



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

ZENTRUM FÜR PRÄVENTION UND SPORTMEDIZIN DES
KLINIKUMS RECHTS DER ISAR

Langzeit-Follow-up von Marathonläufern im Hinblick auf das vaskuläre System

Valeria Katharina Dahm

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

Grades eines

Doktor der Medizin

genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle

2. Prof. Dr. Heribert Schunkert

Die Dissertation wurde am 09.09.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

Danksagung

Zuallererst danke ich Prof. Dr. med. Halle und Dr. med. Scherr für die Überlassung und Betreuung des spannenden Themas. Bei allen aufkommenden Fragen haben sie mir stets weitergeholfen.

Ebenso möchte ich dem gesamten Team des Zentrums für Prävention und Sportmedizin sowie den Mitarbeitern des IMedIS für Ihre Mühe und Hilfe danken. Ein besonderer Dank gilt außerdem den fleißigen Läufern der Be-MaGIC-Studie und der Enzy-MagIC-Studie.

Zu guter Letzt danke ich ganz besonders meinen Eltern, meinem Bruder und dem Rest meiner Familie für ihre stets offenen Ohren und den menschlichen Halt und meinem Helden für seine unermüdliche Motivierung und Unterstützung.

„Think like a bumblebee,
train like a racehorse“

Joe Friel

Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, den Einfluss von wiederholter Teilnahme an stark belastenden Events wie beispielsweise Halbmarathon, Marathon und Ultramarathon auf das vaskuläre System zu untersuchen. Hierfür wurden 38 Probanden, die sowohl an der Beer, Marathon, Genetics, Inflammation and the Cardiovascular system study (Be-MaGIC-Studie) als auch an der Enzyme, Marathonrunning, Inflammation and Coagulation study (Enzy-MagIC-Studie) 2009 und 2013 teilnahmen, rekrutiert. In beiden Studien wurden nach einer ausführlichen Anamnese, Erhebung der Anthropometrie, des Labors und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (V_{O_2max}) die Arterio to Venule Ratio (AVR) und die Intima Media Thickness (IMT) bestimmt. Die Messung der AVR erfolgte mittels Funduskopie durch den Retinal Vessel Analyzer der Firma IMEDOS und Auswertung durch das Programm Vesselmap/Visualis der Firma IMEDOS. Die IMT wurde durch eine Duplexsonographie der Arteria carotis communis (ACC) erfasst. Hierfür wurde mit Hilfe eines Ultraschallgerätes IE33 und eines 11-MHz-linear-Schallkopfes der Firma Philips Healthcare und der integrierten Software von Philips QLAB® in einem Messbereich von 2 cm ungefähr 1 cm bis 2 cm proximal des Bulbus carotis die IMT bestimmt. Zusätzlich füllten die Probanden einen Fragebogen jeweils einzeln für die vier Jahre zwischen den zwei Studien aus. Dieser beinhaltete die Laufleistung in Kilometern pro Jahr und die Anzahl absolvierter Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons. Die Berechnungen ließen keine signifikante Korrelation zwischen der Laufleistung oder den absolvierten Läufen und den Differenzen der AVR beziehungsweise der IMT zwischen 2009 und 2013 erken-

nen. Studien deuten mittlerweile daraufhin, dass sich das Ausmaß des Einflusses von körperlicher Anstrengung auf das kardiovaskuläre System zwischen Individuen stark unterscheidet (Hecksteden et al., 2015) (Mann und Lambert, 2014) (Bouchard et al., 2011) (Davidsen et al., 2011). Dies könnte auch die große Spannweite der gemessenen Werte der AVR erklären. Einen Einfluss der vaskulären Beanspruchung durch langjährigen Extremsport auf die IMT der ACC wurde auch in anderen Studien nicht nachgewiesen (Popovic et al., 2010) (Moreau et al., 2002). Die vorliegende Studie zeigte weder einen positiven noch negativen Einfluss von akuter wiederholter Extrembelastung wie Halbmarathon, Marathon oder Ultramarathon oder das Training von Marathonläufern auf die AVR oder die IMT. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um die Folgen von Extrembelastungen auf das vaskuläre System sowohl von Profi- als auch Amateursportlern zu untersuchen, die Einflüsse zusätzlicher Faktoren wie beispielsweise Ernährung im Sinne weiterer Variablen zu beleuchten und den Ansatz von Sport als personalisierte Medizin durch individuelle Wirkweisen und Empfehlungen zu definieren.

