can intensive exercise harm the heart? The benefits of competitive endurance training for cardiovascular structure and function. *Circulation*, *130*(12), 987–991.
- Li, Y., Hanssen, H., Cordes, M., Rossmeißl, A., Endes, S. & Schmidt-Trucksäss, A. (2014). Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: A review. *European journal of sport science*, 1–15.
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R. & Green, D. (2003). Exercise and the Nitric Oxide Vasodilator System. *Sports Medicine*, *33*(14), 1013–1035.

- Maron, B. J., Douglas, P. S., Graham, T. P., Nishimura, R. A. & Thompson, P. D. (2005). Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, *45*(8), 1322–1326.
- Marti, C. N., Gheorghiadu, M., Kalogeropoulos, A. P., Georgiopoulou, V. V., Quyyumi, A. A. & Butler, J. (2012). Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(16), 1455–1469.
- Matsuzawa, Y., Sugiyama, S., Sumida, H., Sugamura, K., Nozaki, T., Ohba, K., Matsubara, J., Kurokawa, H., Fujisue, K., Konishi, M., Akiyama, E., Suzuki, H., Nagayoshi, Y., Yamamuro, M., Sakamoto, K., Iwashita, S., Jinnouchi, H., Taguri, M., Morita, S., Matsui, K., Kimura, K., Umemura, S. & Ogawa, H. (2013). Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *Journal of the American Heart Association*, *2*(6), e000426.
- 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. *New England Journal of Medicine*, *329*(23), 1677–1683.
- Miyachi, M. (2013). Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *British journal of sports medicine*, *47*(6), 393–396.
- Möhlenkamp, S., Lehmann, N., Breuckmann, F., Bröcker-Preuss, M., Nasenstein, K., Halle, M., Budde, T., Mann, K., Barkhausen, J., Heusch, G., Jöckel, K.-H. & Erbel, R. (2008). Running: the risk of coronary events: Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *European heart journal*, *29*(15), 1903–1910.
- Moncada, S. & Higgs, A. (1993). The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *New England Journal of Medicine*, *329*(27), 2002–2012.
- Moncada, S., Palmer, R. M. & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, *43*(2), 109–142. Zugriff unter <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/43/2/109.short>
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. & Lee, I.-M. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*, *116*(19), 2110–2118.
- Morris, J. N. & Raffle, P. (1954). Coronary Heart Disease in Transport Workers. *British Journal of Industrial Medicine*, *11*(20), 260–264.
- Moyna & Thompson. (2004). The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, *180*(2), 113–123.
- Neilan, T. G., Januzzi, J. L., Lee-Lewandrowski, E., Ton-Nu, T.-T., Yoerger, D. M., Jassal, D. S., Lewandrowski, K. B., Siegel, A. J., Marshall, J. E., Douglas, P. S., Lawlor, D., Picard, M. H. & Wood, M. J. (2006). Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training le-

- vels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*, 114(22), 2325–2333.
- Newcomer, S. C., Thijssen, D. & Green, D. J. (2011). Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: role of exercise-induced hemodynamics. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 111(1), 311–320.
- O’Keefe, J. H., Patil, H. R., Lavie, C. J., Magalski, A., Vogel, R. A. & McCullough, P. A. (2012). Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clinic proceedings*, 87(6), 587–595.
- Otsuki, T., Maeda, S., Iemitsu, M., Saito, Y., Tanimura, Y., Ajisaka, R. & Miyauchi, T. (2007). Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 292(2), H786–91.
- Pilz, H. (2004). Endothel - Endotheldysfunktion - Hypertonie. *Journal für Hypertonie*, 8(1), 12–15.
- Predel, H.-G. (2014). Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *European heart journal*.
- Pressler, A., Hanssen, H., Dimitrova, M., Krumm, M., Halle, M. & Scherr, J. (2011). Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation. *Atherosclerosis*, 219(2), 864–868.
- Radtke, T., Schmidt-Trucksäss, A., Brugger, N., Schäfer, D., Saner, H. & Wilhelm, M. (2014). Ultra-endurance sports have no negative impact on indices of arterial stiffness. *European journal of applied physiology*, 114(1), 49–57.
- Ribeiro, F., Alves, A. J., Duarte, J. A. & Oliveira, J. (2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International journal of cardiology*, 141(3), 214–221.
- Rösen, P. (2002). Endotheliale Dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Atherosklerose. *Journal für Kardiologie*, 9(12), 556–562.
- Rubinshtein, R., Kuvin, J. T., Soffler, M., Lennon, R. J., Lavi, S., Nelson, R. E., Pumper, G. M., Lerman, L. O. & Lerman, A. (2010). Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European heart journal*, 31(9), 1142–1148.
- Sauder, K. A., West, S. G., McCrea, C. E., Campbell, J. M., Jenkins, A. L., Jenkins, D. & Kendall, C. (2014). Test-retest reliability of peripheral arterial tonometry in the metabolic syndrome. *Diabetes & vascular disease research*, 11(3), 201–207.
- Schächinger, V., Britten, M. B. & Zeiher, A. M. (2000). Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101(16), 1899–1906.
- Scherr, J., Braun, S., Schuster, T., Hartmann, C., Moehlenkamp, S., Wolfarth, B., Pressler, A. & Halle, M. (2011). 72-h kinetics of high-sensitive

