

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Klinik für Präventive und
Rehabilitative Sportmedizin**

**Prolongiert erhöhtes kardiales Troponin als Nachweis
eines myokardialen Schadens nach Marathon**

Tim Christoph Röper

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 18.03.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.08.2019 angenommen

Meiner Familie.
In Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Forschung am Marathon: Die „EnzyMaGIC-Studie 2013“	8
1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	9
1.2.1 Freigesetztes kardiales Troponin nach Marathon	9
1.2.2 MRT nach Marathon	12
1.2.2.1 LGE	12
1.2.2.2 Bewegungsmusteranalyse	12
1.2.3 Kardiale Funktionsparameter nach Marathon	14
1.2.4 Weitere Laborwerte nach Marathon (neben kardialem Troponin)	14
1.2.5 Anthropometrie und Marathon	16
1.3 Zielsetzung	17
2 Material und Methoden	18
2.2 Studienkollektiv I (Gesamtstudie)	18
2.2.1 Rekrutierung	18
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.2.3 Studienregistrierung und Randomisierung	20
2.1 Studiendesign: Zeitlicher Ablauf	20
2.3 Studienkollektiv II (Troponin-Studie)	23
2.3.1 Rekrutierung (TnT +)	23
2.3.2 Rekrutierung (TnT -, Kontroll-Gruppe)	23
2.4 Methodik	25
2.4.1 Laborwerte	25
Hochsensitives Troponin T (hs-cTnT)	25
CK (Enzym Creatinkinase)	27
CK-MB (Herzmuskelenzym Creatinkinase)	27
Myoglobin	27
NT-proBNP	28
LDH (Laktatdehydrogenase)	28
Transaminasen	28
Kreatinin und GFR	28
2.4.2 Blutproben und Labor-Auswertung	29
2.4.3. Anthropometrie, Vorerkrankungen, Risikofaktoren	30
2.4.4 MRT: Gerät und Untersuchungsablauf	30
2.4.5 MRT: Bildbefundung und Bewegungsmusteranalyse	32
2.4.5.1 Bildbefundung	32
2.4.5.2 Bewegungsmusteranalyse	33

2.4.6	Prüfpräparat und Placebo	35
2.4.2.1	Verum	35
2.4.2.1	Placebo	36
2.5	Statistische Methoden	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Studienpopulation: Basis –Charakteristika	37
3.2	Ablauf der Troponin-Untersuchungen	38
3.3	Ablauf der Kardio-MRT-Untersuchungen	40
3.4	Korrelation der TnT-Gruppen	44
3.4.1	Korrelation der TnT-Gruppen mit kardialen Funktionsparametern	44
3.4.2	Kardiales Troponin T	45
3.4.3	Korrelation der TnT-Gruppen mit weiteren Laborwerten	48
3.4.4	Anthropometrie	50
3.5	Korrelation der LGE-Gruppen	51
3.5.1	Korrelation von LGE mit cTnT	51
3.5.2	Korrelation von LGE mit weiteren Ergebnissen	52
3.7	Fallbeschreibung	53
3.8	Optimierter Cut-Off-Wert	54
4	Diskussion	55
4.1	Zusammenfassung	55
4.2	Vergleich mit anderen Untersuchungen	56
4.2.1	Überblick der Troponin-Theorien	56
4.2.2	Ausschluss der zytosolischen Troponin-Freisetzung als Ursache	56
4.2.3	Troponin-Theorie: Myozytärer Schaden	57
4.2.3.1	Ergebnisse, die gegen eine myozytäre Schädigung sprechen	57
4.2.3.2	Ergebnisse, die für eine myozytäre Schädigung sprechen	59
4.2.4	Fallbesprechung	64
4.2.5	Bedeutung und klinische Auswirkung der Studie	65
4.3	Vor- und Nachteile der angewendeten Methoden und der Studie	66
4.3.1	Vorteile	66
4.3.2	Nachteile	67
5	Zusammenfassung und Ausblick	70
6	Abstract	72
6.1	Abstract: Deutsch	72
6.2	Abstract: Englisch	73
7	Anlagen	75
7.1	Veröffentlichung des Papers	75
7.2	Doktoranden der EnzyMaGIC-Studie 2013	75
8	Literaturverzeichnis	76
9	Abbildungsverzeichnis	83
10	Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

cTnT	freigesetztes kardiales Troponin
hs-cTnT	Test für hoch-sensitives kardiales Troponin T
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	magnetic resonance imaging
CMR	cardiac magnetic resonance
LGE / DE	Late gadolinium enhancement / delayed enhancement
KHK	Koronare Herzkrankheit
TnT+ Gruppe	Untergruppe mit prolongiert erhöhtem Troponin T
TnT- Gruppe	Untergruppe ohne prolongiert erhöhtes Troponin T
Enzy-MaGIC	<u>Enzymes</u> , <u>Marathon runninG</u> , <u>Inflammation</u> , <u>Coagulation-StudY</u>
Be – MaGIC	<u>Beer</u> , <u>Marathon runninG</u> , <u>Inflammation</u> and <u>Cardiovascular system-Study</u>
EF	Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel / linksventrikulär
RPLS	Ramus posterolateralis
RIVA	Ramus interventricularis anterior
LAD	Left anterior descending
AUC	Area under the curve
GLS	Global Longitudinal Strain
GCS	Global Circumferential Strain
GRS	Global Radial Strain
FAC	Fractional Area Change

1 Einleitung

Die Legende des Marathons besagt, dass der Grieche Pheidippides im Jahr 490 vor Christus ungefähr 40 km von der Stadt Marathon bis nach Athen lief, um dort den Sieg der Athener über die Perser mit den Worten *νεικήκομεν* („Wir haben gesiegt“) zu verkünden. Danach brach er der Überlieferung zu Folge tot zusammen. Olympisch wurde das Marathon-Rennen im Jahr 1896. Heute stellen die 42,195 km der Marathon-Strecke die längste olympische Laufdisziplin dar.

Körperliche Aktivität hat nachgewiesenermaßen zahlreiche positive Effekte auf den menschlichen Körper (Kodama et al., 2009; Lee et al., 2012; Myers et al., 2004; Potter, Ellard, Rees, & Thorogood, 2011). Welche Arten der Aktivität in welchem Umfang und mit welcher Intensität dem Körper den größten Nutzen bringen, ist nicht abschließend geklärt und Gegenstand der derzeitigen Forschung. Es ist jedoch hervorzuheben, dass, anders als in der Theorie von Bassler (1975) behauptet wird (Bassler, 1975), extreme Belastungen nicht gegen Herzerkrankungen schützen. Es gilt sogar als nachgewiesen, dass intensive Belastungen, wie sie beispielsweise bei einem Marathon auftreten, zu kardialen, muskulären oder inflammatorischen Veränderungen führen (Nieman, 1997; Nieman et al., 2001; Ostrowski, Schjerling, & Pedersen, 2000). Hinzu kommt, dass das Laufen von Langstrecken zunehmend in den Fokus von Freizeitsportlern und Hobbyläufern rückt. Volks-Marathonläufe erfreuen sich steigender Teilnehmerzahlen. So beendeten in den USA 2015 mehr als eine halbe Million Menschen einen Marathon (Lamppa, 2016). Die einst eher von trainierten Menschen bestrittenen 42,195 km werden inzwischen auch oft von Menschen gelaufen, die unter Umständen nicht die nötige Fitness besitzen oder sogar ein Risikoprofil für bestimmte Erkrankungen oder Verletzungen aufweisen (Mohlenkamp et al., 2006; Webner, DuPrey, Drezner, Cronholm, & Roberts, 2012). Dies geht mit erhöhter Morbidität des Teilnehmers einher (Neilan et al., 2006). Dieser Umstand hebt die Relevanz der hier beschriebenen Studie hervor.

1.1 Forschung am Marathon: Die „EnzyMaGIC-Studie 2013“

Im Rahmen der Gesamt-Studie wurden Marathonläufer vor und nach dem Wettkampf unter verschiedenen Fragestellungen untersucht. Im Allgemeinen ging es dabei um Inflammation, muskuläre Schäden und Schmerzen, sowie um kardiale Auffälligkeiten in Form von unter anderem EKG-Veränderungen und Troponin-Erhöhung.

In der Gesamt-Studie sollte herausgefunden werden, wie inflammatorische, muskuläre und kardiale Veränderungen vor, während und besonders nach Marathon reduziert werden können. Dazu wurden pflanzliche Stoffe in Form von Wobenzym® plus verabreicht. Die Ergebnisse können also für Freizeit-, wie auch für Profi-Sportler von hohem Nutzen sein. Der Ablauf der Gesamt-Studie wird in dieser Arbeit ebenfalls kurz beschrieben.

In dem hier vorgestellten Teil der Studie („Enzy-MagIC-Troponin-MRT“) geht es um den Nachweis von kardialen Markern nach einem Marathonlauf. Es sollte herausgefunden werden, ob prolongiert erhöhte Troponin T-Werte ein Zeichen für einen strukturellen Schaden des Myokards sind. Dies wurde anhand von Kardio-MRT-Untersuchungen untersucht. Diese Überlegungen setzen die Ergebnisse der Vorgängerstudie (BeMagIC-Studie) aus dem Jahr 2009 direkt fort.

Aktuelle Leitlinien messen erhöhtem Troponin größte Wichtigkeit für die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes bei. Problematischerweise können auch asymptomatische und offenbar gesunde Probanden nach Ausdauersport erhöhtes kardiales Troponin aufweisen. Primär erschwert dies eine klinische Handhabung solcher Patienten. Zudem ist die wissenschaftliche Diskussion in Bezug auf die Dignität bei Sportlern diesbezüglich noch sehr heterogen.

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.2.1 Freigesetztes kardiales Troponin nach Marathon

Nach erheblichen physischen Belastungen, wie einem Marathon, kann ein Anstieg kardialer Marker beobachtet werden. Dies sind beispielsweise freigesetzte kardiale Troponine (cTnT) oder natriuretische Peptide (NT-proBNP). Die Beobachtungen lassen sich auch bei offensichtlich gesunden Sportlern machen (Scharhag et al., 2005). Der pathophysiologische Mechanismus der Erhöhung von cTnT nach Marathon ist immer noch nicht erklärt. Ob diese cTnT-Erhöhung eher einen physiologischen oder pathologischen Prozess darstellt, ist Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Besonders die prolongierte Erhöhung von cTnT ist hier noch unzureichend beschrieben.

Mit der Einführung von laborchemischen Tests für hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT-Tests) sind die Nachweisgrenzen für kardiales Troponin so gering geworden ($<0,01\mu\text{g}$), dass bei etwa 50 bis 85% der Läufer (abhängig vom jeweiligen Labor) ein Anstieg über die 99. Perzentile nachweisbar ist (Mingels et al., 2009; Shave et al., 2007). Auffallend ist jedoch, dass nach einem Marathon die Troponinerhöhung nach verschiedenen Mustern ablaufen kann. In der BeMagIC-Studie von Scherr et al. wurde nachgewiesen, dass freigesetztes kardiales Troponin bei 89% der Teilnehmer direkt nach dem Rennen, bei 27% 24 Stunden nach dem Rennen und bei 4% noch 72 Stunden nach dem Rennen über $14\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ erhöht waren (Scherr et al., 2011). Auch Koller et al. konnten ähnliche Zusammenhänge bei Marathonläufern beobachten (Koller & Schobersberger, 2009). Im Hinblick auf die Halbwertszeiten von Troponin T ist nicht geklärt, was die Ursache für das Ansteigen des Troponins ist.

Die bekannte pathophysiologische Grundlage ist, dass bei anhaltender Freisetzung, z.B. durch Nekrose, Troponine eine Halbwertszeit (HWZ) von etwa zehn Stunden haben. Kardiale Troponine sind mindestens vier bis sieben Tage im Blut nachweisbar. Bei nicht-andauernder Freisetzung hingegen beträgt die HWZ nur etwa zwei Stunden, was in einer schnelleren Normalisierung der Werte im Blut resultiert (Dörner, 2009).

Es existieren verschiedene Theorien, die versuchen die prolongierte Erhöhung über $14 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ zu erklären: (Überblick nach Scherr, 2011)

<p>1. Systemische Inflammation und oxidativer Stress</p>	<p>Im Verdacht kardiale Verletzungen auszulösen stehen belastungsbedingte systemische Entzündungen oder oxidativer Stress (Chen et al., 2000). Außerdem könnte die Erhöhung von Zytokinen wie IL-6 oder TNF-α, wie sie bei Sepsis oder Inflammation auftreten, zur funktionellen Einschränkung der Kardiomyozyten führen (Kumar et al., 1996).</p>
<p>2. Dehnungsabhängige Membranschäden</p>	<p>Dehnungsabhängige, minimale Membranschäden könnten zu kardialer Troponinfreisetzung führen (Hessel et al., 2008). Diese Theorie wird jedoch immer noch kontrovers diskutiert (Koller et al., 2008).</p>
<p>3. Ischämische Nekrose</p>	<p>Eine ischämieinduzierte Myozyten-Nekrose könnte die Erhöhung von kardialem Troponin erklären (Breuckmann et al., 2009). Besonders der Troponin-Anstieg über mehr als 72 Stunden, wie er bei Scherr et al. bei immerhin 4% der Läufer beobachtet werden konnte, fände in dieser Theorie eine plausible Erklärung. Die verschiedenen zeitlichen Abläufe der Troponin-Erhöhung bei den meisten Marathonläufern und Patienten mit akutem Myokardinfarkt sprechen jedoch gegen diese Hypothese (Katus, Remppis, Scheffold, Diederich, & Kuebler, 1991). Ob eine ischämieinduzierte Troponin-Freisetzung nur bei einigen Patienten stattfindet und ob es dafür prognostische Parameter gibt, ist nachvollziehbarerweise von großem sportmedizinischen Interesse.</p>
<p>4. Renale Dysfunktion</p>	<p>Eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte durch verminderte renale Troponin-Eliminierung zu erhöhten Spiegeln führen (Collinson et al., 1998; Hubble, Fatovich, Grasko, & Vasikaran, 2009). Erhärtet wird diese Theorie durch Beobachtungen, dass nach erhöhter Belastung vorübergehende Oligurie mit tubulärer Dysfunktion auftreten kann (Irving, Noakes, Raine, & Van Zyl Smit, 1990).</p>

5. Vorübergehend erhöhte Membran-Permeabilität	Diese Theorie ist durch folgende Beobachtungen unterstützt: Patienten mit normaler Koronarangiographie aber anhaltender Tachykardie können ebenfalls Troponin-Erhöhungen aufweisen (Bakshi et al., 2002). Nach Marathon sind zwar kardiale Troponine erhöht, jedoch nicht das Ischämie-modifizierte Albumin (Apple, Quist, Otto, Mathews, & Murakami, 2002). cTnT und cTnI weisen verschiedene molekulare Gewichte und entsprechend eine verschiedene Erhöhungs-Kinetik auf (Scharhag et al., 2005).
------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abbildung 1: Theorien zur Troponin T-Erhöpfung nach Marathon (Überblick)

Neben der kurzzeitigen Erhöhung von kardialem Troponin, verlangt auch besonders der Nachweis von mehr als 72 Stunden erhöhtem kardialen Troponin eine weitere Abklärung. Ob hierfür eine ischämieinduzierte Myozyten-Nekrose ursächlich ist, konnte bis jetzt nicht eindeutig geklärt werden. Dies ist Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit (s. 1.3 Zielsetzung). Um den Schutz der Sportler zu erhöhen, ist die Klärung dieses Bereiches besonders wichtig.

Es gibt auch Hinweise dafür, dass eine Troponin-Erhöpfung nicht erst nach Marathon oder Halbmarathon auftreten kann, sondern auch schon bei kürzeren Belastungen (z.B. 10 km-Lauf) (Tolkin, Goldstein, & Rott, 2009). Auch in anderen Disziplinen werden Troponin-Erhöhungen registriert (Neumayr et al., 2002).

Sedaghat-Hamedani et al. veröffentlichten 2015 eine Meta-Analyse, in der Laborwerte und kardiale Funktionsparameter aus 45 Studien in den Kontext von Ausdauer-Sportarten gesetzt wurden. In Zusammenschau mit weiteren Parametern (laborchemisch und funktionell; s.u. in den jeweiligen Kapiteln) kommen sie zu dem Schluss, dass kein kardialer Schaden vorliegt (Sedaghat-Hamedani et al., 2015). Eine Erklärung für die Troponin-Erhöpfung wird damit jedoch nicht geliefert.

1.2.2 MRT nach Marathon

1.2.2.1 LGE

Der rasche technische Fortschritt auf dem Gebiet der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) begann mit Studien von Atkinson et al. Diese wiesen klinisch nach, dass infarziertes Myokard Gadolinium-Kontrastmittel (Gd-DTPA) langsamer aufnimmt als normal perfundiertes Myokard (Atkinson, Burstein, & Edelman, 1990). Man spricht bei diesem Phänomen von später Gadolinium-Anreicherung (engl. late gadolinium enhancement, LGE bzw. delayed enhancement, DE). Seitdem erfuhr die CMR zahlreiche Optimierungen bezüglich Hard- und Software. In einer großen Studie wurde der CMR eine signifikant höhere Präzision in der Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit (KHK) gegenüber dem SPECT (single-photon emission computed tomography) eingeräumt (Greenwood et al., 2012). Darin wird empfohlen die CMR stärker bei der Diagnostik der KHK einzusetzen. Die LGE-Analyse gilt als das genaueste nicht-invasive Diagnostikum, um kardiale Verletzungen zu analysieren (Holman et al., 1993).

Die Studienlage zur Magnetresonanztomographie nach Marathon ist weniger umfassend als die zu kardialen Troponin nach Marathon. In den letzten Jahren wurden jedoch bereits Studien durchgeführt, in denen Marathonläufer einer kardialen MRT-Untersuchung unterzogen wurden. Bis jetzt konnte nicht nachgewiesen werden, dass ein Anstieg der kardialen Biomarker nach Marathon aufgrund einer Nekrose der Kardiomyozyten erfolgt. Die einzelnen Studien kommen jedoch zu sehr heterogenen Ergebnissen: Von keinem nachgewiesenen LGE nach Marathon (Hanssen et al., 2011) bis hin zu LGE in über 12% der Läufer und positiver Korrelation von rechtsventrikulärer Dysfunktion und cTnT-Erhöhung (La Gerche et al., 2012; Trivax et al., 2010).

1.2.2.2 Bewegungsmusteranalyse

Zusätzlich zur LGE-Auswertung besteht in der MRT die Möglichkeit der kardialen Bewegungsmusteranalyse (*motion pattern analysis, tagging*): Radial, Circumferential

und Longitudinal Strain, torsionale Deformation und linksventrikuläres Wringing. Die Bewegungsmusteranalyse gehört zu den genauesten Auswertungsmöglichkeiten für die linksventrikuläre Funktion (Epstein, 2007; Gotte et al., 2001; Mewton et al., 2008). Der Global Longitudinal Strain wird beispielsweise als sehr effektive Möglichkeit gesehen, um die globale linksventrikuläre Funktion zu beurteilen (Brown, Jenkins, & Marwick, 2009). Auf die technische Durchführung wird im Abschnitt „2.4.5 MRT: Bildbefundung und Bewegungsmusteranalyse“ näher eingegangen.

In einem systemischen Review von Drury et al. über den Zusammenhang zwischen Ausdauersport und MRT-Bewegungsmusteranalyse wurden folgende Zusammenhänge gefunden (Drury, Bredin, Phillips, & Warburton, 2012): Submaximal intensiver Ausdauersport scheint bei Probanden unter 40 Jahren zu verbesserter systolischer und diastolischer linksventrikulärer Torsion zu führen. Als Ursache werden dafür erhöhte Herzfrequenz und Kontraktilität vermutet (Hansen et al., 1991). Erhöhte Vor- und Nachlast als Ursachen gelten hingegen noch als unklar (Dong et al., 1999; Shave et al., 2007). Unterstützt wird die Theorie, dass die linksventrikuläre Torsions-Zunahme abhängig von Vor- und Nachlast ist, dadurch, dass die kardiale Füllung während und nach Ausdauersport zunimmt. Die eingeschränkte Erhöhung des linksventrikulären Twists bei älteren Probanden wird diskutierend durch eine verringerte altersbedingte „Twist-Reserve“ erklärt. Dies muss aber durch weitere Studien überprüft werden. Im Gegensatz zum submaximal intensiven Ausdauersport findet beim verlängert andauerndem Ausdauersport eine Abnahme der linksventrikulären systolischen und diastolischen Torsion statt. Diese Beobachtungen wurden bereits auch zuvor durch traditionelle Untersuchungen (z.B. echokardiographisch) gemacht (Oxborough, Birch, Shave, & George, 2010; Shave, George, Whyte, Hart, & Middleton, 2008). Zudem ist eine Korrelation zwischen Dauer beziehungsweise Intensität des intensiven Ausdauersportes, der Stärke der Torsions-Einschränkung und generell der Abnahme der kardialen Funktion erkennbar (Middleton et al., 2006). Auffallend ist zudem, dass es eine Verknüpfung von systolischem Twist/Torsion und diastolischem Untwist zu geben scheint: Wenn der systolische Twist erhöht beziehungsweise erniedrigt ist, dann ist auch der systolische Untwist erhöht beziehungsweise erniedrigt. Folglich kann die systolische Funktion nicht ohne die diastolische Funktion verändert sein. Dieser Zusammenhang wurde auch bei einigen Herzkrankheiten beschrieben (Esch & Warburton, 2009).

1.2.3 Kardiale Funktionsparameter nach Marathon

Generell kann Marathontraining sowie –laufen zu einer Reihe von langfristigen kardialen Adaptionen führen: Ruhebradykardie, AV-Blöcke ersten und zweiten Grades, sogar myokardiale Hypertrophien und Ventrikeldilatationen sowie kardiovaskuläre Intoleranz gegenüber orthostatischer Belastung. Diese Adaptionen treten besonders bei trainierten Läufern auf (Thompson, 2007). Bei ärztlicher Untersuchung sollte die möglicherweise trainingsbedingte Ursache dieser Veränderungen in die klinische Bewertung einfließen. Damit könnten unnötige weitere Abklärungen vermieden werden (Shave et al., 2010). Zilinski et al. schreiben den Folgen des Freizeit-Marathontrainings eine biventrikuläre Dilatation, eine verbesserte diastolische Funktion sowie vorteilhafte Veränderungen einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren zu (Zilinski et al., 2015). Auf der anderen Seite ist es wichtig, kardiale Erregungsleitungsstörungen und Vergrößerungen sorgfältig auf ihre Ursache hin abzuklären.

In der oben beschriebenen Meta-Analyse von Sedaghat-Hamedani et al. (2015) wurden unter anderem auch kardiale echokardiographische und MRT-Funktionsparameter ausgewertet. Es zeigte sich, dass nach dem Ausdauersport der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter vergrößert war und die rechtsventrikuläre EF sowie die E/A-Ratio erniedrigt waren. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion hingegen war nicht signifikant verändert (Sedaghat-Hamedani et al., 2015).