Abstract

The aim of this study was to investigate the impact of repetitive participation in high-impact events like half-marathon, marathon or ultra-marathon on the vascular system. For this purpose 38 study subjects who participated in the Be-MaGIC-Studie as well as in the Enzy-MagIC-Studie 2009 and 2013 were recruited. In both studies AVR and IMT were measured after the medical history, the anthropometry, blood exams and the V_{O_2max} were taken. The AVR was measured by means of funduscopy using the Retinal Vessel Analyzer from IMEDOS and the analysis was done using the program Vesselmap/Visualis from IMEDOS. The IMT was measured by ultrasound of the ACC using an 11 MHz linear transducer from Philips Healthcare and the integrated software from Philips QLAB® within a length of 2 cm around 1 cm to 2 cm proximal of the Bulbus carotis. Additionally, the subjects completed a questionnaire for every single of the four years between the both studies. The questionnaire comprised questions on the running performance in kilometers per year and the number of finished half-marathons, marathons and ultra-marathons. A significant correlation could not be demonstrated between the running performance or the finished races and the differences of AVR or rather IMT. Recent studies show that the magnitude of influence from physical exercise on the cardiovascular system between individuals strongly differs (Hecksteden et al., 2015) (Mann und Lambert, 2014) (Bouchard et al., 2011) (Davidsen et al., 2011). This might also explain the span of alterations in the measured values of AVR. An influence of long-term ultra endurance sports on vascular strain in terms of IMT of the ACC could not be demonstrated in other studies

(Popovic et al., 2010) (Moreau et al., 2002). This study shows neither positive nor negative impact through repetitive acute extreme physical stress like half-marathon, marathon or ultra-marathon or the training performance of marathon runners on the AVR or the IMT. Further studies have to be undertaken to investigate the impact of extreme physical stress on the vascular system as well in professional athletes as well in amateur athletes, the impact of additional factors for example nutrition according to further parameters and the individual mode of action and recommendations for sports in terms of personalized healthcare.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	v
1 Einleitung	1
2 Stand der Forschung	3
2.1 Effekte von Sport auf das vaskuläre System	3
2.1.1 Effekte von moderatem Training auf das vaskuläre System . .	4
2.1.2 Effekte von Extremlastung auf das vaskuläre System	4
2.2 Arteriole to Venule Ratio (AVR)	8
2.2.1 AVR und Alter	9
2.2.2 AVR und Hypertension	9
2.2.3 AVR und Atherosklerose	10
2.2.4 AVR und Endothelfunktion	10
2.2.5 AVR und das Risiko kardiovaskulärer Mortalität	12
2.3 Intima media thickness (IMT) der Arteria carotis interna	13
2.3.1 IMT und Alter	14
2.3.2 IMT und Hypertension	15
2.3.3 IMT und Atherosklerose	15
2.3.4 IMT und Endothelfunktion	17
2.3.5 IMT und das Risiko kardiovaskulärer Mortalität	18
2.4 Sport und AVR	18
2.5 Sport und IMT	19

2.6	Zielsetzung der Arbeit	20
3	Material und Methoden	21
3.1	Studiendesign	21
3.1.1	Be-MaGIC-Studie 2009	21
3.1.2	Enzy-MagIC-Studie 2013	22
3.2	Stichprobe	22
3.3	Datenerhebung	24
3.3.1	Anamnese	24
3.3.2	Erhebung anthropometrischer Daten	24
3.3.3	Blutdruckmessung	25
3.3.4	Elektrokardiographie (EKG)	26
3.3.5	Blutuntersuchungen	26
3.3.6	Spiroergometrie	28
3.3.7	Duplexsonographie der Arteria carotis communis	29
3.3.8	Analyse der Retinalgefäße	31
3.3.9	Messungen während des Marathons	33
3.3.10	Fragebogen zur Laufhistorie	33
3.4	Statistische Methoden	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe	35
4.1.1	Analyse auf Normalverteilung	35
4.1.2	Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2009	36
4.1.3	Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2013	36
4.1.4	Deskriptive Analyse der Daten aus den Blutuntersuchungen 2009	38
4.1.5	Deskriptive Analyse der Daten aus den Blutuntersuchungen und der Spiroergometrie 2013	39
4.1.6	Deskriptive Analyse der Funduskopie der Retinalgefäße 2009	40