- troponin T and inflammatory markers after marathon. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(10), 1819–1827.
- Schmermund, A., Voigtländer, T. & Nowak, B. (2008). The risk of marathon runners-live it up, run fast, die young? *European heart journal*, 29(15), 1800–1802.
- Schmidt-Trucksäss, A., Schmid, A., Brunner, C., Scherer, N., Zäch, G., Keul, J. & Huonker, M. (2000). Arterial properties of the carotid and femoral artery in endurance-trained and paraplegic subjects. *Journal of Applied Physiology*, 89(5), 1956–1963.
- Schnohr, P., O’Keefe, J. H., Marott, J. L., Lange, P. & Jensen, G. B. (2015). Dose of Jogging and Long-Term Mortality: The Copenhagen City Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(5), 411–419.
- Schwarzacher S.P. (2002). Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen. *Journal für Kardiologie*, 9(4), 121–124.
- Smith, M., Hanson, N., Lucas, A. & Devor, S. (2013). Endothelial Response of Running a Marathon: A Tale of Three Runners. *International Journal of Exercise Science*, (Vol. 6 Iss. 3).
- Taddei, S., Galetta, F., Viridis, A., Ghiadoni, L., Salvetti, G., Franzoni, F., Giusti, C. & Salvetti, A. (2000). Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*, 101(25), 2896–2901.
- Taddei, S., Viridis, A., Ghiadoni, L., Salvetti, G., Bernini, G., Magagna, A. & Salvetti, A. (2001). Age-Related Reduction of NO Availability and Oxidative Stress in Humans. *Hypertension*, 38(2), 274–279.
- Thompson, P. D., Buchner, D., Pina, I. L., Balady, G. J., Williams, M. A., Marcus, B. H., Berra, K., Blair, S. N., Costa, F., Franklin, B., Fletcher, G. F., Gordon, N. F., Pate, R. R., Rodriguez, B. L., Yancey, A. K. & Wenger, N. K. (2003). Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 107(24), 3109–3116.
- Tinken, T. M., Thijssen, D., Hopkins, N., Dawson, E. A., Cable, N. T. & Green, D. J. (2010). Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*, 55(2), 312–318.
- Tulloh, L., Robinson, D., Patel, A., Ware, A., Prendergast, C., Sullivan, D. & Pressley, L. (2006). Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise—the Australian Ironman Triathlon. *British journal of sports medicine*, 40(7), 605–609.
- Tunstall Pedoe, D. S. (2007). Marathon Cardiac Deaths. *Sports Medicine*, 37(4-5), 448–450.

- Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M. & Tang, E. (2016). Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiologica*, n/a–n/a.
- Vita, J. A. (2011). Endothelial function. *Circulation*, 124(25), e906–12.
- Vlachopoulos, C., Kardara, D., Anastasakis, A., Baou, K., Terentes-Printzios, D., Tousoulis, D. & Stefanadis, C. (2010). Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *American journal of hypertension*, 23(9), 974–979.
- Walther, C., Gielen, S. & Hambrecht, R. (2004). The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 32(4). Zugriff unter <http://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2004/10000/The%5Ctextunderscore%20Effect%5Ctextunderscore%20of%5Ctextunderscore%20Exercise%5Ctextunderscore%20Training%5Ctextunderscore%20on%5Ctextunderscore%20Endothelial.2.aspx>
- Walther, C. & Hambrecht, R. (2001). Endotheliale Dysfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen: Einfluss von körperlicher Aktivität. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 52(6), 215–221.
- Wasfy, M. M. & Baggish, A. L. (2016). Exercise Dose in Clinical Practice. *Circulation*, 133(23), 2297–2313.
- Weidinger, F. & Frick, M. (2000). Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit. *Journal für Kardiologie*, 7(1), 2–8.
- Whyte, G. P., George, K., Sharma, S., Lumley, S., Gates, P., Prasad, K. & McKenna, W. (2000). Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(6), 1067–1072.
- Whyte, J. J. & Harold Laughlin, M. (2010). The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiologica*, 199(4), 441–450.
- Wilhelm, M., Zueger, T., Marchi, S. d., Rimoldi, S. F., Brugger, N., Steiner, R., Stettler, C., Nuoffer, J.-M., Seiler, C. & Ith, M. (2014). Inflammation and atrial remodeling after a mountain marathon. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(3), 519–525.
- World Health Organisation. (2010). Global recommendations on physical activity for health. Genf. Zugriff unter <http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet%5Ctextunderscore%20recommendations/en/>
- Xu, Y., Arora, R. C., Hiebert, B. M., Lerner, B., Szwajcer, A., McDonald, K., Rigatto, C., Komenda, P., Sood, M. M. & Tangri, N. (2014). Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 15(7), 736–746.

## Publikationsverzeichnis

Pressler, A., Suchy, C., Friedrichs, T., Dallinger, S. Grabs, V., Haller, B., Halle, M. and Scherr, J. (2017). Running multiple marathon is not a risk factor for premature subclinical vascular impairment. *European Journal of Preventive Cardiology*. 24(12), 1328-1335.

# Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle, Lehrstuhlinhaber für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München, für die Möglichkeit an seinem Institut meine Dissertation durchführen zu können sowie die Überlassung von Material und Räumlichkeiten und die wertvollen Ratschläge, welche zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beitrugen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med Axel Pressler für seine permanente Unterstützung bei der Durchführung, Auswertung und Zusammenstellung der Dissertation sowie für die stets hilfreichen Diskussionen und Korrekturen.

Des Weiteren würde ich mich gerne bei den Kollegen und Mitarbeitern des Instituts für Ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft bedanken. Besonders hervorheben möchte ich hierbei Priv.-Doz. Dr. Johannes Scherr für die Überlassung der Daten der EnzyMagIC-Studie und Tasja Friedrichs für die hervorragende Zusammenarbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Studienteilnehmer für Ihre Zeit und Kooperation bedanken, welche diese Studie erst möglich gemacht haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie, welche mich während der Arbeit an dieser Dissertation stets geduldig unterstützt hat.