1.2.4 Weitere Laborwerte nach Marathon (neben kardialem Troponin)

Scharhag et al. kommen in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 zu dem Ergebnis, dass zwischen der Erhöhung von NT-proBNP, kardialen Troponinen und CK keine Korrelation besteht. Sie nehmen daher an, dass die Troponin- und NT-proBNP-Erhöhungen unterschiedliche Gründe haben. Schlussfolgernd gehen sie davon aus, dass die erhöhte BNP-Freisetzung keinen myokardialen Schaden darstellt, sondern vielmehr Ausdruck eines protektiven und wachstumsregulierenden Effektes ist (Scharhag et al.,

2005). Dies knüpft pathophysiologisch an die Ergebnisse einer experimentellen Studie von Tamura et al. aus dem Jahr 2000 an: In dieser Studie entwickelten NT-proBNP-Knock-out-Mäuse multifokale kardiale Fibrosen (Tamura et al., 2000). Ebenso wenig sehen Scharhag et al. einen Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Anstieg und einer veränderten Immunantwort (Scharhag et al., 2008). Auch Lippi et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die signifikante Erhöhung von NT-proBNP 24 Stunden nach Ausdauerbelastung regelhaft beobachtet werden kann. Dies könne aber nicht als Zeichen einer myokardialen Nekrose gewertet werden (Lippi et al., 2008).

In der oben beschriebenen Meta-Analyse von Sedaghat-Hamedani et al. (2015) wurden neben den kardialen Funktionsparametern und den Troponin T folgende Laborparameter aus 45 verschiedenen Studien nach extremen Ausdauersport verglichen: BNP, NT-proBNP und D-Dimere. BNP stieg im Schnitt um $10 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ über den Ausgangswert an (95% KI, 4,3; 16,6), NT-proBNP stieg um $67 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ über den Ausgangswert an (95% KI, 49,9; 84,7) und D-Dimere um $262 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ (95% KI, 165,9; 358,7) (Sedaghat-Hamedani et al., 2015).

Eine Arbeit von Kratz et al. liefert Erkenntnisse über die generelle Veränderung vieler Laborparameter durch einen Marathon-Lauf (Kratz et al., 2002): Es findet eine Erhöhung von CK, CK-MB und AST statt, die auf eine belastungsbedingte Rhabdomyolyse hindeutet. Während des Laufes bleiben biochemische Dehydratations-Marker (Albumin, Gesamt-Protein, BUN) nahezu unverändert. Nach dem Lauf steigen Kreatinin und BUN an, was auf eine leichte Minderdurchblutung der Niere hinweisen könnte. Zudem steigen Albumin und Gesamt-Protein nach dem Lauf an: Die Autoren führen dies auf eine leichte Dehydratation und vermehrten Lymph-Fluss zurück. Unkonjugiertes Bilirubin steigt als Hämolyse-Zeichen an. Ein Anstieg von Neutrophilen und Monozyten, jedoch nicht von Lymphozyten kann beobachtet werden. Zudem steigt auch das CRP an. Da viele Messwerte außerhalb des Referenzrahmens liegen, empfehlen die Autoren der Studie, dass nach weiteren Untersuchungen speziell angepasste Referenzwerte für Laboruntersuchungen nach Durchführung von Ausdauersport benötigt werden.

1.2.5 Anthropometrie und Marathon

Die heterogene Studienlage des Einflusses der Anthropometrie auf verschiedene Parameter überblickend dargestellt, lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Eine Troponin-Erhöhung nach Marathon korreliert positiv mit niedrigerem Alter (Eijsvogels et al., 2015; Fortescue et al., 2007), geringerer Marathonerfahrung (Fortescue et al., 2007; Shave et al., 2007), länger benötigter Marathon-Zeit (Eijsvogels et al., 2015), dem Körpergewicht (Shave et al., 2007), erhöhtem Gewichtsverlust nach dem Marathon (Hubble et al., 2009), erhöhtem Kreatinin (Hubble et al., 2009) und vorbestehender myokardialer Fibrose (Mohlenkamp et al., 2014). Allerdings sind die Ergebnisse sehr uneinheitlich. So sehen einige Autoren eine Korrelation mit Troponin-Erhöhung in Faktoren, die andere Autoren als zusammenhangslos erachten. Eine Korrelation zwischen genereller Erhöhung von kardialen Biomarkern sowie veränderten kardialen Funktionsparametern mit geringerem Trainingszustand ist ebenso sehr umstritten (Hanssen et al., 2011; Neilan et al., 2006; Shave et al., 2007).

Langfristige kardiale Veränderungen nach Marathontraining und -laufen (Ruhebradykardie, AV-Blöcke, Hypertrophien, Ventrikeldilatationen sowie kardiovaskulärer Intoleranz gegenüber orthostatischer Belastung) treten eher bei besser trainierten Läufern auf (Thompson, 2007).

Das zeitliche Ergebnis eines Läufers hängt laut einer Arbeit von Knechtle et al. nicht von anthropometrischen Werten ab. Vielmehr wirkt sich das wöchentliche Trainingsvolumen und die persönliche Marathon-Bestzeit auf die Zeit in Wettläufen aus (Knechtle, Wirth, Knechtle, & Rosemann, 2010). Die Arbeit bezieht sich jedoch auf die Zeit von 100km-Läufen.

Ein wichtiger und in Studien oft gebräuchlicher Begriff ist der des „non-elite“-Läufers. Eine einheitliche Definition liegt dafür nicht vor. Es ist jedoch gebräuchlich, die Sportler abhängig davon einzuteilen, ob sie in einem professionellen Team laufen. Die Gruppen (non-elite- und elite-Läufer) können sich durch diese Einteilung unter anderem in Alter, Gewicht, Körperfettanteil, Wettkampfzeiten und anderen Parametern unterscheiden (Park, Kim, Han, Ji, & Kwak, 2014).

1.3 Zielsetzung

Die durchgeführte Studie war die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen prolongiert erhöhtem cTnT nach Marathon und dem Auftreten von LGE in einer Kardio-MRT-Untersuchung untersuchte. Aufgrund einer Vorselektion durch Bildung von Probandengruppen mit und ohne erhöhte cTnT-Werte wurde sich eine höhere LGE-Quote versprochen. So wäre es möglich, einen Anhaltspunkt für den Hinweis auf das eventuelle Vorliegen eines myokardialen Schadens zu bekommen. Die Hypothese war, dass prolongiert erhöhtes Troponin T nach Marathon nicht physiologischer Natur sei. Dabei wurde sich auf die Ergebnisse von Hickman et al. gestützt (Hickman et al., 2010). Dazu sollte eine Assoziation von prolongiert erhöhtem Troponin und LGE in der CMR gezeigt werden, um Hinweise für einen myokardialen Schaden zu belegen.

2 Material und Methoden

2.2 Studienkollektiv I (Gesamtstudie)

Die Enzy-MaGIC-Studie 2013 umfasste mehrere Unterstudien. Insgesamt wurden sechs Schwerpunkte untersucht: Inflammation (primärer Outcome-Parameter) sowie die fünf Gebiete zu den sekundären Outcome-Parametern in Bezug auf Muskel-Stoffwechsel-Beeinflussung, oxidative Marker, Gerinnungsparameter, Herzrhythmus-Störungen, Follow-Up von der Vorgänger-Studie aus dem Jahr 2009 und die hier beschriebene Troponin-MRT-Studie. Die Gesamtstudie war eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Monocenter-Studie. In diesem Kapitel wird der komplette Aufbau und Ablauf der Enzy-MaGIC-Gesamtstudie kurz vorgestellt, da dieser auch Auswirkungen auf das Probandenkollektiv der hier beschriebenen Troponin-Studie hat. Der genaue Ablauf der Troponin-Studie wird im folgenden Kapitel beschrieben (s. 2.3 Studienkollektiv II (Troponin-Studie)). Auf die anderen Unterstudien wird jedoch, wie bereits erwähnt, in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

2.2.1 Rekrutierung

Marathonläufer, die bereits 2009 an der Be-MaGIC-Studie teilnahmen, wurden zu einer erneuten Teilnahme eingeladen. Außerdem wurden Zeitungsinserate geschaltet, ein Link auf die Homepage der Universität gestellt, ambulante Patienten angeworben und direkter Kontakt zu Laufclubs aus der Münchner Umgebung aufgenommen. Zielgröße waren 160 Probanden. Letztlich wurden 166 Probanden in die Studie eingeschlossen.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgende Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Enzy-MaGIC-Studie 2013:

Einschlusskriterien
Männlich
Alter: 20-65 Jahre
Mindestens einen erfolgreich absolvierten Halbmarathon
Vorhaben am München Marathon 2013 teilzunehmen
Fähigkeit, erhaltene Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und unterzeichnen zu können
Proband war gesund (Fehlen einer kritischen Krankheit)
Ausschlusskriterien
Weiblich
Alter: kleiner 20 oder größer 65 Jahre
Teilnahme an anderen interventionellen Studien
Bekannte kardiale Erkrankung
Bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffe des im Rahmen der Studie eingesetzten Präparates, ferner gegen Ananas, Papaya oder Kiwi
Bekannte schwere Gerinnungsstörung
Bekannte Laktoseintoleranz
Medikamentöse Behandlung von Diabetes Mellitus oder arterieller Hypertonie
Akut oder chronisch: Nierenversagen, Lebererkrankung, Infekt, Immunsystembeeinflussende Medikation
Muskuloskeletale oder psychiatrische Erkrankungen
Neoplasien

Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Enzy-MaGIC-Studie 2013

2.2.3 Studienregistrierung und Randomisierung

Bei der Studie handelte es sich um eine offene, monozentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie. Die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar genehmigte das Studienprotokoll (Zulassungs-Nummer: 5820/13; EudraCT-Nummer: 2013-001233-40; Universitätsklinikum rechts der Isar, München, Deutschland). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigte die Durchführung ebenfalls (Zulassungs-Nummer: 4039219). Die Studie wurde unter ClinicalTrials.gov registriert (NCT01916408) und in Übereinstimmung mit der „Good Clinical Practice“-Verordnung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München (TUM) erstellte das Protokoll für die Durchführung der Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte während Visite 1 nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Einteilung in Placebo- und Verum-Gruppe erfolgte zufällig in einem 1:1-Verhältnis. Die Verblindung wurde durch unabhängige Mitarbeiter (Doktoranden) des Institutes für Sportmedizin der TUM durchgeführt. Die Entblindung fand nach Abschluss der Aufnahme aller Daten statt. Aus Sicherheitsgründen hätte es im Verlauf der Studie eine Notfall-Entblindung einzelner oder aller Probanden geben können, die jedoch nicht benötigt wurde.

2.1 Studiendesign: Zeitlicher Ablauf

Die Datenerhebung wurde innerhalb eines Zeitrahmens von etwa zehn Wochen durchgeführt. Fünf bis sechs Wochen vor, bis vier Wochen nach dem Marathon (13. Oktober 2013) fanden mehrere Untersuchungsbesuche (Visits) der Probanden statt.

Während *Visit 1* (fünf bis sechs Wochen vor dem Marathon) fand ein Screening zur Teilnahmefähigkeit statt. Dieses setzte sich aus Ruhe-EKG, Spiroergometrie, Duplex-Untersuchung der Aa. carotides und Funduskopie zusammen. Zudem wurden Anamnese, körperliche Untersuchung und Befragung bezüglich der sportlichen Tätigkeiten durchgeführt. Die Probanden gaben außerdem Urinproben ab und, wie bei jedem der Visits, fand eine routinemäßige Blutuntersuchung statt. Nach Überprüfung

der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Randomisierung (Einteilung in Verum- oder Placebo-Gruppe).

Bei *Visit 2* (eine Woche vor dem Marathon) wurden Parameter für muskuläre Schädigungen (z.B. Myoglobin, LDH, CK, Troponin), Gerinnung, Inflammation (z.B. IL-6), und oxidativen Stress abgenommen. Außerdem fand eine echokardiographische Untersuchung der Probanden statt. Des Weiteren begannen die Probanden ab diesem Zeitpunkt mit der Einnahme des Präparates (s. 2.4.6 Prüfpräparat und Placebo). Die Probanden waren aufgefordert, mindestens drei Tage vor dieser Blutabnahme keine längeren Läufe oder größere körperliche Anstrengungen auszuüben.

Der München Marathon fand am 13. Oktober 2013 statt und beinhaltete *Visit 3* (direkt nach dem Marathon). Hier wurde wieder eine routinemäßige Blutuntersuchung durchgeführt. Darüber hinaus wurden auch hier verschiedene Parameter (Muskelschädigung, Gerinnung, Inflammation, oxidativer Stress; s.o.) abgenommen. In den folgenden 14 Tagen füllten die Patienten täglich verschiedene Fragebögen aus.

Visit 4 und 5 (ein Tag bzw. drei Tage nach dem Marathon) beinhalteten die oben beschriebenen Blutabnahmen. Bei *Visit 6* (14 Tage nach dem Marathon) fanden erneut die oben beschriebenen Blutabnahmen statt. Bis *Visit 6* nahmen die Probanden täglich das Präparat ein.

Waren die Troponin T-Werte bei *Visit 4* $> 25 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ oder bei *Visit 5* $> 14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, so erhielten die betroffenen Probanden eine weitergehende Diagnostik in Form einer kardialen MRT-Untersuchung innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Marathon (*Visit 7*).

Untersuchungsmethoden	Visite 1 5 Wochen vor Marathon	Visite 2 1 Woche vor Marathon	Visite 3 Sofort nach Marathon	Visite 4 1 Tag nach Marathon	Visite 5 3 Tage nach Marathon
Anamnese & körperliche Untersuchung	✓				
<u>Anamnese:</u> Erhebung möglicher Vorerkrankungen, der Sportanamnese, Familienanamnese und Erfassung von Medikamenteneinnahmen <u>Körperliche Untersuchung:</u> zum Ausschluss körperlicher Erkrankungen oder Beschwerden, die einer Belastung eines regelmäßigen Trainings oder Marathonlaufs entgegenstehen					
Lifestyle-Fragebogen & Anthropometrie	✓				
<u>Fragebögen:</u> Erhebung der Daten für andere Studie <u>Anthropometrie:</u> Messung von Größe, Gewicht, Körperfettgehalt mittels Körperfettzange EKG					
Urinstatus	✓				
<u>Urinprobe</u> (Mittelstrahlurin)					
Blutabnahme	✓	✓	✓	✓	✓
Blutentnahme aus gestauter V. cubiti im Nüchternzustand (kein Verzehr von Speisen oder Getränken außer Wasser binnen 8 Stunden vor der Blutentnahme). Die Entnahmemenge entsprach etwa 50-60 ml Blut: EDTA-Röhrchen: Blutbild Serumröhrchen: Elektrolyte (Calcium, Kalium, Natrium, Magnesium, Eisen), Blutglukose, Cholesterin, HDL und LDL. Leberfunktion: Transaminasen, Bilirubin, GammaGT, LDH, Eiweiß. Nierenfunktion: Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin. Muskelenzym: Kreatinkinase.					
Kardiale Marker	✓	✓	✓	✓	✓
Serumröhrchen-Abnahme: kardiale Marker (CK, CK-MB, hs-cTnT, NTproBNP).					
Inflammations-Marker	✓	✓	✓	✓	✓
Serumröhrchen-Abnahme: Inflammations-Marker (CRP, IL-6, TNF- α , Myeloperoxidase).					
Oxidativ-vaskuläre Marker	✓	✓	✓	✓	✓
Oxidative Marker (Erhebung der Daten für andere Studie)					
Echokardiographie		✓			
Erhebung folgender Parameter: Größe und Funktion der Ventrikel sowie der Herzklappen.					
Carotis-Sonographie		✓			
Intima-Media-Messung					
Fundoskopie		✓	✓	✓	✓
Funduskopie zur Beurteilung der Struktur und Gefäßfunktion retinaler Blutgefäße. Es wurde der Gesamtdurchmesser der arteriellen Gefäße mit den venösen Gefäßen verglichen. Daraus ergibt sich die arterio-venöse Ratio (AVR).					
Abbildung 3: Untersuchungs-Ablauf der Enzy-MaGIC-Studie 2013					

2.3 Studienkollektiv II (Troponin-Studie)

Im Folgenden wird beschrieben, wie die Probanden für die Troponin-Studie aus dem Gesamtkollektiv der Marathonstudie ausgewählt wurden. Dabei muss zwischen der Untergruppe mit prolongiert erhöhtem Troponin T (TnT+) und der Untergruppe ohne prolongiert erhöhtem Troponin T (TnT-), die als Kontrollgruppe fungiert, unterschieden werden.

2.3.1 Rekrutierung (TnT +)

Die prolongierte Troponin-Erhöhung, die zum Einschluss eines Probanden in die MRT-Untersuchungsgruppe führte, war folgendermaßen definiert: Probanden, die 24 Stunden nach dem Marathon (Visit 4) Troponin T-Spiegel von mehr als **25 ng·L⁻¹** oder 72 Stunden nach dem Marathon (Visit 5) Troponin T-Spiegel von mehr als **14 ng·L⁻¹** aufwiesen, wurde empfohlen, im Rahmen der Studie eine Kardio-MRT durchführen zu lassen. Diese Grenzwerte wurden im Voraus aus den 0,975-Fraktile der Ergebnisverteilung der Vergleichsgruppen der Vorgänger-Studien aus den Jahren 2009 (Scherr et al., 2011) und 2008 (Ergebnisse unveröffentlicht) berechnet.

2.3.2 Rekrutierung (TnT -, Kontroll-Gruppe)

Zur Gewährleistung einer vergleichbaren und gleich großen Kontroll-Gruppe, wurde eine gleichgroße Anzahl an Probanden ohne prolongiert erhöhtes Troponin T ausgewählt, die in Bezug auf Alter und Anzahl an gelaufenen Marathons möglichst ähnlich sind. Konkret bedeutet dies, dass bei diesem „Matching“ nach Probanden gesucht wurde, die jeweils ein möglichst ähnliches Alter aufweisen, wie Probanden aus der TnT+ Gruppe. Zudem wurde die sportanamnestisch angegebene Zahl der bisher gelaufenen Marathons verglichen. Die Annahme, dass ein höheres Alter sowie eine hohe Zahl an gelaufenen Marathons oder Ultramarathons mit einer langfristigen strukturell-kardialen Schädigung einhergehen könnten, führte zu diesem Auswahlkriterium (Eijsvogels et al., 2015; Fortescue et al., 2007; Shave et al., 2007). Passende Probanden wurden kontaktiert und auch diese Probanden wurden im Rahmen

der Studie zu einer Kardio-MRT-Untersuchung eingeladen. Da der Fokus auf strukturelle Veränderungen in der Kardio-MRT gelegt wurde, war ein Zeit-Unterschied zwischen den beiden Gruppen weniger relevant.

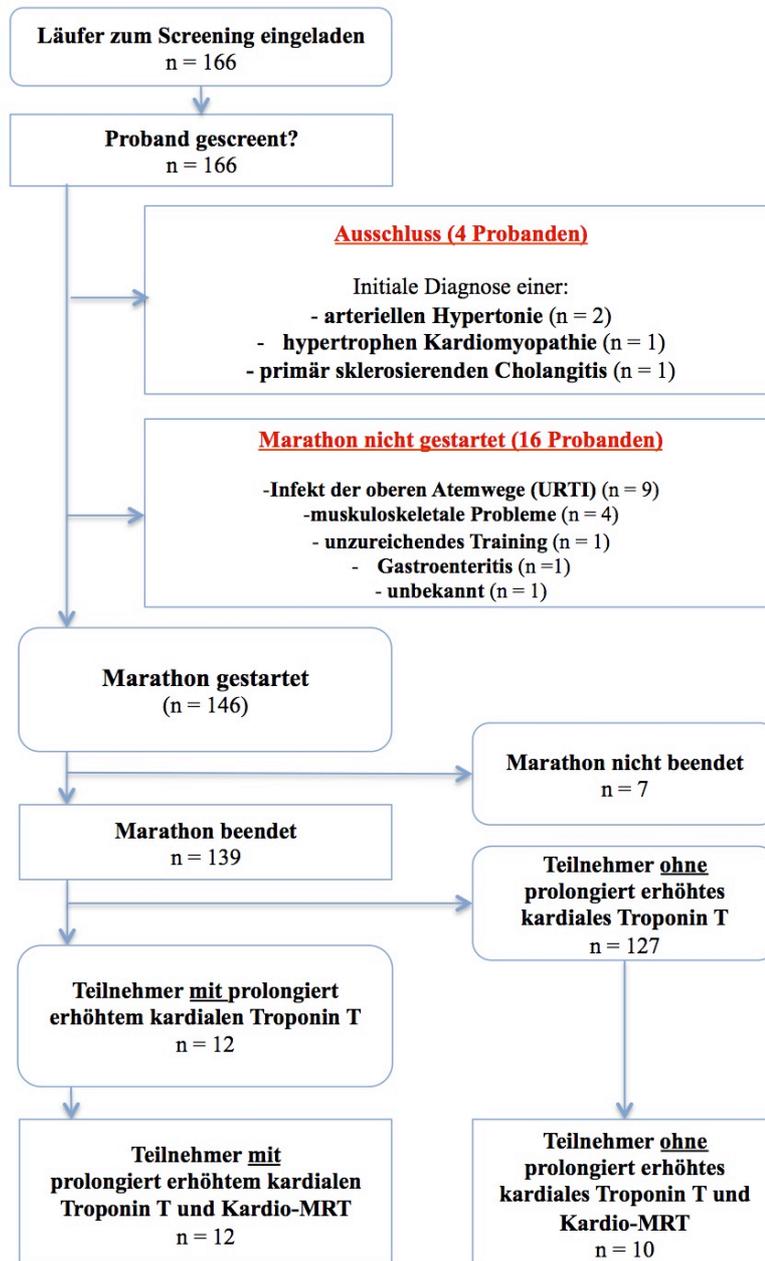


Abbildung 4: Ablauf der Gesamtstudie

2.4 Methodik

2.4.1 Laborwerte

Im Folgenden wird auf die für die Studie wichtigen Laborparameter eingegangen (Dörner, 2009):

Hochsensitives Troponin T (hs-cTnT)

Bei Troponinen handelt es sich um Strukturproteine des kontraktiles Apparates, die fast ausschließlich aus dem Herzmuskel freigesetzt werden. Troponin T (MG 39,7 kD) bindet den Troponin-Komplex an das Tropomyosin. Troponin C (MG 18 kD) bindet an Calcium, welches intrazellulär nach Endplatten-Depolarisation ansteigt. Somit wird die Kontraktion ausgelöst. Die Kontraktion wird in der Ruhephase durch Troponin I (MG 22,5 kD) inhibiert.