Inhaltsverzeichnis

4.1.7	Deskriptive Analyse der Funduskopie der Retinalgefäße 2013	41
4.1.8	Deskriptive Analyse der Duplexsonographie der Arteria carotis communis 2009	42
4.1.9	Deskriptive Analyse der Duplexsonographie der Arterie carotis communis 2013	42
4.1.10	Deskriptive Analyse der Daten aus der Trainingshistorie	43
4.2	Assoziationsanalysen der AVR der Studienpopulation	44
4.3	Assoziationsanalysen der IMT der Studienpopulation	44
5	Diskussion	46
5.1	Analyse der AVR bei Marathonläufern	47
5.2	Analyse der IMT der ACC bei Marathonläufern	52
6	Limitationen	57
7	Ausblick	59
	Abbildungsverzeichnis	61
	Tabellenverzeichnis	62
	Literatur	64
	Publikationen und Studien	87

Abkürzungsverzeichnis

ACC Arteria carotis communis	v
ACSM American College of Sports Medicine	3
ADP Adenosindiphosphat.....	26
AHA American Heart Association	3
AIx Augmentationsindex	6
ARIC Atherosclerosis Risk in Communities Study	9
ATP Adenosintriphosphat.....	19
<i>avD_{O₂max}</i> maximale arterio-venöse Sauerstoffdifferenz	28
AVR Arterio to Venule Ratio	v

Inhaltsverzeichnis

BASES British Association of Sport and Exercise Science	3
BDES The Beaver Dam Eye Study	8
Be-MaGIC-Studie Beer, Marathon, Genetics, Inflammation and the Cardiovascular system study	v
BMES The Blue Mountains Eye Study	8
BMI Body Mass Index	25
CHOD Cholesterinoxidase	26
CRAE Central Retinal Artery Equivalent	5
CRVE Central Retinal Vein Equivalent	5
CNP C-natriuretisches Peptid	10
EDHF Endothel-derived hyperpolarisation factor	10
EKG Elektrokardiographie	x

Inhaltsverzeichnis

eNOS endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase.....	11
Enzy-MagIC-Studie Enzyme, Marathonrunning, Inflammation and Coagulation study.....	v
H₂O₂ Wasserstoffperoxid	27
HDL High Density Lipoprotein.....	27
HMV_{max} maximales Herzminutenvolumen	
IMT Intima Media Thickness	v
LDL Low Density Lipoprotein.....	15
MACE Major adverse cardiac event.....	18
MESA Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	10
microRNA micro Ribonucleic Acid	51
mRNA messenger Ribonucleic Acid	19

Inhaltsverzeichnis

NADP Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat	
NADPH Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat	11
NO Stickstoffmonoxid	10
NOS Stickstoffmonoxid-Synthase	19
PAP 4-(p-Benzochinon-monoimino)-phenazon	27
PARC-Study The 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' Study	14
PROG-IMT Collaborative Project Progression to Predict Cardiovascular Events in the General Population Collaborative Project	14
PWV Pulswellengeschwindigkeit	6
SCES Sydney Childhood Eye Study	9
VLDL Very Low Density Lipoprotein	55
V_{O_2max} Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung	v

1 Einleitung

Trotz der extremen Belastung erfreuen sich der Halbmarathon-, Marathon- und Ultramarathon-Lauf immer größerer Beliebtheit (J. J. Andersen, 2019). Aktuelle Zahlen der Ergebnisarchive belegen, dass sowohl die Teilnehmerzahl als auch die Altersspanne tendenziell steigen. In mehreren Ländern, darunter auch Deutschland, wurden „100 Marathon Clubs“ gegründet, für deren Aufnahme Vollmitglieder mindestens 100 Marathonläufe absolviert haben müssen. Die Grenzen der eigenen Leistungsfähigkeit werden insbesondere beim Ultramarathon ausgelotet und für die wenigsten Teilnehmer ist der erste Lauf der einzige. Gleichzeitig warnen Studien vor den Akutbelastungen derartiger Anstrengung insbesondere bei ungenügendem Training oder gesundheitlichen Vorbelastungen wie beispielsweise angeborenen Herzfehlern, die bei einer vorhergehenden sportmedizinischen Untersuchung entdeckt hätten werden können (Maron et al., 1980) (Neilan et al., 2006). Interessanterweise ließ sich jedoch eine geringere Mortalität von Läufern im Gegensatz zu Nicht-Läufern nachweisen, was insbesondere die Frage nach dem Effekt von langjähriger und wiederholter Teilnahme an Ausdauerläufen und des Trainings aufwirft (Schnohr et al. 2013). Deswegen werden in dieser Arbeit zunächst die Effekte von moderatem Sport und Extremsport auf das vaskuläre System genauer beleuchtet. Der darauf folgende Abschnitt widmet sich der Arterio to Venule Ratio (AVR) und der Intima Media Thickness (IMT) als vaskuläre Parameter. Insbesondere der Einfluss von Sport und Training auf die AVR und die IMT wird besprochen und schließt das Kapitel Stand der Forschung ab. Mit der Be-MaGIC-Studie wurde der Münchner Marathon 2009 zur Plattform der