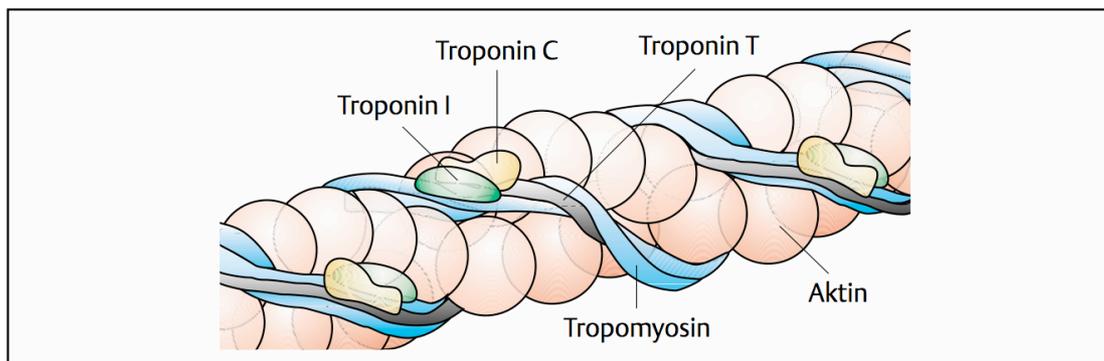


Abbildung 5: Schematische Darstellung und Zuordnung des Troponinkomplexes

(aus: Dörner, K., Klinische Chemie und Hämatologie. Vol. 7. 2009: Georg Thieme Verlag.)

Kardiomyozyten-Schädigungen (ischämisch oder andere) führen zu Troponin-Freisetzung. In den letzten Jahren wurde der TnT-Test im klinischen Alltag durch den hs-cTnT-Test ersetzt. Der Vorteil von hs-cTnT ist eine niedrigere Nachweisschwelle (limit of detection, LOD) für kardiales Troponin T. Die Bestimmung eines akuten Ereignisses, gelingt mit der Troponin-Bestimmung besser als über CK, LDH, HBDH. Bei Herzmuskel-Schädigung werden zuerst die zytosolischen Komponenten freigesetzt. Diese sind unter anderem Myoglobin (am schnellsten, nach etwa zwei Stunden), CK-MM, CK-MB (nach etwa vier Stunden) und Troponin. Die zytosolische Freisetzung erreicht ihren Höhepunkt innerhalb von sechs bis zwölf Stunden. Weitere zytosolische Komponenten (Aspartat-Aminotransferase, ca. 24 Stunden und Laktatdehydrogenase, ca. drei Tage) steigen langsamer an. Ein massiver Troponin-Anstieg stellt sich erst durch Nekrose größerer Zahl an Myokardzellen bei andauernder Sauerstoffunterversorgung (Ischämie) ein. Denn der überwiegende Teil des Troponins ist strukturegebunden und steigt somit erst bei Zerstörung des kontraktile Apparates an.

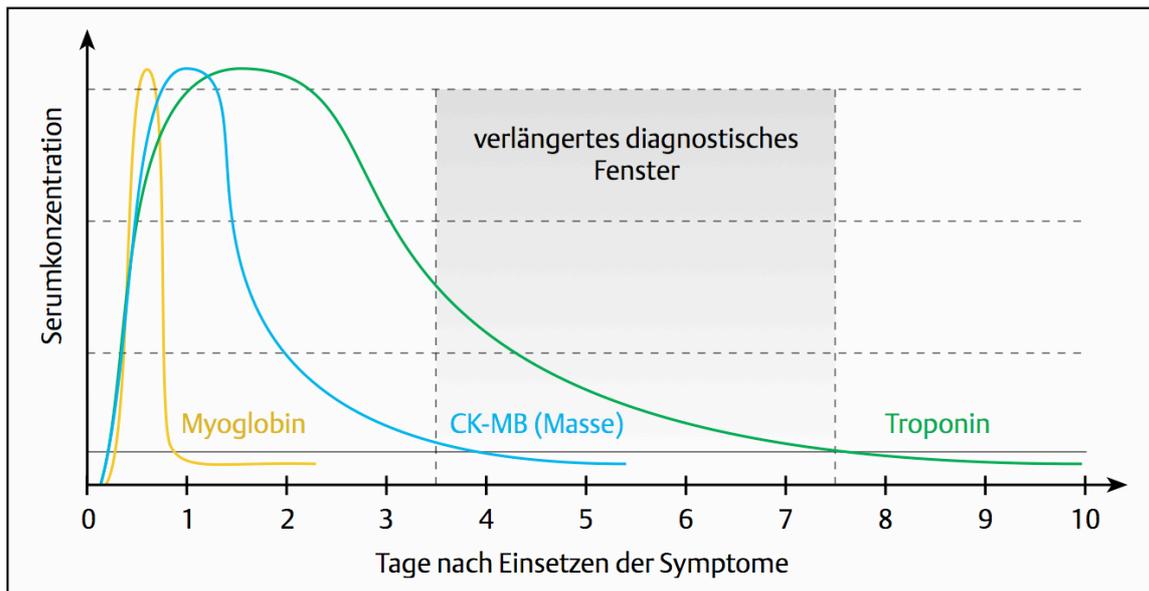


Abbildung 6: Relativer zeitlicher Verlauf von Anstieg und Abfall der 3 Myokardinfarkt-Marker: Myoglobin, CK-MB(-Masse) und Troponin

(aus: Dörner, K., Klinische Chemie und Hämatologie. Vol. 7. 2009: Georg Thieme Verlag)

Troponinanstiege entsprechen in der Theorie einem Myokardschaden, aber nicht zwingend einem akuten Myokardinfarkt. Der bisherige Grenzwert für die Diagnose des akuten Myokardinfarktes liegt bei $14 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$. Neue Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) besagen, dass eine Grenzwert-Anpassung für Patienten mit Niereninsuffizienz sinnvoll wäre: Anstatt $14 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ wurde in Studien eine Grenze von $29,5 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ berechnet (Twerenbold & Müller, 2014).

CK (Enzym Creatinkinase)

Die CK ist ein sich aus den Untereinheiten M („muscle“) und B („brain“) zusammensetzender Dimer. Im Skelettmuskel liegt MM, im Herzmuskel MB und im Gehirn sowie in anderen Organen BB vor. Diese Formen liegen in den jeweiligen Zellen im Zytosol vor. Die Hauptindikation sind Erkrankungen der Skelettmuskulatur. Bei der Herzinfarkt Diagnostik beträgt der CK-MB-Anteil mehr als 6% der Gesamt-CK. Die Anstiegshöhe ist proportional zur Größe des infarzierten Gebietes.

CK-MB (Herzmuskelenzym Creatinkinase)

CK-MB stellt einen für Myokardschädigungen selektiven Marker dar. Er eignet sich aufgrund seines raschen Anstiegs (ein bis drei Stunden nach Infarkt) für eine sensitive Früherfassung, die Reinfarkt Diagnostik und die Überprüfung der Lysetherapie. Gegenüber den Troponinen hat CK-MB jedoch Nachteile in der Spezifität. Grund ist der hohe CK-MB-Anteil im Skelettmuskel, da es quantitativ gesehen mehr CK-MB im Skelettmuskel als im Herzmuskel gibt. Dies schränkt auch die Beurteilbarkeit nach körperlicher Belastung ein. Der Referenzwert für Erwachsene, der abhängig vom jeweiligen Labor ist, beträgt $> 5,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Myoglobin

Durch sein geringes Molekulargewicht steigt Myoglobin schneller an als Troponin und erreicht eher sein Maximum. Es hat die kürzeste Ansprechzeit nach Myokardinfarkt. Deshalb werden Reinfarkte durch Myoglobin-Bestimmung besser erkannt. Myoglobin besitzt jedoch eine niedrigere Herzmuskelspezifität als CK-MB, weshalb die beiden in der Diagnostik als frühe Herzinfarkt-Marker in Konkurrenz zueinander stehen.

NT-proBNP

Klinischer Einsatz sind Abklärung der akuten Dyspnoe sowie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Niedrig normale NT-proBNP-Werte machen eine relevante Herzinsuffizienz beim Leitsymptom Dyspnoe bei unbehandelten Patienten unwahrscheinlich. Erhöhte Werte können jedoch unter anderem auch bei kardialer Ischämie, diastolischer Dysfunktion oder ventrikulärer Hypertrophie auftreten. Nur bei normaler Nierenfunktion gelten die Bewertungskriterien für NT-proBNP.

LDH (Laktatdehydrogenase)

Die LDH ist besonders zur Verlaufskontrolle geeignet. Für eine Lokalisation von Krankheitsgeschehen ist sie durch ihr zytosolisches Vorkommen in allen Zellen selbst durch Isoenzymbestimmung ungeeignet, da jede Zellmembranschädigung und jeder erhöhte Zelluntergang eine LDH-Aktivitätserhöhung mit sich führt. Bei Herzmuskelerkrankungen wird das Isoenzym LDH-1 bestimmt. LDH hat eine vergleichsweise lange Halbwertszeit und ist deswegen mehrere Tage nach einem Myokardinfarkt noch nachzuweisen. Klinisch spielt LDH in der Infarkt-Diagnostik jedoch praktisch keine Rolle mehr.

Transaminasen

Es existieren AST (Aspartataminotransferase, ASAT, GOT, Glutamatoxalacetattransaminase) und ALT (Alaninaminotransferase, ALAT, GPT, Glutamatpyruvattransaminase). Während die ALT als leberspezifisch gilt, wird die AST unter anderem auch in größeren Mengen in Herz, Skelettmuskel und Gehirn exprimiert. Indikationen sind Leber- sowie Muskelerkrankungen und Myokardinfarkt.

Kreatinin und GFR

Kreatinin wird renal ausgeschieden und kann bei eingeschränkter glomerulärer Filtration, stark reduzierter Muskelmasse oder stark gesteigertem Muskelabbau erhöht sein. Die Konzentration im Serum steigt, sobald die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) auf mindestens 50% reduziert ist, sodass leichte Einschränkungen nicht erkennbar sind. Dennoch gilt Serumkreatinin als genauester Routineparameter für die Bestimmung der

GFR. Zur Bestimmung der renalen Clearance in Form der GFR existieren zahlreiche Methoden (u.a. MDRD, Cockcroft-Gault).

2.4.2 Blutproben und Labor-Auswertung

Die Nüchternblutproben wurden jeweils in Rückenlage aus der V. cubiti entnommen. Nüchternheit war als mindestens acht stündige Nahrungskarenz vor der Blutentnahme definiert. Lediglich die Blutentnahme bei V3 (direkt nach dem Marathon) erfolgte nicht in nüchternem Zustand. Die Probanden waren angehalten, mindestens drei Tage vor der V2-Blutabnahme (ca. eine Woche vor dem Marathon) keinen intensiven sportlichen Aktivitäten nachzugehen.

Das **Routine-Blutbild** wurde durch Labor-MTAs mithilfe eines automatischen Hämatologie-Analysiergerätes (Sysmex SF-3000; Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) ausgewertet. Die an die Plasmavolumen-Veränderung (vor und nach dem Marathon) angepasste Analyse von Hämoglobin, Hämatokrit und Albumin wurde die Korrektur-Methode nach Dill und Costill (Dill & Costill, 1974) verwendet. Diese Korrektur ist notwendig, da Dehydrations-abhängige Parameter in ihren Konzentrationen stark schwanken können. Betroffen sind unter anderem Albumin und freigesetztes kardiales Troponin. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die in dieser Arbeit beschriebenen korrigierten Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze liegen. Die anderen Blutproben wurden in Heparin- oder EDTA-Röhrchen zentrifugiert. Anschließend wurden die Proben bei -80 °C für weitere Analysen gelagert.

Das **hoch-sensitive kardiale Troponin T (hs-cTnT)** wurde quantitativ mit einer Immunoassay-Methode durch ein cobas e 411-Analysegerät (Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland) gemessen. Der Messbereich liegt bei 3 – 10.000 ng·L⁻¹. Der Interassay-Variationskoeffizient liegt unter normalen Bedingungen bei 6,5% bei einer Konzentration von 27 ng·L⁻¹. Die obere Referenzgrenze von freigesetztem kardialen Troponin beträgt mit dieser Methode 14 ng·L⁻¹.

Auch **NT-proBNP** wurde quantitativ mit einem cobas e 411-Analysegerät (Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland) ausgewertet. Der Messbereich liegt bei 5 – 35.000 ng·L⁻¹ und der Interassay-Variationskoeffizient liegt unter normalen Bedingungen bei 4,2% bei einer Konzentration von 138 ng·L⁻¹. Die obere Referenzgrenze ist geschlechts- und altersabhängig: 65 ng·L⁻¹ (18 – 49 jährige Männer), 125 ng·L⁻¹ (50 – 59 jährige Männer) und 194 ng·L⁻¹ (über 60 jährige Männer).

2.4.3. Anthropometrie, Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Trainingswerte

Anthropometrisch wurden folgende Parameter bei jedem Probanden erfasst: Gewicht, Körpergröße, BMI (Body Mass Index), Körperfettanteil (Total Body Fat) und Ruhe-Blutdruck.

Zu Erfassung von Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden die Probanden bezüglich familienanamnestisch-kardiovaskulärer Erkrankungen sowie nach Nikotinabusus befragt. Außerdem wurden zum Ausschluss von Hypercholesterinämien die Blut-Cholesterinwerte bestimmt.

Um den Trainingsumfang und die bisher gelaufenen Wettkämpfe der Probanden zu qualifizieren, wurden die Trainingskilometer pro Woche sowie die Anzahl an gelaufenen Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons erfasst. Zudem wurden nach dem Marathon die benötigte Zeit und die durchschnittliche Herzfrequenz mittels während des Laufes getragener Pulsuhr abgefragt.

2.4.4 MRT: Gerät und Untersuchungsablauf

Die Kardio-MRT-Untersuchung wurde im Siemens Biograph mMR PET-MR der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar (München, Deutschland) durchgeführt. Für die Aufnahmen wurde nur das 3-Tesla-MRT-Gerät ohne die PET-Komponente verwendet.

Die Untersuchungen fanden von Oktober 2013 bis Januar 2014 in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar statt. Die Probanden wurden zuvor standardmäßig über die Untersuchung und das weitere Vorgehen aufgeklärt. Während der Untersuchung wurde das Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin (Magnograf®; Marotrast GmbH, Jena, Germany) intravenös verabreicht (Menge: 0,2 mmol / kg KG). Für die Erstellung von LGE-Aufnahmen wurden *Phasen-sensitive inversion-recovery-prepared* (PSIR) T1-gewichtete Gradienten-Echo-Impulsfolgen mit einer Auflösung von 2 mm aufgenommen. Die Aufnahmen wurden 10 Minuten nach der intravenösen Kontrastmittel-Gabe gemacht. *Steady state free precession* (SSFP) Cine-Sequenzen wurden aufgenommen, um die systolische Funktion zu bestimmen. Die Aufnahmen wurden in folgenden Ebenen gemacht: kurze Herzachse sowie 4-, 3- und 2-Kammer-Blick. Die Aufnahmen waren EKG-getriggert und begannen in der bewegungsarmen Diastole. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, hielten die Probanden während der Aufnahmen die Luft an. Eine zweite Untersuchung war im Rahmen der Studie dann vorgesehen, wenn bei der Auswertung der Bilder ein Late-Gadolinium-Enhancement festgestellt wurde.

Allgemein findet eine Late-Enhancement-Messung statt, wenn Verdacht auf einen abgelaufenen Myokardinfarkt besteht, wenn eine Myokardnarbe ursächlich für regionale Myokardkinetik-Störungen angenommen wird oder bei Frage nach myozytärer Schädigung (z.B. Kardiomyopathie, Myokarditis). Hauptziele der klinisch vielfach eingesetzten Late-Enhancement-Untersuchung sind die Beurteilung der Myokard-Vitalität und das Auffinden und Abgrenzen akuter Infarkte oder chronischer Infarktfolgen. Der Mechanismus der Kontrastmittel-Anreicherung im akuten Infarktareal ist auf einen gestörten „Wash-In“- und „Wash-Out“-Ablauf, eine pathologische Integrität der Myozyten und des Sarkolemmes sowie einen ödembedingt vergrößerten Extrazellulärraum zurückzuführen. Im chronischen Infarktareal vergrößern die fibrotischen Areale den Extrazellulärraum, woraus ein veränderter Verteilungskoeffizient des Kontrastmittels resultiert (B. Schulte, 2005). Ob ein LGE aus einer kardialen Fibrose oder einem Ödem resultiert, ist teilweise schwierig zu differenzieren. Theoretisch sollte im Ödem eine Assoziation eines hyperintensiven Signals auf T2W-Bildern (entspricht Wasser) und LGE (erhöhtes Verteilungsvolumen des Kontrastmittels im Myokard aufgrund des Ödems) vorliegen.

2.4.5 MRT: Bildbefundung und Bewegungsmusteranalyse

Alle analysierenden Personen waren verblindet, wussten also während der Software-Auswertungen nicht, zu welcher Gruppe die jeweiligen Probanden gehörten.

2.4.5.1 *Bildbefundung*

Argus Viewer. Die Bildbefundung der Kardio-MRT-Untersuchungen erfolgte mit dem Programm „Argus Viewer“ (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland). Für die Bildbefundung wurde mit dem Programm eine qualitative Analyse der LGE-Bilder durchgeführt. Außerdem wurde das Vorhandensein der LGEs bestätigt, indem die T1-Maps der MOLLI-Sequenzen genutzt wurden. Die meisten Studien, die Kardio-MRT-Aufnahmen nutzen, werden mit dieser Vorgehensweise ausgewertet, da die Auswertung mit automatisch arbeitender Software schwieriger und ungenauer ist. So wurde festgelegt, welche Aufnahmen ein LGE aufwiesen und einer weiteren Untersuchung (zweites Kardio-MRT im Rahmen der Studie) bedurften. Es wurden folgende Parameter erfasst: EF, Enddiastolisches Volumen (EDV), Endsystolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen, Cardiac Output (CO), myokardiale Masse. Zur Bestimmung der Parameter ist es nötig die endsystolischen und enddiastolischen Herzphasen zu bestimmen. Hierzu muss der Ventrikel entlang der Endo- und Epikardkonturen segmentiert werden. Die Enddiastole stellt sich in der MRT-Aufnahme als Bild mit dem visuell größten Ventrikellumen dar. Die Endsystole hingegen lässt sich durch das visuell kleinste Ventrikellumen erkennen. Benutzt werden dazu Aufnahmen der kurzen Achse. Das Programm bestimmt die endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelvolumina (ESV, EDV). Daraus lassen sich nun außerdem Schlagvolumen ($SV = EDV - ESV$), Ejektionsfraktion ($EF = SV/EDV \times 100$) und Herzminutenvolumen ($HZV = SV \times HF$) berechnen. Die Myokardmasse berechnet das Programm dann aus endo- und epikardialen Volumina.

OsiriX: Die quantitative LGE-Analyse wurde mit OsiriX (Version 3.5.1 64-bit; OsiriX Imaging Software, Genf, Schweiz)) ausgewertet. Dabei wurden folgende Parameter erfasst: Kontrast (Herz) vor KM-Gabe (basal, mittventrikulär, apikal), Kontrast (Blut)

vor KM-Gabe (basal, mittventrikulär, apikal), Kontrast (Herz) nach KM-Gabe (basal, mittventrikulär, apikal), Kontrast (Blut) nach KM-Gabe (basal, mittventrikulär, apikal). Die Kontrastvermessung zur Detektion unterschiedlicher Helligkeiten vor und nach Kontrastmittel-Gabe wurde mit der OsiriX-Software durchgeführt. Myokard und Ventrikel wurden hierfür manuell definiert, damit das Programm die Helligkeiten vermessen konnte. Die Ergebnisse können Rückschlüsse über Fibrosen, Ödeme oder ischämische Areale geben.

2.4.5.2 Bewegungsmusteranalyse

Bewegungsmusteranalysen („Tagging“) bieten zusätzliche Möglichkeiten zur visuellen Diagnostik von Myokardkinetik-Störungen. Da jedoch spezielle Software benötigt wird und die Analysen noch aufwendig sind, kommen diese zur Zeit weitestgehend im Zuge wissenschaftlicher Untersuchungen zum Einsatz. Besonders globale und regionale kardiale Wandbewegungen können damit quantifiziert werden. Außerdem ermöglichen die Analysen eine Darstellung der Interaktionen von Kontraktion, Torsion, Bewegung und Expansion des Herzens. Auch eine Volumenanalyse (Ventrikelvolumina, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion, Herzminutenvolumen, Myokardmasse) und eine Analyse der Veränderung der myokardialen Wanddicke sind möglich.

Die EF ist der einfachste und gebräuchlichste Parameter zur Bestimmung der LV-Funktion, weist eine hohe Mortalitäts-Prädiktionsrate auf und hält eine zentrale Rolle bei klinischen Entscheidungen inne. Die EF-Bestimmung ist die häufigste Indikation für die Echokardiographie. Dennoch hat sie Limitationen im Bezug auf Vor- und Nachlast-Abhängigkeit sowie technische Schwierigkeiten bei dem Verfolgen der endokardialen Grenzen und der linksventrikulären Geometrie (Marwick, 2004). Ein wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist der Strain (engl. Deformation). Dieser erlangt zunehmende Wichtigkeit im Bezug auf die Beurteilung der linksventrikulären Funktion im Vergleich zur EF. Strain beschreibt die Änderung der Deformation im Bezug auf die Ausgangslänge. Eine Quantifizierung der Gewebedeformation durch kontinuierliche Bild-für-Bild-Analyse, die eine geringere Störungsanfälligkeit als zum Beispiel die EF-Bestimmung aufweist, ist hiermit möglich (Brown et al., 2009). Eine Dehnung des Ventrikels findet Ausdruck in einem positiven Strain, wohingegen eine Verkürzung

durch einen negativen Strain beschrieben wird. Ausgedrückt wird der Strain meist in Prozent. Der Strain kann als Global, Radial, Longitudinal und Circumferential Strain gemessen werden. Die Strain-Rate gibt Aufschluss über die Geschwindigkeit der Verformung, ist also die Deformation pro Zeit. Klinisch sind über den Strain unter anderem Untersuchungen zur Vitalitäts- und Ischämiediagnostik oder Abklärung von atrialer Deformation bei Vorhofflimmern möglich.

2D Cardiac Performance Analysis MR. Die Bewegungsmusteranalyse wurde mit folgendem Programm durchgeführt: 2D Cardiac Performance Analysis MR (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Die Software des Programmes basiert auf einem Tracking-Algorithmus und wurde in mehreren Studien validiert (Andre et al., 2015; Buss et al., 2015; Hor et al., 2010; Pirat et al., 2008). Das Programm arbeitet mit MRT-Aufnahmen der langen Achse (2-, 3-, und 4-Kammerblicke) und der kurzen Achse. So werden Radial, Circumferential und Longitudinal Strain sowie Strain-Rate und myokardiale Geschwindigkeiten errechnet. Dafür müssen die endo- und epikardialen Grenzen im Moment der Enddiastole vom Benutzer festgelegt werden. Der Algorithmus bestimmt und verfolgt dann automatisch myokardiale Bewegungsmuster, Signal-Inhomogenitäten oder anatomische Strukturen während des gesamten kardialen Zyklus („Feature Tracking“). Die Werte leitet das Programm ab, indem es die Bewegungen zwischen den einzelnen Bildern vergleicht und mit den gezeichneten endo- und epikardialen Grenzen in Relation setzt. Somit erstellt es diese Grenzen für den kompletten kardialen-Zyklus eigenständig. Inadäquates Tracking kann anschließend manuell verbessert werden. Unter anderem zur Bestimmung des Strains werden die endo- und epikardialen Grenzen in Kurz-Achsen und Lang-Achsen benötigt. Daraus berechnet das Programm Global Longitudinal Strain (GLS), Global Circumferential Strain (GCS), Global Radial Strain (GRS), Fractional Area Change (FAC) und Twist. Es wurden also folgende Parameter erfasst: EF (4-, 3-, 2-Kammer), GLS (4-, 3-, 2-Kammer), FAC (basal, mittventrikulär, apikal), GCS (basal, mittventrikulär, apikal), GRS (mittventrikulär) und Twist.

2.4.6 Prüfpräparat und Placebo

Es wurde analysiert, ob die Gabe des Prüfpräparates Auswirkungen auf die Kardio-MRT-Ergebnisse hatte. Da dies nicht der Fall war, wurde die Auswertung der hier beschriebenen Unterstudie durchgeführt, ohne die Interventionsgruppen zu beachten. Zur Vollständigkeit wird das Prüfpräparat jedoch an dieser Stelle kurz beschrieben.

Bei dem verabreichten Medikament handelte es sich um Wobenzym® plus. Die 160 Probanden wurden in zwei Interventionsgruppen mit einer Anzahl von je 80 Personen aufgeteilt und erhielten entweder Placebo oder Verum. Die Einnahme des Präparates erfolgte nach einem vorgeschriebenen Muster: Eine Woche vor dem Marathon mussten morgens, mittags und abends je vier Tabletten eingenommen werden. Zwei Wochen nach dem Marathon mussten morgens, mittags und abends je zwei Tabletten eingenommen werden. Die Probanden waren verpflichtet, die Einnahme des Präparates in einem Tagebuch festzuhalten. Außerdem sollten sie in dieser Form auch ihr Aktivitäts- sowie Ernährungsverhalten dokumentieren.

2.4.2.1 *Verum*

Jede Tablette Wobenzym® plus enthält 90 mg Bromelain, 48 mg Trypsin und 100 mg Rutosid und hat eine proteolytische Aktivität von 1215 F.I.P. (Fédération Internationale Pharmaceutique)-Einheiten. Wobenzym® plus wird bei Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen sowie bei Thrombophlebitis und Gelenkentzündungen im Zusammenhang mit Osteoarthritis verabreicht. Im Rahmen der Einnahme kann es von Veränderungen des Stuhls bis hin zu Flatulenz oder Diarrhoe kommen.

2.4.2.1 Placebo

Die Placebo-Tabletten für die Kontroll-Gruppe enthalten Laktose-Monohydrat und haben gleiches Aussehen und ähnlichen Geschmack wie die Wobenzym® plus-Tabletten. Das Laktose-Monohydrat ersetzt die aktiven Inhaltsstoffe.

2.5 Statistische Methoden

Die Daten-Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) durchgeführt. Zur Beschreibung der Daten wurden für normalverteilte Messwerte Mittelwert und Standardabweichung und für quantitative, nicht-normalverteilte Daten Median und Interquartilsabstand bestimmt. Zum Vergleich des Auftretens relativer LGE-Häufigkeiten zwischen Probanden mit und ohne prolongiert erhöhtem TnT wurde ein exakter Test nach Fisher verwendet. Die Assoziation von quantitativen Werten von kardialem Troponin und LGE wurden anhand von ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve) illustriert. Die Flächen unterhalb der ROC-Kurven (Area Under The Curve, AUC) wurden mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall präsentiert. Zudem wurden statistische Tests bezüglich der Unabhängigkeit zwischen kardialem Troponin und LGE durch (Nullhypothese (H_0): $AUC = 0,5$) durchgeführt. Ein optimaler Cut-Off-Wert für kardiales Troponin wurde durch eine Maximierung des Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1) berechnet. Generell galt ein Signifikanz-Level von 5% ($p = 0,05$) für alle durchgeführten statistischen Tests. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation: Basis –Charakteristika

Das Kollektiv der Troponin-Studie ging aus dem Gesamt-Kollektiv der Enzy-MaGIC-Studie 2013 hervor. Da die Ergebnisse des Gesamt-Kollektivs für die hier beschriebene Studie irrelevant sind, werden sie hier nicht aufgeführt.

Baseline-Charakteristika	TnT+ (n = 12)	TnT- (n = 10)	p-Wert
Anthropometrie			
Alter (Jahre) (Median (IQR))	38.6 ± 10.4	37.1 ± 11.2	0.77
BMI (kg x m ⁻²)	23.6 ± 2.6	22.6 ± 2.0	0.43
RR (syst./diast.) (mmHg)	120.5 ± 19.3 / 81.3 ± 6.8	119.1 ± 16.1 / 76.0 ± 8.8	0.60 / 0.18
Marathon-Daten			
Marathon-Zeit (h:mm)	3:30 ± 0:43	3:21 ± 0:24	0.39
Minimale/maximale Marathon-Zeit (h:mm:ss)	2:24 / 5:00	2:38 / 4:03	
Durchschnittl. Herzfrequenz (HF _M) während des Laufes (bpm)	161 ± 14	160 ± 15	0.89
HF _M / berechnete HF _{max} (%)	85.6 ± 7.5	86.2 ± 6.0	0.78
Marathon-Training			
Maximale Sauerstoff-Aufnahme (ml * min ⁻¹ * kg ⁻¹)	54.5 ± 9.9	56.7 ± 8.9	0.58
Trainingsdistanz pro Woche (letzte 10 Wochen vor dem Marathon) (km/Woche)	52.9 ± 33.8	54.2 ± 12.8	0.72
Zuvor beendete Marathonläufe (Median; IQR)	4 (0 – 10)	8 (1 – 11)	0.89
Kardiovaskuläre Risiko-Faktoren (%)			
Kardiovaskuläre Familienanamnese	17%	20%	0.66
Raucher / Ex-Raucher	0% / 8%	0% / 0%	1.0
Hypercholesterinämie (Gesamt- Cholesterin ≥ 240mg * dL ⁻¹)	17%	0%	0.19

Abbildung 7: Baseline-Charakteristika

3.2 Ablauf der Troponin-Untersuchungen

Insgesamt beendeten 162 Probanden den Marathon im Rahmen der EnzyMaGIC-Studie 2013 erfolgreich (mittleres Alter: $42,1 \pm 10,9$ Jahre). Von den 162 Probanden nahmen an der hier beschriebenen Troponin-Studie schließlich 22 Probanden teil (13,6%): Davon wiesen 12 Probanden (7,4% von 162 Probanden) prolongiert erhöhte Troponin-Werte auf. Diese waren somit Teil der Troponin-Gruppe („TnT+ Gruppe“).

Die anderen 10 Probanden gehörten der Kontroll-Gruppe („TnT- Gruppe“) an und wiesen keine prolongiert erhöhten Troponin-Werte nach dem Marathon auf. Bei Erstellung der Kontroll-Gruppe wurde darauf geachtet, dass sich die Probanden in Bezug auf Alter und Sportanamnese möglichst ähnlich waren (s. 2.3.2 Rekrutierung (TnT -, Kontroll-Gruppe)). Das mittlere Alter aller 22 Probanden lag bei 38,0 Jahren. Der Median betrug in der TnT+ Gruppe $38,6 \pm 10,4$ Jahre und in der TnT- Gruppe $37,1 \pm 11,2$ Jahre. Das Minimal- war 23 (TnT+: 25 Jahre; TnT-: 23 Jahre) und das Maximalalter 53 Jahre (TnT+: 53 Jahre; TnT-: 52 Jahre). Die Altersangaben beziehen sich auf den Tag des München Marathons 2013 (13.10.2013). Neben dem Alter wurden die Gruppen auch nach der Anzahl der bisher gelaufenen Marathons einander angepasst. Der Median der mittlere Marathon-Anzahl lag in der TnT+ Gruppe bei 4 und in der TnT- Gruppe bei 8. Das Minimum waren 0 Läufe (TnT+: 1; TnT-: 0) und das Maximum 45 (TnT+: 45; TnT-: 18). Insgesamt wurde für jeden Probanden der TnT+ Population ein möglichst gleichaltriger und ähnlich Marathon-erfahrener Proband gefunden.

Bei der sich anschließenden ersten Kardio-MRT wiesen 9 Probanden ein Late Gadolinium Enhancement auf (davon 7 TnT+, 58,3% aller TnT+). Die sich daran anschließende zweite Kardio-MRT zeigte ein LGE bei 6 Probanden (davon 5 TnT+, 41,7% aller TnT+).

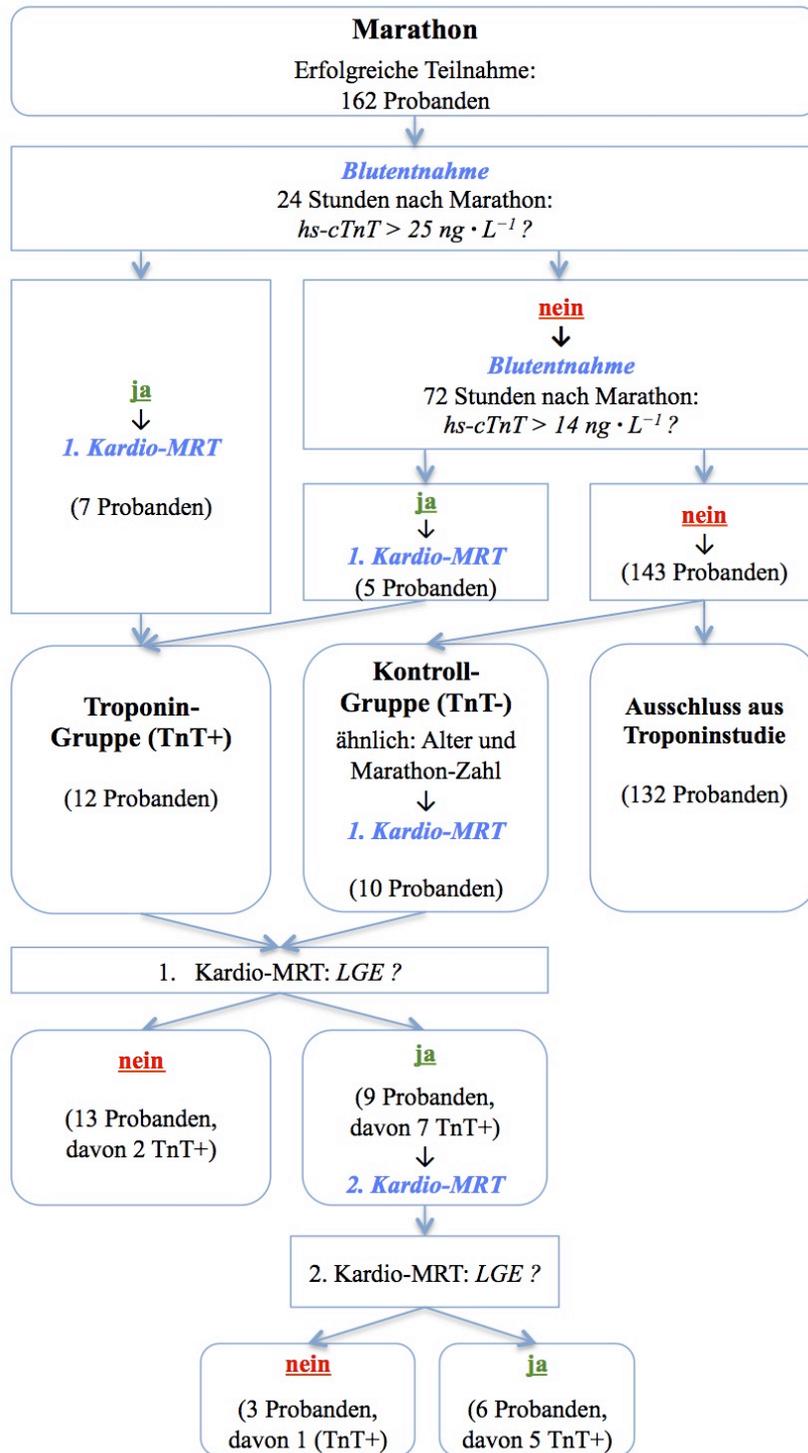


Abbildung 8: Ablauf und Ergebnisse der Troponin- und Kardio-MRT-Untersuchungen im Rahmen der Troponin-Studie.

3.3 Ablauf der Kardio-MRT-Untersuchungen

Die Zeitpunkte der ersten Kardio-MRT variierten zwischen den einzelnen Probanden. Zwölf Probanden (10 TnT+, 2 TnT-) wurden in der ersten Woche nach dem Marathon untersucht und ein Proband (TnT+) in der zweiten Woche. In der sechsten Woche nach dem Marathon wurden zwei Probanden (1 TnT+, 1 TnT-) untersucht. In der siebten beziehungsweise achten Woche wurden zwei beziehungsweise fünf Probanden (alle TnT-) untersucht. Im Mittel vergingen 21,5 Tage vom Marathon bis zur ersten Kardio-MRT. In der TnT+ Gruppe waren es 7,1 Tage, wohingegen es in der TnT- Gruppe 38,7 Tage waren. Mindestens waren es 2 Tage (TnT+: 2 Tage, TnT-: 2 Tage) und maximal 52 Tage (TnT+: 39 Tage, TnT-: 52). Der Median betrug 5 Tage (TnT+: 4 Tage, TnT-: 45 Tage).

Der Vergleich der beiden Troponin-Gruppen (TnT+ und TnT-) bezüglich der Zeit zwischen Marathon und der ersten Kardio-MRT ergab einen signifikanten Unterschied: TnT+: 7,1 Tage; TnT-: 38,7 Tage; $p = 0,007$.

Insgesamt wiesen, wie oben bereits erwähnt, 7 der 12 Probanden aus der TNT+ Gruppe ein LGE auf (58,3 %). In der TnT- Gruppe waren es 2 von 10 Probanden (20%). Der p-Wert betrug 0,099.

Die zweite Kardio-MRT wurde nur bei den Probanden durchgeführt, die in der ersten Kardio-MRT ein LGE aufwiesen ($n = 9$, davon 7 TnT+). Hier wiesen 5 Probanden aus der TnT+ Gruppe ein erneutes LGE auf (41,7 %). Aus der TnT- Gruppe hatte 1 Proband ein erneutes LGE (10%), der p-Wert betrug 0,162.

Zwischen der ersten und zweiten Kardio-MRT vergingen im Mittel 92 Tage (TnT+: 97; TnT-: 74). Der Median lag bei 86 Tagen (TnT+: 100; TnT-: 85). Mindestens waren es 63 Tage (TnT+: 85; TnT-: 63) und maximal 111 Tage (TnT+: 111; TnT-: 85).

In Studie eingeschlossen	22 von 162 Läufer (13.6%)
TnT+ Gruppe	12 von 162 (7.4%)
Kontroll-Gruppe („TnT-“)	10 von 162 (6.2%)
<u>1. Kardio-MRT</u>	22 Probanden insgesamt
LGE+:	9, davon TnT+: 7 (58,3%)
LGE-:	13, davon TnT+: 2 (20%)
Signifikanz	p = 0.099
<u>2. Kardio-MRT („Follow-Up“)</u>	9 Probanden insgesamt
LGE+:	6, davon TnT+: 5 (41,7%)
LGE-:	3, davon TnT+: 1 (10%)
Signifikanz	p = 0.162

Abbildung 9: Ergebnisse der Troponin- und Kardio-MRT-Untersuchungen

Ein Proband der TnT+ Gruppe wies ein subendokardiales LGE des inferioren Myokards auf. Im Verlauf wurde hier ein NSTEMI diagnostiziert (s. 3.7 Fallbeschreibung). Bei allen anderen LGE-positiven Probanden zeigten sich in der Kardio-MRT-Untersuchung Zeichen für myokardiale Fibrose: Entweder in Form fokal-umschriebenem LGE, oder als diffuses LGE. Diese Fibrose-Zeichen waren jedoch nicht spezifisch koronar-arterieller Ursache. Die morphologischen Kardio-MRT-Befunde werden in den folgenden Abbildungen dargestellt:

LGE-Verteilung	LGE-Lokalisation	Anzahl Probanden
diffus	anterior	3
	basolateral	1
	basal anterolateral (Abb. 12, 1b)	1
fokal	posteriores Septum an der Insertion des rechten Ventrikels	2
	mitt-ventrikuläre laterale Wand (Abb. 12, 1c)	1

Abbildung 10: LGE-Verteilung und -Lokalisation

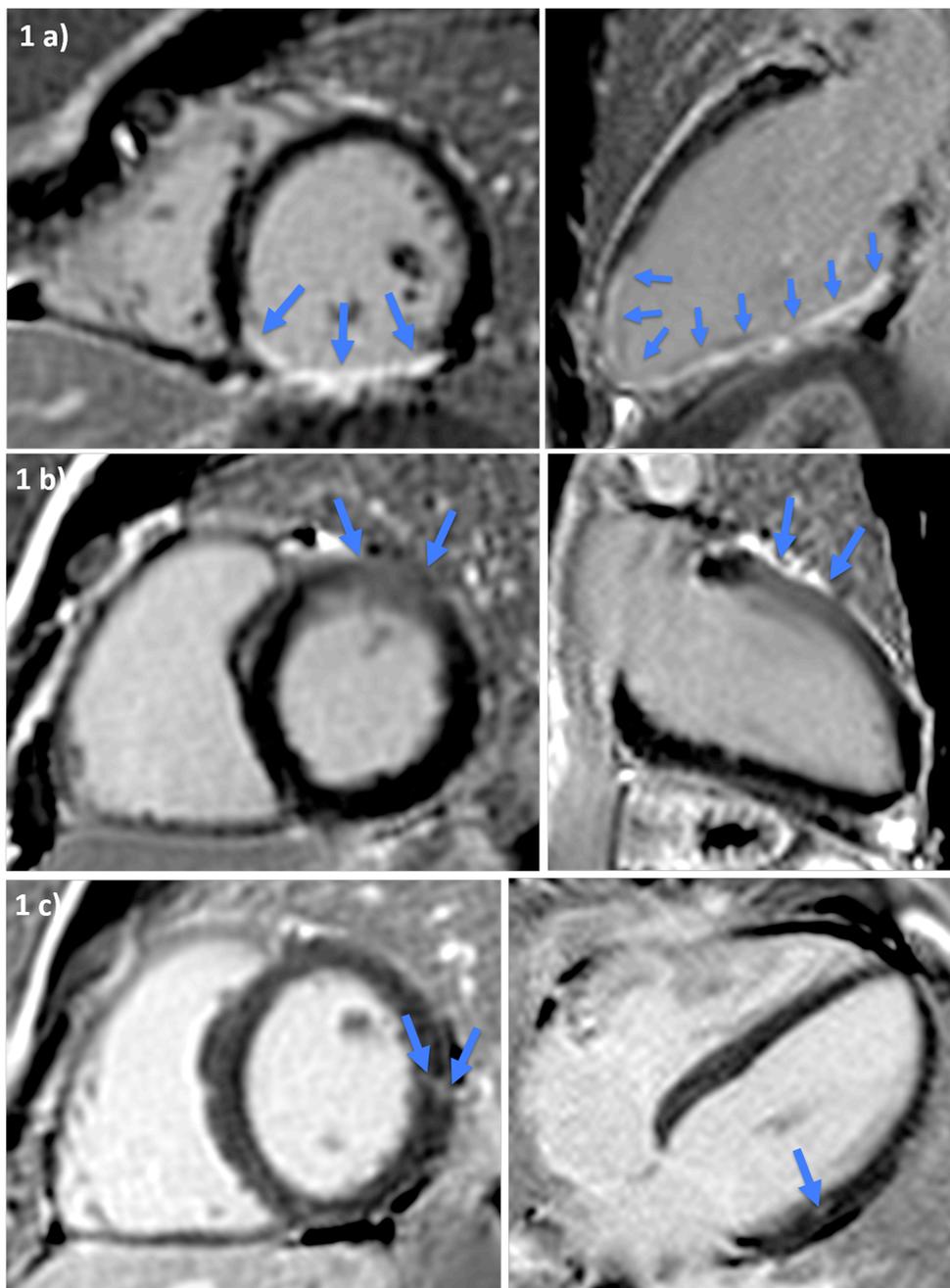


Abbildung 11: Beispielbilder von Probanden mit auffälligen Befunden

(nach Scherr, Manuskript eingereicht zur Publikation)

- a) Kurze Achse und 2-Kammer-Blick: Transmurale Narbe der gesamten inferioren Wand, des Apex und des apikalen Teils der Vorderwand
- b) Kurze Achse und 2-Kammer-Blick: diffuses LGE im basalen bis mittventrikulären Teil der Vorderwand, entsprechend des LAD-Versorgungsgebietes
- c) Kurze Achse und 2-Kammer-Blick: fokaler LGE-Bereich in der latero-basalen Wand des linken Ventrikels

Unabhängig vom Ausmaß des radiologischen Befundes der ersten MRT, wurde bei allen Probanden mit LGE eine gleiche, zweite MRT-Untersuchung angeschlossen. Sofern ein LGE oder ein Artefakt bei einem Probanden vorhanden war, trat dieses in der zweiten Untersuchung wieder jeweils an derselben Stelle, wie bei der ersten Kardio-MRT auf.