bis dahin weltweit größten Marathonstudie, in deren Zentrum die gesundheitlichen Risiken des Marathons für die Läufer und deren mögliche Reduktion durch Polyphenole in Form von alkoholfreiem Weißbier standen. Vier Jahre später konnten begeisterte Marathonläufer für die Enzy-MagIC-Studie erneut rekrutiert werden, bei der statt des Weißbieres eine Supplementation mit hydrolytischen Enzymen und Polyphenolen und deren positive Effekte untersucht wurden. Diese Studiengruppe bildete die ideale Voraussetzung, um die mittel- bis langfristigen Folgen auf das vaskuläre System durch wiederholte Teilnahme an Halbmarathon, Marathon und Ultramarathon in dieser Arbeit zu beleuchten.

2 Stand der Forschung

2.1 Effekte von Sport auf das vaskuläre System

Sport stellt in der heutigen Gesellschaft einen Hauptpfeiler der Gesundheitsvorsorge dar. Das American College of Sports Medicine (ACSM) und die American Heart Association (AHA) empfehlen zum Erhalt und zur Verbesserung der Gesundheit entweder fünfmal mindestens 30 Minuten moderates aerobes Ausdauertraining pro Woche oder dreimal mindestens 20 Minuten körperlich stark belastendes aerobes Training bei 18- bis 65-Jährige. Eine Kombination von moderatem und stark belastendem Training ist ebenfalls effektiv. Unter moderatem Training werden hier Aktivitäten verstanden, die zu einer merklichen Beschleunigung des Pulses führen wie zum Beispiel schnelles Gehen. Paradebeispiel für stark belastendes Training ist das Laufen, bei dem sich Atemfrequenz und Puls deutlich erhöhen. Zusätzlich sollte mindestens zweimal pro Woche Krafttraining für Muskelerhalt beziehungsweise -wachstum durchgeführt werden. Eine Obergrenze sehen die Empfehlungen nicht vor (Haskell et al., 2007). Ähnliche Werte gibt auch die British Association of Sport and Exercise Science (BASES) an (O'Donovan et al., 2010). Mehrere Studien belegen, dass Ausdauertraining das Risiko koronarer Herzerkrankungen sowohl durch die Reduktion arteriosklerotischer Risikofaktoren als auch durch strukturelle Belastungsadaptionen senkt. Die funktionelle, kardiovaskuläre Kapazität wird erhöht und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt (Fletcher et al., 1996) (Thompson et al., 2003) (Haskell et al., 2007). Außerdem wurde gezeigt, dass nicht nur das kardiovaskuläre Risiko

sondern auch die Gesamtmortalität gesenkt wird (Paffenbarger et al., 1993) (Sandvik et al., 1993) (Sarna et al., 1993). Hierfür werden vor allem inflammatorische und hämostatische Biomarker verantwortlich gemacht (Mora et al., 2007).