3.4 Korrelation der TnT-Gruppen

3.4.1 Korrelation der TnT-Gruppen mit kardialen Funktionsparametern

Für den Vergleich der Troponin-Gruppen hinsichtlich kardialer Funktionsparameter und kardialer Bewegungsmusteranalyse wurden die gemessenen Herzfunktionsparameter aus den oben beschriebenen MRT-Programmen ausgewertet. Die Werte der Gruppen wurden statistisch anhand eines Zweistichproben-t-Tests verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (kardiale Funktionsparameter alle $p \geq 0,05$). Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die statistische Auswertung der Herzfunktionsparameter:

Kardio-MRT	MRT 1			MRT 2		
<i>(Mittelwerte ± Standardabweichung)</i>	TnT+ Gruppe	TnT- Gruppe	p-Wert	TnT+ Gruppe	TnT- Gruppe	p-Wert
Kardio-MRT: Baseline-Charakteristika						
LV-Ejektionsfraktion (%)	55.0 ± 4.8	53.7 ± 3.6	0.58	54.3 ± 4.5	54.0 ± 6.3	0.94
Cardiac output (L/ min ⁻¹ * kg ⁻¹)	4.43 ± 1.11	3.92 ± 1.00	0.28	3.93 ± 0.96	3.83 ± 0.55	0.89
Cardiac index (L/min*m ⁻²)	2.39 ± 0.52	2.29 ± 0.49	0.82	1.86 ± 0.40	1.99 ± 0.31	0.69
Enddiastol. LV-Masse (g)	142 ± 21	126 ± 24	0.14	142 ± 27	146 ± 30	0.86
Enddiastol. LV-Masse / Körperoberfläche (g m ⁻²)	70.4 ± 10.8	67.6 ± 15.1	0.38	67.2 ± 11.3	75.8 ± 14.5	0.40
Kardio-MRT: Myokardiale Deformation						
Global Longitudinal Strain (%)	-17.9 ± 2.6	-17.1 ± 3.4	0.67	-17.9 ± 3.7	-16.3 ± 6.2	0.64
Global Circumferential Strain (%)	-27.2 ± 4.3	-25.7 ± 2.2	0.20	-25.1 ± 5.1	-24.9 ± 1.5	0.96
Global radial strain (%)	31.9 ± 9.2	25.1 ± 6.4	0.08	25.5 ± 8.8	31.1 ± 1.7	0.42
Twist (°)	11.1 ± 7.1	8.1 ± 4.1	0.50	9.1 ± 4.9	8.5 ± 5.0	0.89

Abbildung 12: Überblick statistische Auswertung Herzfunktionsparameter

3.4.2 Kardiales Troponin T

Eine Auswertung des Troponin-Anstieg und -Verlaufes ergab, dass bei allen Probanden der Troponin-Spiegel zwischen V1 (Erstuntersuchung) und V3 (direkt nach Marathon) anstieg und bei V4 (24 Stunden nach Marathon) wieder abfiel. Zwei Probanden wiesen auch nach V3 und V4 noch leicht steigende Werte auf. Sie gehörten beide der TnT-Gruppe an. Zwei Probanden stiegen nach vorher abfallenden Werten nach V5 wieder leicht mit dem Troponin an. Die folgenden Abbildungen zeigen den Troponin-Anstieg und –Verlauf graphisch:

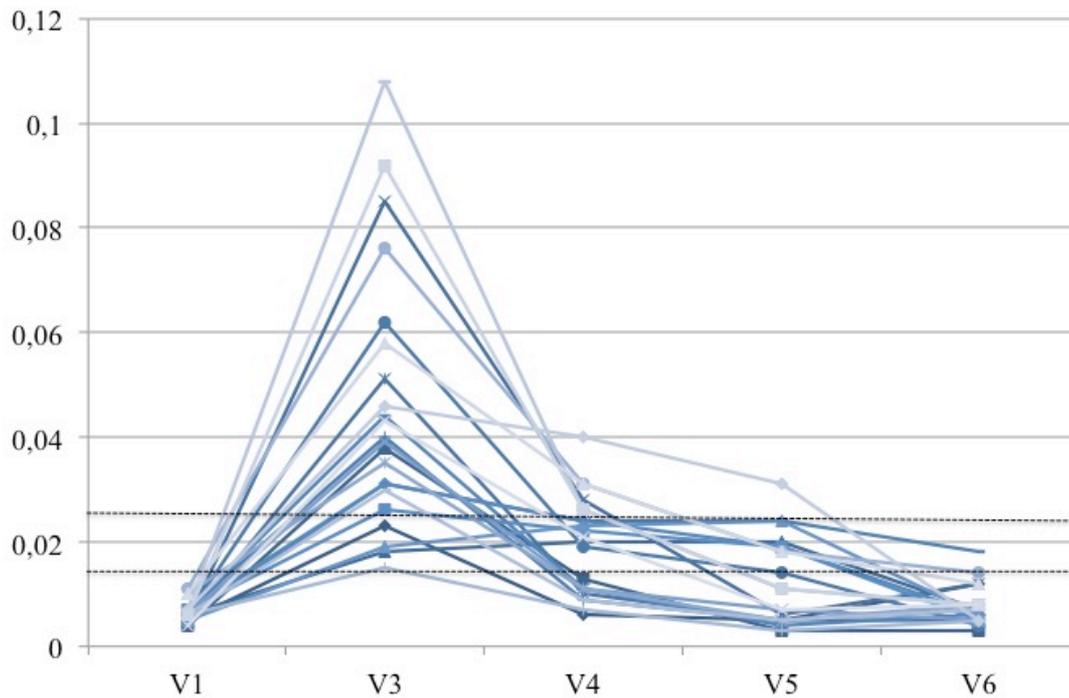


Abbildung 13: Troponin-Anstieg und –Verlauf (Gesamt)

V1, V3, V4, V5, V6; in $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$;
 Markierungslinien bei $25\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V4) und $14\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V5)

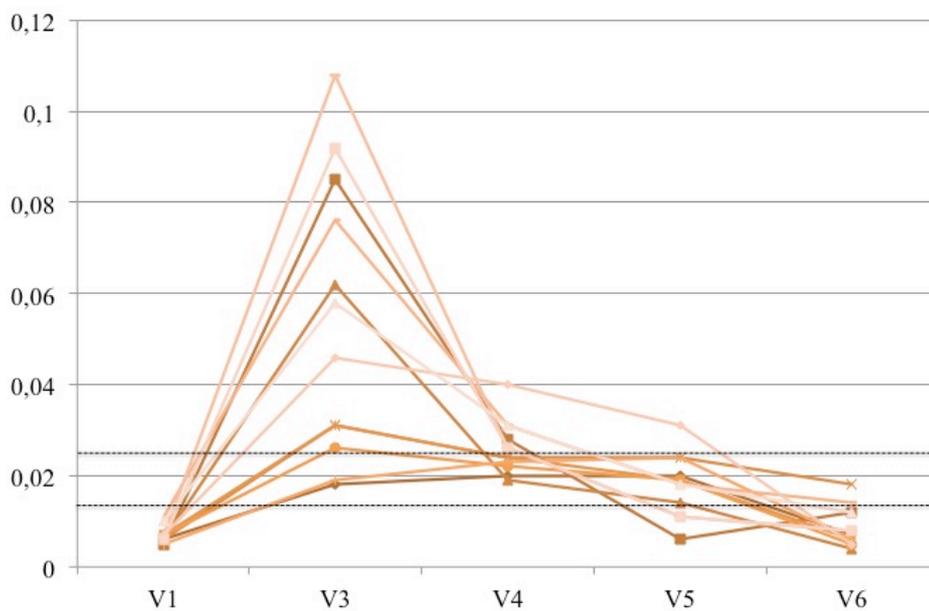


Abbildung 14: Troponin-Anstieg und –Verlauf (TnT+)

V1, V3, V4, V5, V6; in $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$;
 Markierungslinien bei $25\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V4) und $14\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V5)

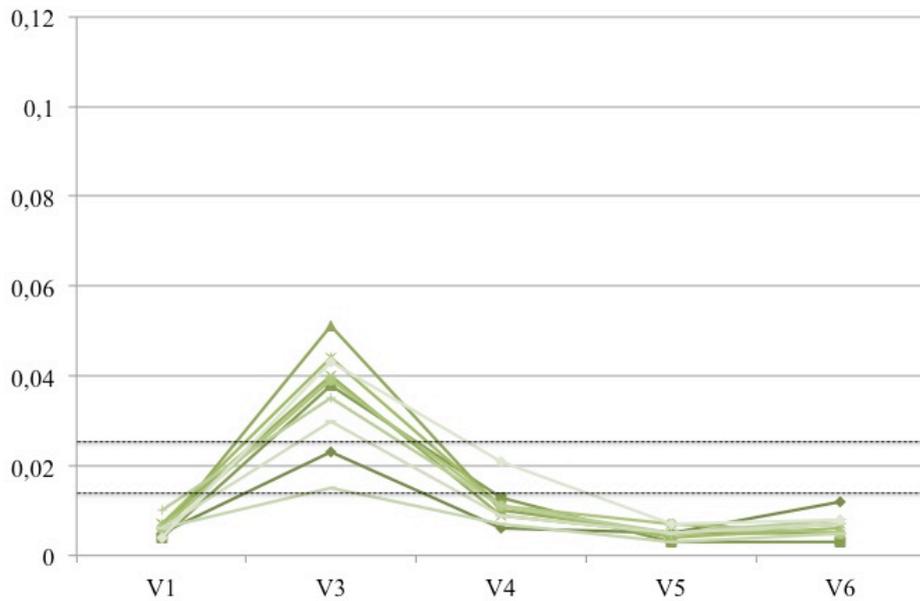


Abbildung 15: Troponin-Anstieg und –Verlauf (TnT-)

V1, V3, V4, V5, V6; in $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$;
 Markierungslinien bei $25 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V4) und $14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V5)

Neben den Unterschieden bezüglich des Verlaufes, bestehen bei V4 und V5 signifikante Unterschied zwischen TnT+ und TnT-:

Visit	p-Wert
V1	p = 0,185
V3	p = 0,210
V4	p = 0,00013
V5	p = 0,00012
V6	p = 0,286

Abbildung 16: Vergleich der Gruppen (TnT+ und TnT-) hinsichtlich der Troponin-Werte

3.4.3 Korrelation der TnT-Gruppen mit weiteren Laborwerten

Der Vergleich der Troponin-Gruppen hinsichtlich weiterer Laborwerte (Troponin T wurde bereits oben besprochen, s. 3.4.2 Kardiales Troponin T) ergab, dass die Probanden der TnT+ Gruppe 24 Stunden nach dem Marathon (V4) signifikant höhere NT-proBNP-Werte als die Probanden der TnT- Gruppe aufwiesen: Der Median aller 22 Probanden betrug $136,6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Die TnT+ Gruppe wies einen Median von $190,4 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ auf und die TnT- Gruppe einen Median von $71,3 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Der p-Wert betrug $p = 0,018$. Bei den anderen Visiten vor und nach dem Marathon lag kein signifikanter Unterschied des NT-proBNPs zwischen den beiden Troponin-Gruppen vor. Die vergleichende Betrachtung weiterer Laborparameter (Kreatinin, renale Clearance, IL-6, CK-MB) ergab keine signifikanten Unterschiede. Die folgende Tabelle listet die Ergebnisse detailliert auf.

	TnT+	TnT-	p-Wert
	Mittelwert	Mittelwert	
NT-proBNP [ng/L]			
V1	48,2	31,2	0,468
V4	190,4	72,1	0,018
V5	71,3	38,4	0,166
Kreatinin [mg/dl]			
V1	1,0	0,9	0,305
V3	1,3	1,4	0,575
V4	1,0	0,9	0,530
V5	0,9	0,9	0,390
V6	0,9	0,9	0,323
Clearance (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²)			
V1	96,8	105,2	0,092
V3	68,9	67,1	0,552
V4	96,7	101,1	0,620
V5	103,8	113,7	0,156
V6	101,2	106,9	0,387
IL-6 [ng/L]			
V1	2,0	2,0	1,0
V3	58,2	46,5	0,947
V4	3,0	2,4	0,079
V5	2,6	2,0	0,05
CK-MB [U/L]			
V1	17,5	14,4	0,338
V3	29,2	24,1	0,668
V4	56,1	54,1	0,792
V5	24,2	21,5	0,921
V6	28,3	15,0	0,592

Abbildung 17: Vergleich weiterer Laborwerte

3.4.4 Anthropometrie

Beim Vergleich der Troponin-Gruppen hinsichtlich der Anthropometrie wurden alle erhobenen Parameter betrachtet. Auch hier wurden die Parameter anhand eines Zweistichproben-t-Tests zum Vergleich der Gruppen korreliert. Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die statistische Auswertung der Anthropometrie-Parameter:

	TnT+	TnT-	p-Wert
	Median	Median	
Gewicht [kg]	83	72	0,051
BMI [kg/m ²]	23,2	22,5	0,428
Körperfettanteil [%]	13,0	11,0	0,288
Systol. Blutdruck [mmHg]	124,0	118,0	0,597
Kilometer 10Wochen vor Marathon [km]	70	70	0,691
Marathonzeit [min]	209	194	0,391
Trainings-Km / Woche [km]	45	50	0,715
Anzahl Marathon	4	7	0,887
Anzahl Halbmarathon	8	5	0,442

Abbildung 18: Überblick statistische Auswertung Anthropometrie (Median, p-Wert)

3.5 Korrelation der LGE-Gruppen

Neben den TnT-Gruppen wurden auch die LGE-Gruppen verglichen. Die Betrachtung erfolgte unabhängig von der Zugehörigkeit in die Troponin-Gruppen (TnT+ oder TnT-).

3.5.1 Korrelation von LGE mit cTnT

In der ROC-Analyse zeigte sich, dass die cTnT-Werte bei V3 (direkt nach dem Rennen) nicht mit dem Auftreten von LGE assoziiert waren. (MR1: AUC = 0.671, $p = 0.182$; MR2: AUC = 0.474, $p = 0.854$). Allerdings war das Auftreten von LGE der ersten Kardio-MRT signifikant mit den cTnT-Werten bei V4 (24 Stunden nach Marathon) assoziiert: AUC = 0.769, $p = 0.035$. Außerdem war auch das Auftreten von LGE der zweiten Kardio-MRT signifikant mit den cTnT-Werten bei V5 (72 Stunden nach Marathon) assoziiert (AUC = 0.807, $p = 0.030$). In der zweiten Kardio-MRT wurde jedoch kein Signifikanzlevel für die cTnT-Werte bei V4 erreicht (AUC = 0.750, $p = 0.077$). Bei der Betrachtung der cTnT-Mittelwerte fiel auf, dass das Auftreten von LGE in beiden Kardio-MRT-Untersuchungen signifikant mit den cTnT-Mittelwerten bei V4 und V5 assoziiert war (MR1: AUC = 0.752 (95%-KI: 0.528 – 0.976), $p = 0.049$; MR2: AUC = 0.828, (95%-KI: 0.574 – 1.000), $p = 0.020$). Die cTnT-Mittelwerte bei V4 und V5 bilden die prolongierte TnT-Erhöhung ab. Die folgende Tabelle fasst das Genannte zusammen:

	MRT 1		MRT 2	
	AUC	p-Wert	AUC	p-Wert
Auftreten von LGE assoziiert mit cTnT-Werten bei:				
V3	0,671	0,182	0,474	0,854
V4	0,769	0,035	0,750	0,077
V5	0,697	0,125	0,807	0,030
LGE assoziiert mit cTnT-Mittelwerten bei:				
V4 und V5	0,752 (95%-KI: 0.528 – 0.976)	0,0049	0.828 (95%-KI: 0.574 – 1.000)	0,0020

Abbildung 19: Vergleich von LGE und cTnT

3.5.2 Korrelation von LGE mit weiteren Ergebnissen

Die Korrelation erhobener Ergebnisse bezüglich ihrer Zugehörigkeit zu den LGE-Gruppen ergab in einigen Fällen signifikante Unterschiede.

	LGE+		LGE-		p-Wert
	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	
Größe (cm)	185	184	177	177	0,021
Gewicht (kg)	84	84	70	71	0,002
Myokardiale Masse (g)	148	147	121	127	0,035
Marathon-Zeit (Minuten)	209	225	192	193	0,038
Ultramarathon (Anzahl)	0	2,9	0	0	0,021
GOT_V3 (U/L)	45	47	37	37	0,035
GPT_V3 (U/L)	32,5	34	22	24	0,013
LDH_V5 (U/L)	321	306	228	256	0,035

Abbildung 20: Vergleich von LGE mit weiteren Ergebnissen

3.7 Fallbeschreibung

Bei der ersten Kardio-MRT-Untersuchung eines Probanden wurde ein starkes subendokardiales LGE der inferioren Wand festgestellt. Der Proband hatte zuvor nicht über Schmerzen oder kardiopulmonale Einschränkungen geklagt. 24 und 72 Stunden nach Marathon lagen die cTnT-Werte bei $20 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Das abgeleitete EKG zeigte keine Erregungsrückbildungsstörungen oder andere Pathologien. Aufgrund der Kardio-MRT-Befunde wurde von einem NSTEMI ausgegangen. Aus diesem Grund wurde vier Tage nach Marathon eine Koronarangiographie im Klinikum Rechts der Isar, München durchgeführt. Hier zeigten sich Thrombi im Ramus posterolateralis sinister (RPLS) und dem Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD) (s. Abbildung 21). Ursächlich wurde hier von einer Koronarembolie ausgegangen. Die Thrombi wurden per Thrombus-Aspiration therapiert. Darüberhinaus zeigte sich bei dem Probanden keine koronare Atherosklerose. Ein im Verlauf durchgeführtes Koronar-CT zeigte keine verbleibende Stenose oder atherosklerotische Plaques. Es konnte zudem keine thrombogene Erkrankung diagnostiziert werden.

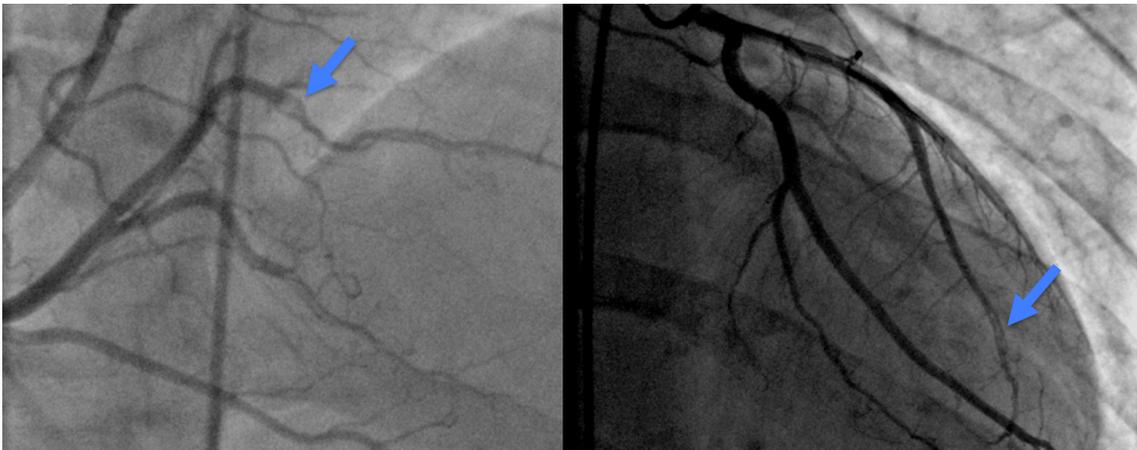


Abbildung 21: Bilder der Koronarangiographie des auffälligen Probanden

(nach Scherr, Manuskript eingereicht zur Publikation)

Linke Abbildung: Thrombus im Ramus posterolateralis sinister (RPLS)

Rechte Abbildung: Thrombus im Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD)

	Auffälliger Proband	cTnT + Gruppe
Alter [Jahre]	32	38.6 ± 10.4
BMI [kg/m ²]	22,3	23.6 ± 2.6
Systol. Blutdruck [mmHg]	119	120.5 ± 19.3
Kilometer 10 Wochen vor Marathon [km/Woche]	75	52.9 ± 33.8
Marathonzeit [Stunden]	3:29	3:30 ± 0:43
Anzahl Marathon	4	Median: 4 (IQR: 0 – 10)
Positive kardiovask. Familienanamnese	nein	17%
Hypercholesterinämie	nein	17%
Raucher	nein	0%
Troponin bei V4	0,02 ng·L ⁻¹	0,026 ng·L ⁻¹ (Median)
Troponin bei V5	0,02 ng·L ⁻¹	0,019 ng·L ⁻¹ (Median)
Ergebnis 1. MRT-Auswertung (Auffälliger Proband)	Starkes LGE inferiore Wand	
Ergebnis 2. MRT-Auswertung (Auffälliger Proband)	Hypokinesie, starkes LGE inferiore Wand	

Abbildung 22: Relevante Untersuchungsergebnisse des auffälligen Probanden (Fallbeschreibung)

3.8 Optimierter Cut-Off-Wert

Für die vorherigen Untersuchungen (2009 bzw. 2013) waren Cut-Off-Werte für cTnT-Werte 24 Stunden nach Marathon errechnet worden. Diese lagen bei 25 ng·L⁻¹ bzw. 26 ng·L⁻¹. Für die aktuellen Untersuchungen wurde durch eine Maximierung des Youden-Index ein optimierter Cut-Off-Wert errechnet: Dieser beträgt 24 Stunden nach dem Marathon 23,5 ng·L⁻¹ (Sensitivität: 66,7 %, Spezifität: 84,6 %).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen prolongiert erhöhten Troponin T-Werten (TnT) und dem Auftreten eines LGE in der kardialen MRT als Zeichen einer myokardialen Schädigung nach Marathon gibt. Die Grenzwerte für eine prolongierte Troponin-Erhöhung waren $25 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (24 Stunden post-Marathon) oder $14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (72 Stunden post-Marathon). Probanden, die zum gegebenen Zeitpunkt mindestens eine dieser Grenzen überschritten, erhielten eine Kardio-MRT. Insgesamt wiesen 12 der 162 Teilnehmer prolongiert erhöhte Werte auf (TnT+). Es wurde eine Kontrollgruppe von 10 Probanden, die keine prolongiert erhöhten Werte aufwiesen, rekrutiert (TnT-). Auch diese Gruppe erhielt nach dem Marathon eine Kardio-MRT. Die durchgeführte Kardio-MRT wies bei insgesamt 9 Probanden (davon 7 TnT+) ein Late Gadolinium Enhancement (LGE) als Zeichen einer myokardialen Schädigung auf. Eine bei diesen 9 Probanden durchgeführte zweite Kardio-MRT ergab bei 6 Probanden (davon 5 TnT+) ein LGE. Auffallend war zudem die hohe Quote an Probanden mit LGE in der ersten MRT: 58% der Probanden aus der TnT+ Gruppe und 20% der Probanden aus der TnT- Gruppe wiesen ein LGE auf. Ein Proband erlitt einen Myokardinfarkt, der erst in der anschließenden Kardio-MRT auffiel und behandelt wurde.

Insgesamt eröffneten die beschriebenen Ergebnisse einen neuen Blick auf die Bedeutung prolongiert erhöhten Troponins nach Marathon: Es konnte gezeigt werden, dass prolongiert erhöhte kardiale Troponine hier mit LGE im Kardio-MRT assoziiert sind. Das LGE ist in diesem Zusammenhang im Sinne eines myokardialen Schadens zu werten. Zudem sprachen die beschriebenen Ergebnisse dafür, dass sich die als LGE darzustellenden, myokardialen Veränderungen über einen längeren Zeitraum manifestieren. Daher kann man davon ausgehen, dass diese nicht im Sinne eines Ödems, sondern als fibrotisches Remodeling zu interpretieren sind. Darüber hinaus

konnten Cut-Off-Werte zur Interpretierung von hoch-sensitiven kardialen Troponin T nach Marathon bestimmt werden: 24 Stunden post-Marathon: $> 24 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ bzw. 72 Stunden post-Marathon: $> 14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$.