2.1.1 Effekte von moderatem Training auf das vaskuläre System

Studien konnten inzwischen beweisen, dass sogar kleinste Dosen von 5 bis 10 Minuten bei einem geringen Tempo von weniger als 6 Meilen/h (etwa 9,7 km/h) zu einer signifikanten Risikoreduktion für kardiovaskuläre Mortalität und Erkrankungen führt (Pressler et al., 2011) (Pahkala et al., 2011). Die Copenhagen City Heart Study zeigte ebenfalls eine verringerte Mortalität vor allem bei einer Dauer von 2,5 Stunden pro Woche bei einem langsamen oder durchschnittlichen Tempo von 5 bis 6 Meilen/h (etwa 8,05 bis 9,7 km/h) bei drei oder weniger Läufen pro Woche. Interessanterweise konnte eine U-förmige Beziehung zwischen Mortalität und Laufen ermittelt werden, sodass vermutet wird, dass höhere Belastungen keine weitere Risikoreduktion mit sich bringen. Insgesamt war die Mortalität der Läufer geringer als die der Nicht-Läufer (Schnohr et al., 2013). Laufen schützt vor koronaren Herzerkrankungen (Williams, 2010), Hypertension, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie (Williams, 2008).

2.1.2 Effekte von Extrembelastung auf das vaskuläre System

Im Gegensatz dazu stehen starke Belastungen und chronisches Training wie zum Beispiel Marathon- und Ultramarathontraining im Verdacht, auf lange Zeit gesehen myokardiale Fibrosen, Koronararterienkalzifikationen (Mohlenkamp et al., 2008) (Breuckmann et al., 2009), diastolische Dysfunktionen (O'Keefe et al., 2012) und Wandsteifigkeit von Arterien (Vlachopoulos et al., 2010) (Burr et al., 2014) hervorzurufen. Extrembelastungen wie Marathon und Ultramarathon bergen während des Wettkampfs ein akut pro-arrhythmogenes Risiko, dass bis hin zum Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod führen kann. Während bei jüngeren Sportlern die Ursache meis-

tens in kongenitalen kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen kardiovaskulären Abnormitäten liegt (Maron et al., 1980), sind die häufigsten Gründe älterer Sportler koronare Herzerkrankungen und Atherosklerose (Maron et al., 1986) (Waller und Roberts, 1980). Inwieweit vor allem untrainierte Teilnehmer hiervon betroffen sind, ist noch nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden unter anderem die fehlende Adaption des Körpers an die extremen Belastungen durch unzureichendes Training (Neilan et al., 2006).

Effekte auf die zentrale Vaskularisation

Entwicklungsbiologisch gesehen zählen die Retinalgefäße zum zentralen Nervensystem, sodass eine Betrachtung selbiger Rückschlüsse auf den Zustand der zerebralen Mikrozirkulation geben kann (Huber, 1949). Dynamische und statische Messmethoden der retinalen Blutgefäße ermöglichen auf relativ unkomplizierte Art sehr genaue Rückschlüsse auf die morphologische Gefäßsituation des Gehirns. Akutbelastungen wie das Laufen eines Marathons scheinen zu einer signifikanten Steigerung der AVR durch einen Anstieg sowohl des Central Retinal Artery Equivalent (CRAE) und des Central Retinal Vein Equivalent (CRVE) und damit zu einer Vergrößerung der Gefäßkaliber zu führen. Dies würde bedeuten, dass ebenfalls mit einer Kaliberzunahme der zerebralen Gefäße zu rechnen ist. Während Gefäßverengungen gemeinhin als entscheidender Faktor für künftige vaskuläre Erkrankungen gelten und als behandlungsbedürftig angesehen werden, sprechen erst neuere Studien Gefäßerweiterungen ein ebenfalls negatives Gewicht zu (Gutierrez et al., 2015). Sehr starke Belastung durch Sport scheint einen signifikanten Anstieg der CRAE und CRVE in den Stunden nach Ende der Belastung zu verursachen, der mit steigender Intensität länger anhält (Nussbaumer et al., 2014) (Pressler et al., 2011). Dabei scheinen die Mechanismen der Vasodilatation insbesondere durch die Aktivität der glatten Muskulatur in den Gefäßwänden die der Vasokonstriktion nach Belastungsende zu überwiegen. Die Vasokonstriktion wird auch als Bayliss-Effekt oder myogene Autoregulation beschrieben

und dient dem Erhalt eines konstanten Blutflusses bei einem Anstieg des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdrucks und einer Abnahme des Gefäßwiderstandes. Inwieweit chronischer Ausdauersport den zentralen Gefäßen schaden könnte, muss noch weiter untersucht und erforscht werden.