4.2 Vergleich mit anderen Untersuchungen

4.2.1 Überblick der Troponin-Theorien

Es existieren mehrere Theorien für die erhöhten Troponin-Werte nach Marathon und kontroverse Diskussionen darüber (Scherr et al., 2011; Sedaghat-Hamedani et al., 2015). Wie oben bereits beschrieben (s. 1.2.1 Freigesetztes kardiales Troponin nach Marathon), gibt es folgende Überlegungen: Zum einen wird angenommen, dass eine renale Dysfunktion im Sinne eines prärenalen Versagens zur verminderten renalen Troponin-Eliminierung nach Marathon führen kann. Außerdem wird diskutiert, ob eine systemische Inflammation beziehungsweise oxidativer Stress kardiale Verletzungen oder kardial-funktionelle Einschränkungen begünstigen. In einer weiteren Hypothese wird angenommen, dass die Troponin-Werte aufgrund zytosolischer Freisetzung beziehungsweise vorübergehend erhöhter Membran-Permeabilität (sog. „leakage“) erhöht sind. Natürlich wird auch diskutiert, ob ein myozytärer Schaden vorliegt und die Troponin-Erhöhung auf eine ischämieinduzierte Nekrose zurückzuführen ist.

4.2.2 Ausschluss der zytosolischen Troponin-Freisetzung als Ursache

Ob Troponin-Erhöhung und LGE-Auftreten nach Marathon eher für eine ischämieinduzierte Nekrose oder für zytosolische Troponin-Freisetzung sprechen, ist wissenschaftlich nicht geklärt und sehr umstritten. In der aktuellen Literatur wird eine vorübergehend erhöhte Membran-Permeabilität beziehungsweise eine zytosolische Troponin-Freisetzung für wahrscheinlich gehalten. (Bakshi et al., 2002) (Apple et al., 2002). Ursächlich hierfür könnte auch eine dehnungsabhängige Membranschädigung sein (Hessel et al., 2008). Die pathophysiologische Grundlage beruht darauf, dass ein kleiner Anteil der kardialen Troponine nicht Bestandteil des kontraktile Apparates ist, sondern im Zytosol der Kardiomyozyten frei vorliegt. Dieser Anteil wird auch schon

auf geringeren Reiz hin freigesetzt. Eine Infarzierung des Myokards läge in diesem Fall also nicht vor, weshalb keine Zerstörung des kontraktilen Apparates stattfindet. Folglich werden auch keine strukturell gebundenen Troponine freigesetzt. Da sich in den Untersuchungen dieser Studie ein myozytärer Schaden als ursächlich sehr wahrscheinlich herausstellte (s.u.), wird nicht primär von einer zytosolischen Troponin-Freisetzung ausgegangen. Zusätzlich spricht die prolongierte Troponin-Erhöhung ebenso gegen diese Theorie und für eine myozytäre Schädigung. Dies bestätigt sich auch in der Arbeit von Hickman et al. Hier wird diskutiert, dass bei limitierter Ischämie und wieder einsetzender Oxygenierung eine Troponin-Freisetzung auch ohne Nekrose ablaufen kann. Die Freisetzung findet dann in Form von zytosolischen Blasen mit teilweise makromolekulärem Inhalt (z.B. Troponin) statt (Hickman et al., 2010). Allerdings ist bei dieser Form der zytosolischen Freisetzung die Halbwertszeit des zirkulierenden und messbaren Troponins deutlich kürzer als bei einer Nekrose im eigentlichen Sinn, wie wir sie als ursächlich für die hier beschriebene prolongierte Troponin-Erhöhung ansehen.

4.2.3 Troponin-Theorie: Myozytärer Schaden (ischämieinduzierte Nekrose)

Diese kontrovers diskutierte Theorie besagt, dass es sich beim belastungs-induzierten Troponin-Anstieg um eine Myozytenschädigung aufgrund ischämieinduzierter Nekrose handelt (Breuckmann et al., 2009). Besonders die prolongiert erhöhten Troponin-Anstiege über mehr als 72 Stunden fänden in dieser Theorie eine nachvollziehbare Erklärung. Wie bereits beschrieben, deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass eine irreversible myozytäre Schädigung ursächlich für die Troponin-Erhöhung ist. Dies wird im Folgenden erklärt und diskutiert.

4.2.3.1 *Ergebnisse, die gegen eine myozytäre Schädigung sprechen*

Ein Großteil der aktuellen Studienlage spricht gegen die Theorie der myozytären Schädigung. Zur Zeit gibt es wenig überzeugende Daten, die diese Theorie ausreichend unterstützen.

Shave et al. kommen in ihrem Review „Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation“ zu dem Schluss, dass die prolongierte Troponin-Erhöhung (> 72 Stunden) benigner Natur sein muss (Shave et al., 2010). Diese Ansicht sehen Shave et al. 2012 in einer weiteren Studie bestätigt: Zwar komme es direkt nach Belastung zu einer kurzzeitigen Erniedrigung der Herzfunktion, dennoch ist ein erhöhtes Troponin nicht mit einer schlechten kardialen Prognose assoziiert (Shave & Oxborough, 2012). Auch weitere Studien finden keinen Zusammenhang zwischen Troponin-Erhöhung und nachhaltiger kardialer Schädigung (La Gerche, Boyle, Wilson, & Prior, 2004; Urhausen, Scharhag, Herrmann, & Kindermann, 2004). Ein weiteres Argument gegen die Hypothese ist die unterschiedliche cTnT-Kinetik nach Marathon und nach Myokardinfarkt (Hickman et al., 2010; Katus et al., 1991; Scherr et al., 2011).

Fortescue et al. fanden 2007 im Rahmen des Boston Marathons heraus, dass eine Troponin-Erhöhung nach Marathon offenbar besonders abhängig von jungem Alter und einer geringen Zahl bisher gelaufener Marathons ist. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Marathon-Zeit hingegen scheinen keinen Einfluss zu haben (Fortescue et al., 2007). In einer Arbeit von Eijsvogels et al. ergab sich ein Zusammenhang von erhöhtem Troponin I mit jüngerem Alter der Läufer sowie mit längerer Marathon-Zeit (Eijsvogels et al., 2015). In einer Metaanalyse von Shave et al. zur Troponin T-Freisetzung nach sportlicher Aktivität ergab sich 2007 ein statistisch signifikanter Einfluss des Körpergewichtes auf die Häufigkeit der Troponin T-Ausschüttung (Shave et al., 2007). Wahrscheinlich ist jedoch, dass die Kolinearität zwischen Wettkampfdauer und Trainingsstatus diesen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Troponin T-Ausschüttung erklärt: Probanden mit weniger Erfahrung wiegen tendenziell mehr und nehmen eher an kürzeren Wettkämpfen teil. Die klinische Relevanz dessen ist aber möglicherweise gering. In unserer Arbeit konnten keine vergleichbaren Korrelationen festgestellt werden. Analog zu unseren Ergebnissen waren in einer Arbeit von Hubble et al. glomeruläre Filtrationsrate (vor dem Rennen gemessen), Alter, Geschlecht, BMI, Trainingsfaktoren, Marathonerfahrung oder Marathonzeit nicht mit der Troponin-Erhöhung assoziiert (Hubble et al., 2009).

Sedaghat-Hamedani et al. konnten 2015 in ihrer Meta-Analyse, in der Laborwerte und kardiale Funktionsparameter aus 45 Studien in den Kontext von Ausdauer-Sportarten gesetzt wurden, Folgendes zeigen: Freigesetztes kardiales Troponin T stieg im Schnitt

um 26 ng L^{-1} über den Ausgangswert an (95% KI, 5,2 – 46,0). Freigesetztes kardiales Troponin I stieg im Mittel um 40 ng L^{-1} über den Ausgangswert an (95% KI, 21,4 - 58,0). In Zusammenschau mit weiteren Parametern (BNP, NT-proBNP, D-Dimer, rechtsventrikuläre Funktionsparameter, E/A-Ratio, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; s.u. in den jeweiligen Kapiteln) kommen sie zu dem Schluss, dass die laborchemischen Werte zwar erhöht sind, jedoch keine bedeutende Einschränkung der Herzfunktion vorliegt und somit davon ausgegangen werden kann, dass kein kardialer Schaden vorliegt. Schlussfolgernd wird angenommen, dass die beschriebenen Parameter möglicherweise eine zu geringe Sensitivität zur Detektion von Veränderungen nach extremen Ausdauersport aufweisen. Deswegen sollten bei Abklärung eines kardialen Notfalls im klinischen Alltag auch körperliche Aktivität als Erklärung für auffällige kardiale Labor-Parameter in Betracht gezogen werden. Auch in unserer Studie konnten in der TnT+ Gruppe keine signifikanten kardialen Funktionseinschränkungen detektiert werden, die durch eine ischämische Schädigung hätten begründet werden können. So zeigten sich in der magnetresonanztomographisch ausgewerteten Bewegungsmusteranalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Troponin-Gruppen.

4.2.3.2 *Ergebnisse, die für eine myozytäre Schädigung sprechen*

Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen eine Erklärung der pathophysiologischen Mechanismen, die der prolongierten Troponin-Freisetzung bei Marathon zugrunde liegen könnten.

Mousavi et al. beschreiben 2009, dass anhand von MRT-Untersuchungen zwar funktionelle kardiale Veränderungen (s. 1.2.3 Kardiale Funktionsparameter nach Marathon), aber keine durch LGE-Auffälligkeiten zu vermutende myokardiale Ischämien nachweisbar waren. Der Anstieg von Troponin T, Myoglobin und Kreatinkinase sei nicht auf eine Myozyten-Schädigung zurückzuführen. Vielmehr gehen sie davon aus, dass die Troponin T-Erhöhung aufgrund zytosolischer Freisetzung aus den Kardiomyozyten erfolgt (Mousavi et al., 2009). O’Hanlon et al. bestätigen 2010 diese Ansicht: Laut ihrer Arbeit bestehe keine Korrelation zwischen erhöhten kardialen Biomarkern und in der MRT darstellbaren ischämischen, inflammatorischen, fibrotischen oder hyperämischen Veränderungen des Herzmuskels. Im Gegensatz zu

Mousavi et al. finden O'Hanlon et al. darüberhinaus kaum funktionelle Veränderungen, die mit der Biomarker-Erhöhung korrelieren (O'Hanlon et al., 2010). Koller et al. kommentieren die Studie von Mousavi et al. und den aktuellen Forschungsstand dahingehend, dass momentan nicht genug Evidenz vorliege, um Marathonlaufen als entscheidend für die Pathogenese von koronaren Erkrankungen anzusehen (Koller & Schobersberger, 2009). Die Ergebnisse werden in unserer Arbeit aufgegriffen und fortgeführt. Die Erkenntnisse unserer Untersuchungen sprechen ebenfalls dafür, dass die cTnT-Werte direkt nach dem Marathon (V3) nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen (funktionell oder LGE) in der Kardio-MRT einhergehen: Es konnte hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Troponinen und LGE bzw. kardialen Funktionsparametern festgestellt werden. Dennoch zeigte sich in der TnT+ Gruppe, dass ein relevanter LGE-Unterschied im Vergleich zur TnT- Gruppe vorlag. Zudem war das LGE-Auftreten in der ersten Kardio-MRT signifikant mit den cTnT-Werten bei V4 und in der zweiten Kardio-MRT mit den cTnT-Werten bei V5 assoziiert (weitere Diskussion dessen: s.u.). Wir gehen daher in Zusammenschau dieser Befunde davon aus, dass so eine prolongierte Troponin-Erhöhung hier ihre Erklärung findet (s.u.). Ein Teil der Troponin-Erhöhungen ist nicht durch irreversible Schädigungen bedingt. Hierbei handelt es sich um die kurzzeitig erhöhten Troponin-Werte, die durch die oben beschriebenen Theorien begründet zu sehen sind: Kurzzeitige Troponin-Freisetzung durch eine vorübergehende zytosolische Freisetzung, Inflammation und oxidativen Stress.

Im Gegensatz dazu scheint die prolongierte Troponin-Erhöhung jedoch mit negativen kardialen Folgeerscheinungen verbunden zu sein. Hinweise auf einen Marathon-bedingten Myozyten-Untergang, der durch LGE sichtbar wird, liefert eine Arbeit von Breuckmann et al.: Hier konnte ein LGE bei 12% der Marathonläufer (12 von 102) nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe, die keinen Marathon lief, waren es nur 4% (4 von 102). Im Follow-Up entwickelten die LGE-freien Probanden weniger koronare Komplikationen. Dies werten die Autoren dahingehend, dass es bei Marathonläufern mit LGE ein höher als angenommenes Risiko für koronare Komplikationen gibt. Dennoch bleibt auch hier offen, in welchem Ausmaß Marathon zu der Entwicklung von LGE beiträgt (Breuckmann et al., 2009). Auch in unserer Arbeit gibt es Hinweise für die myozytäre Schädigung: Bei einer großen Anzahl der TnT+ Gruppe (41,7%) war auch in der zweiten Kardio-MRT-Untersuchung das LGE

persistent. Dies spricht gegen eine Ödem-bedingte Ursache des LGE und für ein fibrotisches Myokard-Remodeling. Außerdem war das Auftreten von LGE in der ersten Kardio-MRT signifikant mit den cTnT-Werten bei V4 und in der zweiten Kardio-MRT mit den cTnT-Werten bei V5 assoziiert. Zwar wiesen in unserer Studie mehr als dreifach so viele TnT+ Probanden ein LGE auf (7 TnT+, 2 TnT-), doch reichte die Anzahl nicht aus, um einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erreichen (MR1: $p = 0,099$, MR2: $p = 0,162$). Die Ursache für das nicht erreichte Signifikanzniveau sehen wir in den zu kleinen Gruppengrößen (weitere Diskussion dessen: s.u.). Vor dem Hintergrund von zwei Probanden mit LGE in der Gruppe ohne prolongiert erhöhtes Troponin, wären acht anstatt sieben Probanden mit LGE in der Gruppe mit prolongiert erhöhtem Troponin nötig gewesen, um ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer entsprechenden Power von 80% zu erhalten. Auch Breuckmann et al., wiesen in ihrer oben beschriebenen Studie bei etwa 12% ihrer Probanden, die vorher einen Marathon liefen, ein LGE nach. In der Kontrollgruppe waren es etwa 4%. In der beschriebenen Studie durchliefen jedoch, anders als in der hier beschriebenen Studie, alle Probanden eine Kardio-MRT. Die Kontrollgruppe absolvierte hier zudem keinen Marathon. Auch in einer anderen Studie wurden sehr viel geringere LGE-Quoten erreicht, wenn die Gruppen nicht zuvor bezüglich ihrer Troponin-Kinetik nach dem Marathon unterschieden wurden (Breuckmann et al., 2009; Mousavi et al., 2009). In unserer Studie wurde hingegen nicht bei jedem Probanden eine Kardio-MRT durchgeführt, sondern nur bei den Probanden mit prolongiert erhöhtem Troponin T. Hier wiesen etwa 58% (7 von 12) ein LGE auf. Bei der Kontrollgruppe, die zwar auch Marathon lief, aber keine prolongiert erhöhten Troponinwerte hatte, zeigte sich in etwa 20% (2 von 10) ein LGE in der ersten Kardio-MRT. Der Vergleich der Studie mit der Arbeit von Breuckmann et al. zeigt, dass die prolongiert erhöhten Troponinwerte nach Marathon einen Einfluss auf das Auftreten von LGE zu haben scheinen, da in unserer Studie ein wesentlich größerer LGE-Anteil zu beobachten war: 58% verglichen mit 12%.

	Fallzahl	Mittl. Alter	Männl.	Kontrollgruppe	Einschlusskriterien	LGE	LGE pattern
Mousavi et al	14	33 J	57 %	Nein	Marathonläufer, moderates Training	0%	-
Möhlenkamp et al; Breuckman et al	102	57	100 %	Ja	Marathonläufer, ≥ 5 Marathons in den letzten Jahren, > 50 J. alt	12% (4% Kontrollen)	5: subendokardial; 7: mittmyokardial fokal
O'Hanlon et al	17	34	100 %	Nein	Marathonläufer, im Mittel 7 Std./Woche	0%	-
Oomah et al	15	32	47 %	Nein	Halbmarathonläufer, non-Elite	0%	-
Wilson et al	12	57	100 %	Ja	Ausdauerathleten, diverse Sportarten, > 50 J. alt	50% (0% Kontrollen)	4: junktional; 1: subendokardial; 1: subepikardial
La Gerche et al	40	37	90 %	Nein	Ausdauerathleten, > 10 Std./Training	13%	1: junktional; 4: septal fokal
Erz et al; Mangold et al	95	35	77 %	Nein	Ausdauerathleten, > 7 Std./Woche für > 2 Jahre	2,1%	1: inferior fokal; lateral
Franzen et al	40	41	100 %	Nein	Triathlon, > 5 h/Woche für > 2 Jahre	0%	-

Abbildung 23: LGE-Prävalenzen verschiedener Studien (nach (Zorzi et al., 2016))

Auffallend ist auch, dass in der Studie von Mousavi et al. aus dem Jahre 2009 bei 14 Probanden nach Marathon kein einziges LGE in der Kardio-MRT gefunden werden konnte (Mousavi et al., 2009). Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl (14 Probanden) war es möglicherweise Zufall, dass kein Proband ein LGE aufwies. Dieser Meinung sind auch Koller et al. (Koller & Schobersberger, 2009). Anzumerken ist ebenso, dass die radiologische Beurteilung des LGE in der unserer Studie quantitativ stattfand. In anderen Studien wurde die Beurteilung lediglich visuell vorgenommen (Greenwood et al., 2012). Da in unserer Studie durch die Auswahl der Probanden nach Troponin-Erhöhung vorselektiert wurde, konnte möglicherweise mehr LGE nachgewiesen werden. Dies verstärkt die Annahme, dass prolongiert erhöhte Troponin T-Werte positiv mit dem Auftreten von LGE korrelieren. Zu diskutieren ist außerdem, dass anhand der

Daten aus Abbildung 23 (Zorzi et al: 335 untersuchte Athleten mit 25 LGE) in unserer Kohorte ohne prolongiert erhöhte Troponin-Werte (TnT-) eine LGE-Prävalenz von etwa 7,5% zu erwarten gewesen wäre. In unserer Studie scheint diese mit 20% jedoch über dem Durchschnitt zu liegen. Die Ursache hierfür bleibt letztlich unklar, liegt möglicherweise aber daran, dass die Beurteilung in unserer Studie quantitativ stattfand, LGE somit genauer detektierbar sind (s.o.).

Laborchemisch zeigte auch der Vergleich der Troponin-Gruppen bezüglich NT-proBNP einen signifikanten Unterschied: Bei den Ergebnissen 24 Stunden nach Marathon (V4) betrug der p-Wert $p = 0,01$. Ein Anstieg von NT-proBNP nach Marathon ist bereits in anderen Arbeiten beschrieben worden (Lippi et al., 2008; Scharhag et al., 2005; Sedaghat-Hamedani et al., 2015). Die Diskussion der Bedeutung dessen ist heterogen. Wie Scharhag et al. zusammenfassen, ist die Erhöhung am ehesten Ausdruck eines protektiven und wachstumsregulierenden Effektes (Scharhag et al., 2005). Auch Lippi et al. gehen nicht von einer myozytären Nekrose aus (Lippi et al., 2008). Ob die NT-proBNP-Erhöhung tatsächlich kein Ausdruck einer myozytären Schädigung ist, bleibt jedoch uneindeutig. Denn auch der Anstieg von Troponin T nach Marathon wird in vielen Arbeiten nicht als Beweis einer myozytären Schädigung gewertet. Entsprechend der hier beschriebenen Ergebnisse ist ein Zusammenhang jedoch nicht auszuschließen. Damit passt diese Erkenntnis thematisch in den Rahmen der Theorie des myozytären Schadens. Bestärkt wird diese Theorie durch die Beschreibung des asymptomatischen NSTEMI eines Probanden, der im folgenden Kapitel ausführlicher diskutiert wird (s. 4.2.4 Fallbesprechung).

Es erfolgte zudem ein Vergleich der Probanden unabhängig der Zugehörigkeit zu den Troponin-Gruppen in Form einer Korrelation der LGE-Gruppen hinsichtlich verschiedener Parameter. Hier fielen mehrere signifikante Unterschiede auf (s. 3.5.2 Korrelation von LGE mit weiteren Ergebnissen). Um besser beurteilen zu können, ob diese Signifikanzen relevant sind, muss diskutiert werden, ob die Mittelwerte und Mediane im Kontext der Studie relevant sind: Die Mittelwerte bzw. Mediane der Laborwerte beider Probandengruppen sind normwertig. Es ist hier daher nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen. Es war des Weiteren jedoch auffallend, dass die Probanden mit LGE eine signifikant größere Körpergröße, ein höheres Gewicht sowie eine höhere myokardiale Masse aufwiesen. Über einen Zusammenhang zwischen

anthropometrischen Daten sowie dem Auftreten von prolongiert erhöhtem Troponin nach Marathon gibt es bereits einige Arbeiten: So sehen Shave et al. sowie Eijsvogel et al. einen Zusammenhang mit der benötigten Marathon-Zeit (Eijsvogels et al., 2015) beziehungsweise dem Körpergewicht (Shave et al., 2007). Die Datenlage ist hier jedoch sehr uneinheitlich. Bei der Korrelation der Troponin-Gruppen unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang mit anthropometrischen Daten. Vergleichbare beschriebene Zusammenhänge des Auftretens von LGE mit den genannten Faktoren liegen derzeit noch nicht vor. Unsere Ergebnisse scheinen jedoch klinisch zusammenhängend: Bei schwereren und größeren Probanden mit höherer myokardialer Masse tritt eine LGE häufiger auf. Die Mittelwerte bzw. Mediane des Gewichtes sowie der Körpergröße liegen deutlich auseinander (Mittelwert: LGE+: 184 cm, 84 kg; LGE-: 177 cm, 71 kg). Die Messwerte der myokardialen Masse hingegen liegen nur geringfügig auseinander (Mittelwert: LGE+: 148 g; LGE-: 127 g). Die Mittelwerte der myokardialen Masse entsprechen aber bei beiden Gruppen den Normalwerten (Herzog, Greenwood, & Plein, 2014). Es ist denkbar, dass bei höherer myokardialer Masse ein LGE deutlicher ausgeprägt und somit leichter detektierbar sein könnte. Eine abschließende Erklärung und besonders eine abzuleitende klinische Relevanz lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen, deren Untersuchung kein primärer Endpunkt der Studie war, nicht ableiten. Dennoch scheint eine weitere Untersuchung der Zusammenhänge sinnvoll.

4.2.4 Fallbesprechung

Symptomatische und konventionell diagnostizierte Myokardinfarkte nach Marathon sind in der Literatur bereits beschrieben (Albano, Thompson, & Kapur, 2012). Nach jetzigem Kenntnisstand gibt es neben der hier beschriebenen Studie jedoch noch keinen Fall, in dem ein Myokardinfarkt nach Marathon durch Troponin-Erhöhung und LGE dokumentiert wurde. Wie oben beschrieben, erlitt in der hier beschriebenen Studie ein Proband einen NSTEMI im Versorgungsgebiet des RPLS und des RIVA. Zwar wies der Proband ebenfalls erhöhte Troponin-Werte nach dem Marathon auf, jedoch waren diese Werte im Vergleich zu den anderen TnT+ Probanden weniger stark erhöht bis gleich stark erhöht: V4: 0,02 ng·L⁻¹, Median 0,026 ng·L⁻¹; V5: 0,02 ng·L⁻¹, Median 0,019 ng·L⁻¹. Auch die kardialen Funktionsparameter, andere Laborwerte, die Anthropometrie

und die fehlende Symptomatik entsprachen den anderen Probanden. Lediglich das in der MRT nachgewiesene LGE war auffälliger als bei allen anderen Aufnahmen. In der durchgeführten Coronar-CT zeigten sich keine coronaren Plaques. Vermutlich lag bei diesem Probanden ein embolisches Ereignis vor, das zur Infarzierung des Myokards führte. Zwar ist die generelle Meinung, dass trotz Troponin-Erhöhung nach Marathon kein myokardialer Schaden vorliegt, gut durch Studien und Meta-Analysen belegt (s. 4.2.3 Troponin-Theorie: Myozytärer Schaden (ischämieinduzierte Nekrose)). Dennoch lagen beim Probanden ein stark ausgeprägtes LGE und erhöhte Troponin-Werte vor. Wie klinisch am besten damit umgegangen werden sollte, bleibt eine schwierige Fragestellung. Es ist wohl davon auszugehen ist, dass ein solch schwerer Verlauf äußerst selten ist und vermutlich eine kardiovaskuläre Vorbelastung besteht. Ein generelles Screening jedes Marathonläufers oder Extremsportlers ist logistisch und finanziell enorm aufwendig, sollte jedoch zumindest diskutiert werden.

4.2.5 Bedeutung und klinische Auswirkung der Studie

Mit den hier beschriebenen Daten konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die prolongierte Erhöhung von kardialen Troponinen nach Marathon einem eher pathologischen Prozess zugrunde liegt. Die genannten Erkenntnisse legen in Zusammenschau mit anderen Studien nahe, dass (Marathon-)Läufer stärker von kardiovaskulären Ereignissen bedroht sind, als bisher angenommen (Breuckmann et al., 2009). Das detektierbare LGE ist möglicherweise die morphologische Folge einer lokalen kardiovaskulären Zirkulationsstörung. Diese kann ätiologisch für erhöhtes Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien sein. Hier läge dementsprechend eine Ursache für das erhöhte Risiko des plötzlichen Herztodes bei Sportlern begründet (Kim & Judd, 2003).

Klinische Auswirkungen könnten die hier beschriebenen Ergebnisse in Laborkontrollen von Sportlern nach Ausdauer-Belastungen wie Marathon finden: Prolongiert erhöhte kardiale Troponine sollten weitergehende Diagnostik zum Ausschluss von relevanten myokardialen Erkrankungen nach sich ziehen. Zu empfehlen sind hier dreitägige Folgeuntersuchungen in Form von Troponin T-Untersuchungen mit folgenden Grenzwerten:

nach 24 Stunden: $> 24 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$

nach 72 Stunden: $> 14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$

Beachtet werden sollte jedoch, dass diese Grenzen hauptsächlich für Marathonläufer gelten und die Höhe und der Verlauf von Troponin-Spiegeln im Blut abhängig von Aktivitäts-Intensität und –Dauer sowie dem Alter sind. Wie eingangs bereits beschrieben, hat speziell das Marathonlaufen aber eine besondere Relevanz, da sich Marathonlaufen stetig steigender Beliebtheit und Teilnehmerzahlen erfreut (Lamppa, 2016). Dementsprechend sind zunehmend auch nicht sportmedizinisch-tätige Ärzte von der Thematik betroffen.

4.3 Vor- und Nachteile der angewendeten Methoden und der Studie

4.3.1 Vorteile

Alle anderen bisher veröffentlichten Arbeiten untersuchten lediglich die Troponin-Werte direkt nach dem Marathon und führten ebenso wenig mehrere Kardio-MRT-Untersuchungen nacheinander durch (Hanssen et al., 2011; Mousavi et al., 2009; O'Hanlon et al., 2010; Trivax et al., 2010). Die hier beschriebene Studie grenzt sich dadurch ab, dass sie die Troponin-Kinetik und die LGE-Entwicklung in der Kardio-MRT über einen längeren Zeitraum verfolgt. Somit kann die Ursache für die beobachteten Zusammenhänge und ihre Persistenz über mehrere Monate in einer strukturellen Myozyten-Veränderung gesehen werden.

Die Enzy-MaGIC-Studie 2013 war die Folgestudie der sehr ähnlich aufgebauten Be-MaGIC-Studie 2009. Dementsprechend waren viele Abläufe strukturiert und bereits bekannt und erprobt.

Die Durchführung der Troponin-Studie wurde von radiologischer Seite durch die nuklearmedizinischen Oberärzte Dr. med. Christoph Rischpler und Dr. med. Fabien Hyafil begleitet. Dadurch war eine Klärung interdisziplinärer Fragestellungen im Bereich der Bildgebung stets möglich. Das MRT-Gerät (Siemens Biograph mMR PET-MR; Nutzung nur des 3-Tesla-MRT-Gerätes) gehörte zu den modernsten und hochwertigsten, der derzeit auf dem Markt vorhandenen.

4.3.2 Nachteile

Die Fallzahlkalkulation bezog auf das primäre Endpunktkriterium der Enzy-MaGIC-Studie. Grund für die eher geringe Probandenzahl in dieser Substudie ist zum einen der Vorrang der primären Endpunkt-Studie und zum zweiten die sehr hohen Kosten für Kardio-MRT-Untersuchungen (insgesamt ca. 2.000 € pro Untersuchung). Aus diesem Grund reichen die Aussagen, die mit den Ergebnissen dieser Studie getroffen werden können, nur für einen Überblick und können allenfalls richtungsweisend für wissenschaftlich belegbare Tendenzen und die Notwendigkeit weiterer Forschung sein. Dennoch ist zu sagen, dass die Anzahl der Probanden, die eine Kardio-MRT erhielten, eine ähnliche Größe wie in vergleichbaren Studien hatte (Hanssen et al., 2011; Mousavi et al., 2009; O'Hanlon et al., 2010; Trivax et al., 2010). Im Bezug auf die Troponin-Untersuchungen wurde hier mit 162 untersuchten Probanden vergleichend sogar die größte Fallzahl gestellt (Sedaghat-Hamedani et al., 2015). Durch diese hohe Zahl an Probanden war es möglich, eine sehr vergleichbare Kontroll-Gruppe zusammenzustellen. Dadurch konnten mögliche Confounder vermieden werden und die Zahl der benötigten Probanden, um Unterschiede zwischen den Gruppen herauszufinden, gering gehalten werden. Folglich hat die relativ kleine Probanden-Anzahl eine ausreichende Power, um relevante Unterschiede festzustellen. Daher waren weiterführende, invasivere Untersuchungen zu elektrophysiologischen und histologischen Myokard-Veränderungen nicht nötig. Hierzu sei ergänzend gesagt, dass diese Untersuchungen bei gesunden Läufern auch nicht zu rechtfertigen gewesen wären. Für ein signifikantes Ergebnis hätten jedoch mehr Probanden mit prolongiert erhöhtem Troponin ein LGE aufweisen müssen (s.o.).

Aufgrund der Sensibilität einiger gemessener Marker im Rahmen der Enzy-MaGIC-Studie (z.B. Cortisol, echokardiographisch ermittelte diastolische LV-Funktion), wurden keine weiblichen Probanden in die Studie eingeschlossen. Durch die zyklusabhängigen Hormonspiegel der Frau, wären einige der Labormarker maßgeblich beeinflusst worden. Folglich lassen sich die Aussagen dieser Studie nicht auf weibliche Probandinnen übertragen. Für die Troponin-Unterstudie wäre davon auszugehen, dass ein Ausschluss weiblicher Probanden nicht nötig gewesen wäre, da nicht bekannt ist, dass die Troponin-Werte zyklusabhängig schwanken. Ein Vorteil der Homogenität des Geschlechtes aller Probanden innerhalb der Studie ist jedoch, dass die Ergebnisse besser vergleichbar sind.

Der laborchemisch gemessene Kreatinin-Wert ist stark von der Muskeltätigkeit abhängig und gibt nach Marathon somit nur ein ungenaues Abbild der renalen Clearance. Wie Scherr et al. jedoch bereits schon 2009 zeigten, ist die Troponin-Erhöhung nicht abhängig von der Nierenfunktion (Scherr et al., 2011), sodass dies in der aktuellen Studie nicht erneut über eine Bestimmung von Cystatin C untersucht wurde. Aus diesem Grund erfolgte die Bestimmung der Nierenfunktion lediglich über das Kreatinin.

Das „Matching“ der Kontroll-Gruppe (TnT-) zur TnT+ Gruppe bezog sich hauptsächlich auf das Alter und die Marathon-Anzahl der Probanden. Diese erschienen am wichtigsten, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Troponin-Gruppen herzustellen. Da eventuell angenommen werden musste, dass eine hohe Zahl an gelaufenen Marathons oder Ultramarathons mit einer langfristigen strukturell-kardialen Schädigung einhergeht (was unsere These war), wurde sich für dieses Auswahlkriterium entschieden (Fortescue et al., 2007; Shave et al., 2007). Es ist dennoch anzunehmen, dass auch andere Merkmale einen Einfluss auf die Troponin-Freisetzung nach Marathon haben könnten. So wäre auch ein „Matching“ anhand von Körpergröße oder Risikofaktoren möglich gewesen. Es ist jedoch ebenfalls hervorzuheben, dass bereits ein „Matching“ bezogen auf Alter und Marathon-Anzahl bei der geringen Zahl zur Verfügung stehender Probanden schwierig war.

Im Rahmen der Studie wurden Kardio-MRT-Untersuchungen lediglich nach dem Marathon angefertigt. Somit ist es nicht möglich, Aussagen zum LGE-Vorkommen bei

unselektierten Marathonläufern zu machen. Ziel der Studie war jedoch auch nicht der Vergleich von LGE vor und nach Marathon. Vielmehr ging es um den Kardio-MRT-Vergleich zweier Kohorten, die anhand ihrer Troponin-Kinetik unterschieden wurden. Dadurch konnte eine sehr viel höhere LGE-Prävalenz in der TnT+ Gruppe beobachtet werden.

Wie oben bereits beschrieben (s. 3.2 Ablauf der Troponin-Untersuchungen), weist der zeitliche Abstand der ersten MRT-Untersuchungen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Probanden-Gruppen auf: Die TnT- Gruppe erhielt ihre erste Kardio-MRT-Untersuchung im Mittel nach etwa 38,7 Tagen, wohingegen es bei der TnT+ Gruppe nur etwa 7,1 Tage waren. Diese zeitliche Diskrepanz hatte möglicherweise Einfluss auf Ergebnisse, wie zum Beispiel den Nachweis eines LGE. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum mehr als doppelt so viele TnT+ Probanden in der ersten Kardio-MRT ein LGE aufwiesen, als die TnT- Probanden. Dagegen spricht jedoch, dass in der zweiten MRT ein sehr viel geringerer zeitlicher Unterschied vorlag und dennoch fünf der sechs Probanden mit erneut nachweisbarem LGE aus der TnT+ Gruppe stammten. Außerdem war das Ziel der Studie kein Vergleich der Kardio-MRT-Untersuchungen von vor und nach dem Marathon sondern von Langzeit-Veränderungen nach dem Marathon. Aus diesem Grund gab es prinzipiell keine zeitliche Abhängigkeit der Zeit zwischen Marathon und erster Kardio-MRT. Außerdem wurde ausgeschlossen, dass diese Zeit einen relevanten Bias darstellte.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Sportliche Aktivität wirkt sich nachgewiesenermaßen positiv auf den menschlichen Körper aus. Dennoch gibt es Hinweise, dass Belastungen ab einer gewissen Intensität dem Körper schaden. Welche Arten der Aktivität in welchem Umfang schädlich sind, ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand der derzeitigen Forschung. Volks-Marathonläufe erfreuen sich steigender Teilnehmerzahlen. Nach erheblichen physischen Belastungen, wie einem Marathon kann jedoch ein Anstieg kardialer Marker (z.B. kardiale Troponine) beobachtet werden. Diese Beobachtungen lassen sich auch bei gesund erscheinenden Sportlern machen. Der pathophysiologische Mechanismus der Erhöhung von cTnT nach Marathon ist immer noch nicht erklärt. Ob diese cTnT-Erhöhung eher einen physiologischen oder einen pathologischen Prozess darstellt, ist Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Besonders die prolongierte Erhöhung von cTnT ist noch unzureichend beleuchtet.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die hier beschriebene Studie die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen prolongiert erhöhtem cTnT nach Marathon und dem Auftreten von LGE (Late Gadolinium Enhancement) in einer Kardio-MRT-Untersuchung untersucht. Aufgrund einer Vorauswahl durch Bildung einer „TnT + Gruppe“ und einer „TnT – Gruppe“ wurde sich eine höhere LGE-Quote erhofft, was einen Anhaltspunkt für den Hinweis auf einen myokardialen Schaden gleichkäm.

Es wurden die cTnT-Werte von 162 gesunden männlichen Marathon-Läufern (Alter $42,1 \pm 10,9$ Jahre) vor (V1) sowie direkt (V3), 24 Stunden (V4) und 72 Stunden (V5) nach einem Marathon untersucht. Prolongiert erhöhtes cTnT wurde wie folgt definiert: $cTnT > 25 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V4) oder $> 14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (V5). Die Teilnehmer mit prolongiert erhöhtem cTnT (12 Probanden) wurden mit Probanden einer Kontrollgruppe (10 Probanden) verglichen. Die Kontrollgruppe war bezüglich Alter und bisher gelaufenen Langdistanz-Läufen ähnlich. Beide Gruppen erhielten in den Tagen nach Marathon eine erste Kardio-MRT-Untersuchung. Im Folgenden erhielten die Probanden, bei denen in der ersten Kardio-MRT ein LGE vorhanden war (9 Probanden) etwa drei Monate später ein zweites Mal eine Kardio-MRT-Untersuchung.

In der ROC-Analyse waren die cTnT-Werte bei V3 (direkt nach dem Rennen) nicht mit dem LGE assoziiert. (MR1: AUC = 0.671, p = 0.182; MR2: AUC = 0.474, p = 0.854). Allerdings war das LGE der ersten Kardio-MRT signifikant mit den cTnT-Werten bei V4 assoziiert (AUC = 0.769, p = 0.035). Außerdem war das LGE der zweiten Kardio-MRT signifikant mit den cTnT-Werten bei V5 assoziiert (AUC = 0.807, p = 0.030), obwohl hier kein Signifikanzlevel für die cTnT-Werte bei V4 erreicht wurde (AUC = 0.750, p = 0.077). Hinzu kommt, dass das LGE in beiden Kardio-MRT-Untersuchungen signifikant mit den cTnT-Werten bei V4 und V5 assoziiert war (MR1: AUC = 0.752, p = 0.049; MR2: AUC = 0.828, p = 0.020). Es ließen sich keine bedeutenden signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen eines prolongiert erhöhten cTnT mit kardialen Funktionsparametern oder Laborwerten nachweisen.

Prolongiert erhöhte cTnT-Werte nach einem Marathonlauf sind assoziiert mit dem Auftreten eines LGE bei einer Kardio-MRT-Untersuchung. Daher ist anzunehmen, dass die prolongiert erhöhten cTnT-Werte ein Zeichen für myokardialen Schaden sind. cTnT-Werte $\geq 24 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 24 Stunden nach Marathon sind in hohem Maße verdächtig für einen pathologischen Prozess zu stehen und bedürfen einer weiteren kardiologischen Abklärung.

6 Abstract

6.1 Abstract: Deutsch

Hintergrund: Erhöhtes kardiales Troponin (cTn) nach Marathon wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen. Gründe und Bedeutung dessen blieben bisher unklar und sind Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen.

Hypothese: Es wurde angenommen, dass verlängert erhöhte Troponinspiegel nach einem Marathon (TnT+) mit einem myokardialen Schaden und einem Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der kardialen MRT (CMR) vergesellschaftet sind.

Methoden: Die cTn-Werte von 162 gesunden männlichen Marathon-Läufern (Alter: 42.1 ± 10.9 Jahre) vor (V2) sowie direkt (V3), 24 Stunden (V4) und 72 Stunden (V5) nach einem Marathon wurden untersucht. TnT+ war definiert als: hoch-sensitives cTnT > 25 ng/L bei V4 oder > 14 ng/L bei V5. Die Teilnehmer mit prolongiert erhöhtem cTn (TnT+ Gruppe) wurde verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne prolongiert erhöhtes cTn (TnT- Gruppe). Die Kontrollgruppe wurde gebildet aus vergleichbaren Probanden in Bezug auf Alter und Anzahl der bisher gelaufenen Marathons. Beide Gruppen erhielten nach dem Marathon eine CMR und diejenigen Probanden mit LGE in der ersten CMR, erhielten eine zweite CMR etwa drei Monate nach dem Marathon.

Ergebnisse: Zwölf von 162 Läufern (7.4%, Alter 38.7 ± 10.4 Jahre) wiesen prolongiert erhöhte TnT-Werte auf und erhielten eine CMR-Untersuchung. Zusätzlich dienten zehn Patienten ohne prolongiert erhöhte TnT-Werte als Kontrollgruppe (TnT-). Bei sieben Probanden der TnT+ Gruppe (58,3%) und zwei der Kontrollgruppe (20%, $p = 0,099$) wurde ein myokardialer Schaden in der ersten CMR gesehen. Bei der zweiten CMR zeigte sich bei fünf Probanden der TnT+ Gruppe (41,7%) und bei einem Probanden der Kontrollgruppe (10%, $p = 0,162$) ein persistierendes LGE. In den ROC-Analysen waren die cTn-Werte direkt nach dem Marathon (V3) nicht assoziiert mit dem LGE (1. CMR: AUC = 0.671, $p = 0.182$, 2. CMR: AUC = 0.474, $p = 0.854$). Dennoch bestand ein signifikanter Zusammenhang des LGE der ersten CMR mit den cTn-Werten bei V4 (AUC = 0.769, $p = 0.035$) und des LGE der zweiten CMR mit den cTn-Werten bei V5 (AUC = 0.807, $p = 0.030$). Zudem waren die mittleren cTn-Werte bei V4 und V5 signifikant assoziiert mit dem Auftreten von LGE in beiden CMRs (1. CMR: AUC =

0.752, $p = 0.049$; 2. CMR: $AUC = 0.828$, $p = 0.020$). Es wurde durch eine Maximierung des Youden-Index ein optimierter Cut-Off-Wert errechnet. Dieser beträgt $23,5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (Sensitivität: 66,7 %, Spezifität: 84,6 %).

Diskussion: Nach Marathon sind prolongiert erhöhte cTnT-Werte assoziiert mit dem Auftreten eines LGE bei einer Kardio-MRT-Untersuchung. Es ist daher anzunehmen, dass die prolongiert erhöhten cTnT-Werte ein Zeichen für myokardialen Schaden sind. cTnT-Werte $\geq 24 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ sind in hohem Maße verdächtig für einen pathologischen Prozess zu stehen.

6.2 Abstract: Englisch

Background: The fact that cardiac troponin (cTn) has been detected as elevated after marathon is well described. However the causes and significance of this context are still discussed.

Hypothesis: We assumed that prolonged elevated cTn (TnT+) after marathon is associated with a myocardial damage. The myocardial damage is located with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging on late gadolinium enhancement (LGE).

Methods: 162 healthy male marathon runners (age: 42.1 ± 10.9 years) were examined before (V2), immediately (V3), 24 hours (V4), and 72 hours (V5) after a marathon race. TnT+ was specified as a high-sensitive cTnT $> 25 \text{ ng/L}$ at V4 or $> 14 \text{ ng/L}$ at V5. The TnT+ cohort was compared to a control group. The control group was matched regarding age and previous finished long-distance marathons. In the days post-race both groups were examined with CMR. Those with detectable LGE were examined with a second CMR approximately 3 month post race.

Results: Twelve out of 162 runners (7.4%, age 38.7 ± 10.4 years) had prolonged elevated cTn values (TnT+). They received a CMR examination. Ten patients without elevated cTn values built the control group (TnT-). We saw myocardial damage in seven probands of the TnT+ group (58,3%) and in two of the control group (20%, $p = 0,099$). In the second CMR we saw a persisting LGE in five probands of the TnT+ group (41,7%) and in one proband of the control group (10%, $p = 0,162$). In the ROC analyses the V3 cTn values (directly post race) were not associated with the LGE (1. CMR: $AUC = 0.671$, $p = 0.182$, 2. CMR: $AUC = 0.474$, $p = 0.854$). Therefore we could

measure a significantly association of the LGE in the first CMR with the cTn values at V4 (AUC = 0.769, p = 0.035) and the LGE in the second CMR with the cTn values at V5. Furthermore the mean cTn values at V4 and V5 were significantly associated with LGE in both CMR (1. CMR: AUC = 0.752, p = 0.049; 2. CMR: AUC = 0.828, p = 0.020). By maximizing the Youden-Index we calculated an optimal cut-point for a cTn value at 24 hours post-race: 23.5 ng/L (estimated sensitivity: 66.7 %, specificity: 84.6 %).

Conclusion: Post-marathon prolonged elevation of cTn is associated with LGE in CMR. This seems to be a sign for myocardial damage. High-sensitive cTnT values ≥ 24 ng·L⁻¹ are therefore suspicious to stand for myocardial damage on cardiac MRI.

7 Anlagen

7.1 Veröffentlichung des Papers

Die der Arbeit zugrundeliegende Studie ist aktuell in Form eines bereits eingereichten Papers unter Review. Die Ergebnisse wurden zudem auf dem American College of Sports Medicine-Kongress 2016 (ACSM) präsentiert und der zugehörige Abstract im *Medicine & Science in Sports & Exercise (MSSE)* veröffentlicht. Titel der Veröffentlichung: „Prolonged elevated cardiac troponin after marathon running is a sign of myocardial damage“. Autoren der Veröffentlichung: Johannes Scherr, Christoph Rischpler, Fabien Hyafil, Viola Grabs, Bernhard Haller, Silvia Schachoff, Tim Röper, Stephan G. Nekolla, Martin Halle, Markus Schwaiger (Scherr et al., 2016)

7.2 Doktoranden der EnzyMaGIC-Studie 2013

An der Planung und Ausführung der EnzyMaGIC-Studie im Jahr 2013 waren von Doktorandenseite folgende weitere Personen mit ihren jeweiligen Substudien beteiligt: Anna Kersten (Inflammationsparameter), Valeria Dahm (Follow-Up der Vorgänger-Studie aus dem Jahr 2009), Natalie Lindner (Muskel-Stoffwechsel-Beeinflussung), Nadine Lapp (Gerinnungs- und oxidative Parameter) und Tobias Peres (Herzrhythmus-Störungen).