Effekte auf die peripheren Gefäße

Während durch ein gesundes Maß vor allem an Ausdauersport eine Reduktion von atherosklerotischen Risikofaktoren und eine verbesserte Blut- und damit auch Sauer- und Nährstoffversorgung von Gewebe beobachtet werden konnte, werden mittlerweile auch negative Effekte von chronischer Extremlastung beschrieben (Korthuis, 2011) (Thompson et al., 2003) (Vlachopoulos et al., 2010) (Burr et al., 2014). Ursache hierfür scheinen die negativen Effekte eines zu stark erhöhten Scherstress auf das Endothel durch erhöhten Blutfluss zu sein. Hier werden proatherogene Prozesse wie eine vermehrte Freisetzung von Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen und bestimmte Genexpressionen diskutiert (Laughlin et al., 2008). Mithilfe nicht-invasiver Methoden können pathologische Veränderungen der peripheren Gefäße einfach und gut reproduzierbar gewonnen werden. Dazu zählen die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), auch Puls wave velocity genannt, des Augmentationsindex (AIx) und die weiter unten genauer beschriebene IMT. Alle drei gelten als unabhängige Risikofaktoren für Atherosklerose (Baulmann et al., 2010) (Baldassarre et al., 2012).

Die PWV beschreibt die Geschwindigkeit, mit der sich die Druckwelle bei der systolischen Kontraktion des linken Ventrikels durch die Arterien ausbreitet. Je höher die PWV ist, desto steifer ist das Gefäß. Generell gilt außerdem, dass in distalen Gefäßen aufgrund des geringeren Durchmessers und dem Übergang in den muskulären Gefäßtyp höhere Werte als in proximalen gemessen werden. Vor allem die aortale PWV gibt Auskunft über die arterielle Gefäßsteifigkeit. Als Gefäß vom elastischen Typ finden sich in der Tunica media der Aorta nur wenige glatte Muskelzellen, dafür

umso mehr festes Kollagen und dehnbares Elastin. Gleiches gilt beispielsweise für die Arteria carotis oder die Arteria iliaca. Die Elastizität der Gefäße vom elastischen Typ sorgt dafür, dass die Druckschwankungen, die durch die Herzkontraktion in den einzelnen Zyklusphasen entstehen, gedämpft werden und ein kontinuierlicher Blutfluss gewährleistet wird, der ohne diese Eigenschaft in der Diastole durch den Druckabfall versiegen würde. Dieses Phänomen wird auch als Windkessel-Effekt bezeichnet (Deetjen et al., 2005). Durch Atherosklerose verlieren die Gefäße ihre Elastizität, sodass die Gefäße die Druckschwankungen nicht mehr auffangen können. Es kommt zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes und somit auch zu einer übermäßigen Belastung des Herzens, was letztlich zu einem Anstieg des zentralen systolischen Blutdrucks führt. Gleichzeitig ist der Blutfluss und die Versorgung während der Diastole durch den fehlenden Windkessel-Effekt vermindert. Eine Erhöhung der PWV kann vor allem ab dem 50. Lebensjahr gemessen werden und spiegelt pathologische Veränderungen des Gefäßsystems durch zunehmende Gefäßsteifigkeit wieder. Studien zeigten ebenfalls nach Extrembelastung wie Marathon und Ultramarathon hohe PWV-Werte, die jedoch direkt im Anschluss der Belastung erhoben wurden (Burr et al., 2014) (Vlachopoulos et al., 2010). Nur einzelne Studien befassten sich bislang mit den chronischen Veränderungen der PWV, konnten jedoch keinen negativen Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit feststellen (Radtko et al., 2014).

Der AIX ist ein Parameter der Pulswellenreflexion. Die bereits oben beschriebene Druckwelle, die durch den Auswurf des linken Ventrikels in der Systole entsteht, wandert antegrad von zentral nach peripher und wird an Stellen mit Impedanzänderung wie Bifurkationen retrograd reflektiert. Dieser Druck kann über die Zeit an jeder Stelle des arteriellen Systems gemessen werden und ist die Summe aus antegrader und reflektierter Welle, die als Pulswelle bezeichnet wird. Im Diagramm aufgetragen ergibt sich ein typischer zweigipfliger Verlauf, dessen erster Gipfel das Maximum und damit den systolischen Blutdruck angibt. Der zweite Gipfel entsteht durch die kurzzeitige Druckerhöhung, wenn sich die retrograde diastole Welle mit der antegraden