8 Literaturverzeichnis

- Albano, A. J., Thompson, P. D., & Kapur, N. K. (2012). Acute coronary thrombosis in Boston marathon runners. *N Engl J Med*, *366*(2), 184-185. doi:10.1056/NEJMc1111015
- Andre, F., Steen, H., Matheis, P., Westkott, M., Breuninger, K., Sander, Y., Kammerer, R., Galuschky, C., Giannitsis, E., Korosoglou, G., Katus, H. A. and Buss, S. J. (2015). Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*, *17*, 25. doi:10.1186/s12968-015-0123-3
- Apple, F. S., Quist, H. E., Otto, A. P., Mathews, W. E., & Murakami, M. M. (2002). Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem*, *48*(7), 1097-1100.
- Atkinson, D. J., Burstein, D., & Edelman, R. R. (1990). First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology*, *174*(3 Pt 1), 757-762.
- B. Schulte, A. B., D. Beyer. (2005). *MRT des Herzens und der Gefäße* (Vol. 1): Springer-Verlag.
- Bakshi, T. K., Choo, M. K., Edwards, C. C., Scott, A. G., Hart, H. H., & Armstrong, G. P. (2002). Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J*, *32*(11), 520-525.
- Bassler, T. J. (1975). Letter: Life expectancy and marathon running. *Am J Cardiol*, *36*(3), 410-411.
- Breuckmann, F., Möhlenkamp, S., Nassenstein, K., Lehmann, N., Ladd, S., Schmermund, A., Sievers, B., Schlosser, T., Jöckel, K.-H., Heusch, G., Erbel, R. and Barkhausen, J. (2009). Myocardial Late Gadolinium Enhancement: Prevalence, Pattern, and Prognostic Relevance in Marathon Runners. *Radiology*, *251*(1), 50-57. doi:10.1148/radiol.2511081118
- Brown, J., Jenkins, C., & Marwick, T. H. (2009). Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, *157*(1), 102 e101-105. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.032
- Buss, S. J., Breuninger, K., Lehrke, S., Voss, A., Galuschky, C., Lossnitzer, D., Andre, F., Ehlermann, P., Franke, J., Taeger, T., Frankenstein, L., Steen, H., Meder, B., Giannitsis, E., Katus, H. A. and Korosoglou, G. (2015). Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *16*(3), 307-315. doi:10.1093/ehjci/jeu181
- Chen, Y., Serfass, R. C., Mackey-Bojack, S. M., Kelly, K. L., Titus, J. L., & Apple, F. S. (2000). Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol*, *88*(5), 1749-1755.

- Collinson, P. O., Hadcocks, L., Foo, Y., Rosalki, S. B., Stubbs, P. J., Morgan, S. H., & O'Donnell, J. (1998). Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann Clin Biochem*, 35 (Pt 3), 380-386.
- Dill, D. B., & Costill, D. L. (1974). Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*, 37(2), 247-248.
- Dong, S. J., Hees, P. S., Huang, W. M., Buffer, S. A., Jr., Weiss, J. L., & Shapiro, E. P. (1999). Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. *Am J Physiol*, 277(3 Pt 2), H1053-1060.
- Dörner, K. (2009). *Klinische Chemie und Hämatologie* (Vol. 7): Georg Thieme Verlag.
- Drury, C. T., Bredin, S. S., Phillips, A. A., & Warburton, D. E. (2012). Left ventricular twisting mechanics and exercise in healthy individuals: a systematic review. *Open Access J Sports Med*, 3, 89-106. doi:10.2147/OAJSM.S32851
- Eijsvogels, T. M., Hoogerwerf, M. D., Maessen, M. F., Seeger, J. P., George, K. P., Hopman, M. T., & Thijssen, D. H. (2015). Predictors of cardiac troponin release after a marathon. *J Sci Med Sport*, 18(1), 88-92. doi:10.1016/j.jsams.2013.12.002
- Epstein, F. H. (2007). MRI of left ventricular function. *J Nucl Cardiol*, 14(5), 729-744. doi:10.1016/j.nuclcard.2007.07.006
- Esch, B. T., & Warburton, D. E. (2009). Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985), 106(2), 362-369. doi:10.1152/jappphysiol.00144.2008
- Fortescue, E. B., Shin, A. Y., Greenes, D. S., Mannix, R. C., Agarwal, S., Feldman, B. J., Shah, M. I., Rifai, N., Landzberg, M. J., Newburger, J. W. and Almond, C. S. (2007). Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med*, 49(2), 137-143, 143 e131. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.09.024
- Gotte, M. J., van Rossum, A. C., Twisk, J. W. R., Kuijer, J. P. A., Marcus, J. T., & Visser, C. A. (2001). Quantification of regional contractile function after infarction: strain analysis superior to wall thickening analysis in discriminating infarct from remote myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 37(3), 808-817.
- Greenwood, J. P., Maredia, N., Younger, J. F., Brown, J. M., Nixon, J., Everett, C. C., Bijsterveld, P., Ridgway, J. P., Radjenovic, A., Dickinson, C. J., Ball, S. G. and Plein, S. (2012). Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*, 379(9814), 453-460. doi:10.1016/S0140-6736(11)61335-4
- Hansen, D. E., Daughters, G. T., 2nd, Alderman, E. L., Ingels, N. B., Stinson, E. B., & Miller, D. C. (1991). Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans. *Circulation*, 83(4), 1315-1326.
- Hanssen, H., Keithahn, A., Hertel, G., Drexel, V., Stern, H., Schuster, T., Lorang, D., Beer, A. J., Schmidt-Trucksass, A., Nickel, T., Weis, M., Botnar, R., Schwaiger, M. and Halle, M. (2011). Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running. *Clin Sci (Lond)*, 120(4), 143-152. doi:10.1042/CS20100206

- Herzog, B., Greenwood, J., & Plein, S. (2014). Kardiale Magnetresonanztomographie. Retrieved from https://leitlinien.dgk.org/files/PL_DGK_kardiale_MR_innen_2_Auflage_korr.pdf
- Hessel, M. H., Atsma, D. E., van der Valk, E. J., Bax, W. H., Schalij, M. J., & van der Laarse, A. (2008). Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*, *455*(6), 979-986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
- Hickman, P. E., Potter, J. M., Aroney, C., Koerbin, G., Southcott, E., Wu, A. H., & Roberts, M. S. (2010). Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, *411*(5-6), 318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
- Holman, E. R., van Jonbergen, H. P., van Dijkman, P. R., van der Laarse, A., de Roos, A., & van der Wall, E. E. (1993). Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size. *Am J Cardiol*, *71*(12), 1036-1040.
- Hor, K. N., Gottliebson, W. M., Carson, C., Wash, E., Cnota, J., Fleck, R., Wansapura, J., Klimeczek, P., Al-Khalidi, H. R., Chung, E. S., Benson, D. W. and Mazur, W. (2010). Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, *3*(2), 144-151. doi:10.1016/j.jcmg.2009.11.006
- Hubble, K. M., Fatovich, D. M., Grasko, J. M., & Vasikaran, S. D. (2009). Cardiac troponin increases among marathon runners in the Perth Marathon: the Troponin in Marathons (TRIM) study. *Med J Aust*, *190*(2), 91-93.
- Irving, R. A., Noakes, T. D., Raine, R. I., & Van Zyl Smit, R. (1990). Transient oliguria with renal tubular dysfunction after a 90 km running race. *Med Sci Sports Exerc*, *22*(6), 756-761.
- Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W., & Kuebler, W. (1991). Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, *67*(16), 1360-1367.
- Kim, R. J., & Judd, R. M. (2003). Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: in vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? *J Am Coll Cardiol*, *41*(9), 1568-1572.
- Knechtle, B., Wirth, A., Knechtle, P., & Rosemann, T. (2010). Training volume and personal best time in marathon, not anthropometric parameters, are associated with performance in male 100-km ultrarunners. *J Strength Cond Res*, *24*(3), 604-609. doi:10.1519/JSC.0b013e3181c7b406
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., Ohashi, Y., Yamada, N. and Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, *301*(19), 2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681
- Koller, A., & Schobersberger, W. (2009). Cytosolic release of cardiac troponin after marathon running. *Am J Cardiol*, *104*(5), 742-743. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.001

- Koller, A., Sumann, G., Griesmacher, A., Falkensammer, G., Klingler, A., Fliri, G., Greie, S. and Schobersberger, W. (2008) 'Cardiac troponins after a downhill marathon', *Int J Cardiol*, 129(3), pp. 449-52.. Cardiac troponins after a downhill marathon. *Int J Cardiol*, 129(3), 449-452. doi:10.1016/j.ijcard.2007.06.075
- Kratz, A., Lewandrowski, K. B., Siegel, A. J., Chun, K. Y., Flood, J. G., Van Cott, E. M., & Lee-Lewandrowski, E. (2002). Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *Am J Clin Pathol*, 118(6), 856-863. doi:10.1309/14TY-2TDJ-1X0Y-1V6V
- Kumar, A., Thota, V., Dee, L., Olson, J., Uretz, E., & Parrillo, J. E. (1996). Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*, 183(3), 949-958.
- La Gerche, A., Boyle, A., Wilson, A. M., & Prior, D. L. (2004). No evidence of sustained myocardial injury following an Ironman distance triathlon. *Int J Sports Med*, 25(1), 45-49. doi:10.1055/s-2003-45236
- La Gerche, A., Burns, A. T., Mooney, D. J., Inder, W. J., Taylor, A. J., Bogaert, J., Macisaac, A. I., Heidbuchel, H. and Prior, D. L. (2012). Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*, 33(8), 998-1006. doi:10.1093/eurheartj/ehr397
- Lamppa, R. (2016). Running USA's Annual Marathon Report. Retrieved from <http://www.runningusa.org/marathon-report-2016>
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working, G. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 380(9838), 219-229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9
- Lippi, G., Schena, F., Salvagno, G. L., Montagnana, M., Gelati, M., Tarperi, C., Banfi, G. and Guidi, G. C. (2008). Influence of a half-marathon run on NT-proBNP and troponin T. *Clin Lab*, 54(7-8), 251-254.
- Marwick, T. H. (2004). Should we be evaluating the ventricle or the myocardium? Advances in tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*, 17(2), 168-172. doi:10.1016/j.echo.2003.10.021
- Mewton, N., Croisille, P., Revel, D., Weber, O., Higgins, C. B., & Saeed, M. (2008). Left ventricular postmyocardial infarction remodeling studied by combining MR-tagging with delayed MR contrast enhancement. *Invest Radiol*, 43(4), 219-228. doi:10.1097/RLI.0b013e318161613e
- Middleton, N., Shave, R., George, K., Whyte, G., Hart, E., & Atkinson, G. (2006). Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 38(4), 681-687. doi:10.1249/01.mss.0000210203.10200.12
- Mingels, A., Jacobs, L., Michielsen, E., Swaanenburg, J., Wodzig, W., & van Dieijen-Visser, M. (2009). Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*, 55(1), 101-108. doi:10.1373/clinchem.2008.106427
- Mohlenkamp, S., Leineweber, K., Lehmann, N., Braun, S., Roggenbuck, U., Perrey, M., Broecker-Preuss, M., Budde, T., Halle, M., Mann, K., Jockel,

- K. H., Erbel, R. and Heusch, G. (2014). Coronary atherosclerosis burden, but not transient troponin elevation, predicts long-term outcome in recreational marathon runners. *Basic Res Cardiol*, 109(1), 391. doi:10.1007/s00395-013-0391-8
- Mohlenkamp, S., Schmermund, A., Kroger, K., Kerkhoff, G., Brocker-Preuss, M., Adams, V., Hensel, M., Kiefer, D., Lehmann, N., Moebus, S., Leineweber, K., Elsenbruch, S., Barkhausen, J., Halle, M., Hambrecht, R., Siegrist, J., Mann, K., Budde, T., Jockel, K. H. and Erbel, R. (2006). Coronary atherosclerosis and cardiovascular risk in masters male marathon runners. Rationale and design of the "marathon study". *Herz*, 31(6), 575-585. doi:10.1007/s00059-006-2879-6
- Mousavi, N., Czarnecki, A., Kumar, K., Fallah-Rad, N., Lytwyn, M., Han, S. Y., Francis, A., Walker, J. R., Kirkpatrick, I. D., Neilan, T. G., Sharma, S. and Jassal, D. S. (2009). Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. *Am J Cardiol*, 103(10), 1467-1472. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.294
- Myers, J., Kaykha, A., George, S., Abella, J., Zaheer, N., Lear, S., Yamazaki, T. and Froelicher, V. (2004). Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*, 117(12), 912-918. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.047
- 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. and Wood, M. J. (2006). Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*, 114(22), 2325-2333. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647461
- Neumayr, G., Pfister, R., Mitterbauer, G., Maurer, A., Gaenzer, H., Sturm, W., & Hoertnagl, H. (2002). Effect of the "Race Across The Alps" in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T. *Am J Cardiol*, 89(4), 484-486.
- Nieman, D. C. (1997). Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. *J Athl Train*, 32(4), 344-349.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Smith, L. L., Utter, A. C., Vinci, D. M., Davis, J. M., Kaminsky, D. E. and Shute, M. (2001). Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol*, 91(1), 109-114.
- O'Hanlon, R., Wilson, M., Wage, R., Smith, G., Alpendurada, F. D., Wong, J., Dahl, A., Oxborough, D., Godfrey, R., Sharma, S., Roughton, M., George, K., Pennell, D. J., Whyte, G. and Prasad, S. K. (2010). Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12, 38. doi:10.1186/1532-429X-12-38
- Ostrowski, K., Schjerling, P., & Pedersen, B. K. (2000). Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol*, 83(6), 512-515. doi:10.1007/s004210000312
- Oxborough, D., Birch, K., Shave, R., & George, K. (2010). "Exercise-induced cardiac fatigue"--a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography*, 27(9), 1130-1140. doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01251.x
- Park, C. H., Kim, K. B., Han, J., Ji, J. G., & Kwak, Y. S. (2014). Cardiac Damage Biomarkers Following a Triathlon in Elite and Non-elite Triathletes.

- Korean J Physiol Pharmacol*, 18(5), 419-423.
doi:10.4196/kjpp.2014.18.5.419
- Pirat, B., Khoury, D. S., Hartley, C. J., Tiller, L., Rao, L., Schulz, D. G., Nagueh, S. F. and Zoghbi, W. A. (2008). A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 51(6), 651-659. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.029
- Potter, R., Ellard, D., Rees, K., & Thorogood, M. (2011). A systematic review of the effects of physical activity on physical functioning, quality of life and depression in older people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26(10), 1000-1011. doi:10.1002/gps.2641
- Scharhag, J., Herrmann, M., Urhausen, A., Haschke, M., Herrmann, W., & Kindermann, W. (2005). Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J*, 150(6), 1128-1134. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.051
- Scharhag, J., Meyer, T., Auracher, M., Muller, M., Herrmann, M., Gabriel, H., Herrmann, W. and Kindermann, W. (2008). Exercise-induced increases in NT-proBNP are not related to the exercise-induced immune response. *Br J Sports Med*, 42(5), 383-385. doi:10.1136/bjism.2007.039529
- Scherr, J., Braun, S., Schuster, T., Hartmann, C., Moehlenkamp, S., Wolfarth, B., Pressler, A. and Halle, M. (2011). 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*, 43(10), 1819-1827. doi:10.1249/MSS.0b013e31821b12eb
- Scherr, J., Hyafil, F., Grabs, V., Haller, B., Braun, S., Roeper, T., Schwaiger, M. and Halle, M. (2016). Prolonged Elevated Cardiac Troponin After Marathon Running Is A Sign For Myocardial Damage: 2307 June 2, 5: 00 PM - 5: 15 PM. *Med Sci Sports Exerc*, 48(5 Suppl 1), 643. doi:10.1249/01.mss.0000486928.36563.e4
- Sedaghat-Hamedani, F., Kayvanpour, E., Frankenstein, L., Mereles, D., Amr, A., Buss, S., Keller, A., Giannitsis, E., Jensen, K., Katus, H. A. and Meder, B. (2015). Biomarker Changes after Strenuous Exercise Can Mimic Pulmonary Embolism and Cardiac Injury-A Metaanalysis of 45 Studies. *Clin Chem*. doi:10.1373/clinchem.2015.240796
- Shave, R., Baggish, A., George, K., Wood, M., Scharhag, J., Whyte, G., Gaze, D. and Thompson, P. D. (2010). Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*, 56(3), 169-176. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.037
- Shave, R., George, K., Whyte, G., Hart, E., & Middleton, N. (2008). Postexercise changes in left ventricular function: the evidence so far. *Med Sci Sports Exerc*, 40(8), 1393-1399. doi:10.1249/MSS.0b013e318172cf36
- Shave, R., George, K. P., Atkinson, G., Hart, E., Middleton, N., Whyte, G., Gaze, D. and Collinson, P. O. (2007). Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 39(12), 2099-2106. doi:10.1249/mss.0b013e318153ff78
- Shave, R., & Oxborough, D. (2012). Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays. *Prog Cardiovasc Dis*, 54(5), 407-415. doi:10.1016/j.pcad.2012.01.007

- Tamura, N., Ogawa, Y., Chusho, H., Nakamura, K., Nakao, K., Suda, M., Kasahara, M., Hashimoto, R., Katsuura, G., Mukoyama, M., Itoh, H., Saito, Y., Tanaka, I., Otani, H. and Katsuki, M. (2000). Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(8), 4239-4244. doi:10.1073/pnas.070371497
- Thompson, P. D. (2007). Cardiovascular adaptations to marathon running : the marathoner's heart. *Sports Med*, 37(4-5), 444-447.
- Tolkin, L., Goldstein, B., & Rott, D. (2009). Elevation of cardiac troponin T after running is not limited to marathon runners. *Cardiology*, 112(3), 188-190. doi:10.1159/000149153
- Trivax, J. E., Franklin, B. A., Goldstein, J. A., Chinnaiyan, K. M., Gallagher, M. J., deJong, A. T., Colar, J. M., Haines, D. E. and McCullough, P. A. (2010). Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol*, 108(5), 1148-1153. doi:10.1152/jappphysiol.01151.2009
- Twerenbold, R., & Müller, C. (2014). Optimierter Grenzwert des hochsensitiven kardialen Troponins T zur Frühdiagnose des akuten Myokardinfarktes bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Website der Deutsche Kardiologische Gesellschaft (DKG)*.
- Urhausen, A., Scharhag, J., Herrmann, M., & Kindermann, W. (2004). Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events. *Am J Cardiol*, 94(5), 696-698. doi:10.1016/j.amjcard.2004.05.050
- Webner, D., DuPrey, K. M., Drezner, J. A., Cronholm, P., & Roberts, W. O. (2012). Sudden cardiac arrest and death in United States marathons. *Med Sci Sports Exerc*, 44(10), 1843-1845. doi:10.1249/MSS.0b013e318258b59a
- Zilinski, J. L., Contursi, M. E., Isaacs, S. K., Deluca, J. R., Lewis, G. D., Weiner, R. B., Hutter, A. M., Jr., d'Hemecourt, P. A., Troyanos, C., Dyer, K. S. and Baggish, A. L. (2015). Myocardial adaptations to recreational marathon training among middle-aged men. *Circ Cardiovasc Imaging*, 8(2), e002487. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002487
- Zorzi, A., Perazzolo Marra, M., Rigato, I., De Lazzari, M., Susana, A., Niero, A., Pilichou, K., Migliore, F., Rizzo, S., Giorgi, B., De Conti, G., Sarto, P., Serratos, L., Patrizi, G., De Maria, E., Pelliccia, A., Basso, C., Schiavon, M., Baucé, B., Iliceto, S., Thiene, G. and Corrado, D. (2016). Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9(7). doi:10.1161/CIRCEP.116.004229

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Theorien zur Troponin T-Erhöhung nach Marathon (Überblick)	11
Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Enzy-MaGIC-Studie 2013	19
Abbildung 3: Untersuchungs-Ablauf der Enzy-MaGIC-Studie 2013	22
Abbildung 4: Ablauf der Gesamtstudie	24
Abbildung 5: Schematische Darstellung und Zuordnung des Troponinkomplexes	25
Abbildung 6: Relativer zeitlicher Verlauf von Anstieg und Abfall der 3 Myokardinfarkt-Marker: Myoglobin, CK-MB(-Masse) und Troponin	26
Abbildung 7: Baseline-Charakteristika	37
Abbildung 8: Ablauf und Ergebnisse der Troponin- und Kardio-MRT- Untersuchungen im Rahmen der Troponin-Studie.	39
Abbildung 9: Ergebnisse der Troponin- und Kardio-MRT-Untersuchungen	41
Abbildung 10: LGE-Verteilung und -Lokalisation	42
Abbildung 11: Beispielbilder von Probanden mit auffälligen Befunden	43
Abbildung 12: Überblick statistische Auswertung Herzfunktionsparameter	45
Abbildung 13: Troponin-Anstieg und –Verlauf (Gesamt)	46
Abbildung 14: Troponin-Anstieg und –Verlauf (TnT+)	46
Abbildung 15: Troponin-Anstieg und –Verlauf (TnT-)	47
Abbildung 16: Vergleich der Gruppen (TnT+ und TnT-) hinsichtlich der Troponin-Werte	47
Abbildung 17: Vergleich weiterer Laborwerte	49
Abbildung 18: Überblick statistische Auswertung Anthropometrie (Median, p- Wert)	50
Abbildung 19: Vergleich von LGE und cTNT	52
Abbildung 20: Vergleich von LGE mit weiteren Ergebnissen	52
Abbildung 21: Bilder der Koronarangiographie des auffälligen Probanden	53
Abbildung 22: Relevante Untersuchungsergebnisse des auffälligen Probanden (Fallbeschreibung)	54
Abbildung 23: LGE-Prävalenzen verschiedener Studien (nach Zorzi et al., 2016)	62

10 Danksagung

Ich möchte mich bei den Personen bedanken, die mich beim Gelingen meiner Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Halle danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar anfertigen zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Johannes Scherr. Ohne die mühevollen und kompetente Betreuung vor, während und nach der Studie sowie für die sorgfältige Durchsicht der geschriebenen Arbeit hätte diese nicht entstehen können. Auch Frau Dr. med. Viola Grabs und Herrn Dr. med. Fabien Hyafil möchte ich für Ihre Betreuung während der Durchführung der Studie danken.

Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Team der Klinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar sowie allen weiteren Doktoranden für die Zusammenarbeit beim Projekt. Auch unseren Probanden, den Läufern des München Marathon 2013, möchte ich ein Dankeschön aussprechen. Ohne ihren Fleiß hätten wir diese Arbeit nicht durchführen können.

Und zum Schluss danke ich meiner Familie, die mir all das ermöglicht hat: Für eure ermunternden und motivierenden Worte, euer Vertrauen in mich und eure großzügige Hilfe bin ich euch für immer dankbar.