überlagert. Physiologisch fällt der zweite Gipfel in die späte Systole bis frühe Diastole und fördert dadurch die Perfusion des Myokards. Man nennt ihn auch Augmentation und den daraus entstehenden Druckanstieg Augmentationsdruck. Der Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruck ist der Augmentationsindex AIx. Erhöhte PWV-Werte bei Atherosklerose führen zu einem verfrühten Eintreffen der retrograden Welle bereits in der Systole und damit auch zu einer Steigerung der kardialen Nachlast und einer Beeinträchtigung der koronaren Perfusion (Baulmann et al., 2010). Dies zeigt sich ebenfalls in einem Anstieg des AIx. Aufgrund der Annahme, dass chronischer Ausdauersport zu einer Gefäßwandversteifung führen könnte, müsste der AIx von Marathon- und Ultramarathonläufern höher sein als der Normbereich oder Werte von Kontrollgruppen. Auch hier überwiegt die Mehrzahl an Studien, die den Einfluss von Extrembelastung meist in der kurzen Zeit direkt danach maßen und somit keine Hinweis auf Langzeitschäden geben können. Sie wiesen jedoch keinen negativen Einfluss auf die AIx bei Marathonläufern oder Ultratriathleten nach (Vlachopoulos et al., 2010) (Pressler et al., 2011).

2.2 Arteriole to Venule Ratio (AVR)

Die AVR vereint die Werte des CRAE und des CRVE und repräsentiert somit das Verhältnis des durchschnittlichen Kalibers der Arterien und Venen des Auges. Somit kann die AVR als Quotient aus CRAE und CRVE mittels Formel 2.1 einfach und schnell errechnet werden.

$$AVR = \frac{CRAE}{CRVE} \quad (2.1)$$

Zahlreiche Studien belegen Zusammenhänge zwischen Veränderungen dieser drei Kenngrößen hinsichtlich des Alters, Hypertension, Atherosklerose und der Endothelfunktion. Hauptquelle der meisten Daten und Überlegungen bilden dabei The Blue Mountains Eye Study (BMES) und The Beaver Dam Eye Study (BDES).

2.2.1 AVR und Alter

Obwohl es aktuell weder für die CRAE noch CRVE noch die AVR publizierte Normwerte gibt, zeigen Studien wie die Sydney Childhood Eye Study (SCES) eine ausgeprägte Altersabhängigkeit. Im Erwachsenenalter verringert sich der Durchmesser der Gefäße. Gemäß des Datensatzes der BDES handelt es sich dabei pro Lebensdekade um einen durchschnittlichen Verlust von 2,1 μm der Arterien (Wong et al., 2003a). Die BMES spricht ab einem Alter von 49 Jahren von einem Verlust von 4,8 μm der CRAE und von 4,1 μm der CRVE und damit von einer AVR-Senkung von 0,01 pro Lebensdekade bis zum Alter von 79 Jahren (Leung et al., 2003) (Wong, 2002). Wong et al. maßen eine durchschnittliche AVR von 0,88 bei Männern zwischen 43 und 54 Jahren und 0,87 von 55 bis 64 Jahren (Wong et al., 2003b). Im Gegensatz dazu steht die „Talking Eyes“-Studie von Michelson et al., die bei einem mittleren Alter von $48,2 \pm 8$ Jahren eine AVR im Mittel von $0,83 \pm 0,09$ maß (Michelson et al., 2005). Auch hier konnte eine ausgeprägte Altersabhängigkeit gezeigt werden.

2.2.2 AVR und Hypertension

Ein Zusammenhang zwischen einer erniedrigten AVR und einem höheren Risiko für Bluthochdruck ist mittlerweile bekannt (Wong, 2004b) (Wong, 2004c) (Leung et al., 2003) (Wong, 2002). Sowohl die BDES als auch die BMES zeigten, dass bei Probanden, die eine Hypertension entwickelten, ein schmalerer arterieller Durchmesser der retinalen Gefäße gemessen wurde, als bei Probanden, die keine Hypertension entwickelten. Der Durchmesser der venösen Gefäße war bei beiden Gruppen ähnlich. Der Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der retinalen Gefäße und der Entwicklung von Hypertension wurde auch in anderen Studien wie der Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)-Studie (Wong et al., 2001) (Sharrett et al., 1999) gezeigt (Ding et al., 2014) (Wong et al., 2006). Aus der Rotterdam Study ging ebenfalls hervor, dass engere retinale Arteriolen unabhängig vom aktuellen Blutdruck

mit einem höheren Risiko für arterielle Hypertonie in Verbindung gebracht werden können (Ikram et al., 2006) (Michelson et al., 2005).

2.2.3 AVR und Atherosklerose

Man vermutet, dass Atherosklerose als Folge einer endothelialen Dysfunktion entsteht. Diese wird durch kardiovaskuläre Risikofaktoren beschleunigt. Dazu zählen Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Alter, Bewegungsmangel, Hypercholesterinämie und Adipositas (Rosenkranz und Albus, 2006). Veränderungen der retinalen Mikrovaskularisierung spiegeln diese kardiovaskulären Risikofaktoren und damit auch indirekt die Belastung durch eine Atherosklerose wider (Wong et al., 2003a) (Wong et al., 2006). Die Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) bestätigte einen Zusammenhang zwischen retinaler arterieller Verengung und Hypertensionen in höherem Alter und zwischen retinaler venöser Dilatation und Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Adipositas (Wong et al., 2006). Auch die Auswertung von Daten der ARIC-Studie führte zu dem Schluss, dass Abnormalitäten der Retinalgefäße als Ausdruck von Schäden der Mikrovaskularisation zu werten sind und somit auch Surrogatparameter für ein erhöhtes Risiko auf Schlaganfälle (Wong et al., 2001) und Herzinfarkte (Seidemann et al., 2016) geben können.

2.2.4 AVR und Endothelfunktion

Das Endothel kleidet das vaskuläre System intravasal aus und ist in eine Vielzahl physiologischer Prozesse eingebunden. Dazu zählt die Blutdruckregulation durch Ausschüttung vasodilatatorischer (Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin, Endothel-derived hyperpolarisation factor (EDHF), Bradykinin, C-natriuretisches Peptid (CNP)) und vasokonstriktorischer (Endothelin-1, Angiotensin II, Thromboxan A₂, Prostaglandine) Substanzen (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012). Wie in Abbildung 2.1 dargestellt, wird das Endothel durch den Blutfluss mechanisch über Scherkräfte sti-

muliert, was die endotheliale NO-Aktivität steigert. Das Endothel bildet aus L-Arginin NO und Citrullin durch die Oxidation der Guanidin-Nitrogen-Gruppe (Moncada und Higgs, 1993) mit Hilfe der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase eNOS. Als Kofaktoren werden molekularer Sauerstoff, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH), Häm und Tetrahydrobiopterin benötigt (Moncada und Higgs, 1993). Aktiviert wird die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) durch endogene Substanzen wie Bradykinin, Serotonin, Acetylcholin und Substanz P sowie Hypoxie und mechanische Kräfte wie die Scherkräfte, die wiederum durch einen erhöhten Blutfluss verursacht werden (Faulx et al., 2003) (Feron und Kelly, 2001) (Schwarzacher, 2002). Neben der Vasodilatation verhindert NO die Bildung vaso-konstriktorischer Substanzen und verhindert das Anhaften von Leukozyten und Monozyten am Endothel selbst. Somit besitzt NO hochpotente antiatherosklerotische Eigenschaften (Deetjen et al., 2005). Eine reduzierte Produktion von NO hängt mit einer Endotheldysfunktion zusammen. Diese äußert sich in einer gestörten Reagibilität der Gefäße durch eine Einschränkung der Relaxation, einer gesteigerten Permeabilität der Gefäße, dem vermehrten Anhaften von Leukozyten und Monozyten durch eine erhöhte Moleküladhäsivität und einer erhöhten Thrombogenität (Gimbrone, 1989). Die endotheliale Dysfunktion gilt als entscheidender pathogener Faktor für das Auftreten einer Atherosklerose und kann somit als präklinischer Marker genutzt werden (Schächinger et al., 2000). Die Entstehung der Endotheldysfunktion und der reduzierten NO-Produktion wird vermutlich durch arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und körperliche Inaktivität induziert (Leung et al., 2003) (Creager et al., 1990) (Taylor, 2001). Diese kardiovaskulären Risikofaktoren spiegeln sich in der CRAE, der CRVE und damit auch in der AVR wider. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Marker der Endotheldysfunktion wie C-reaktives Protein und Leukozyten mit einer venösen Erweiterung der retinalen Gefäße einhergehen (Ikram et al., 2004) (Yim-Lui Cheung et al., 2010) (Klein et al., 2006).

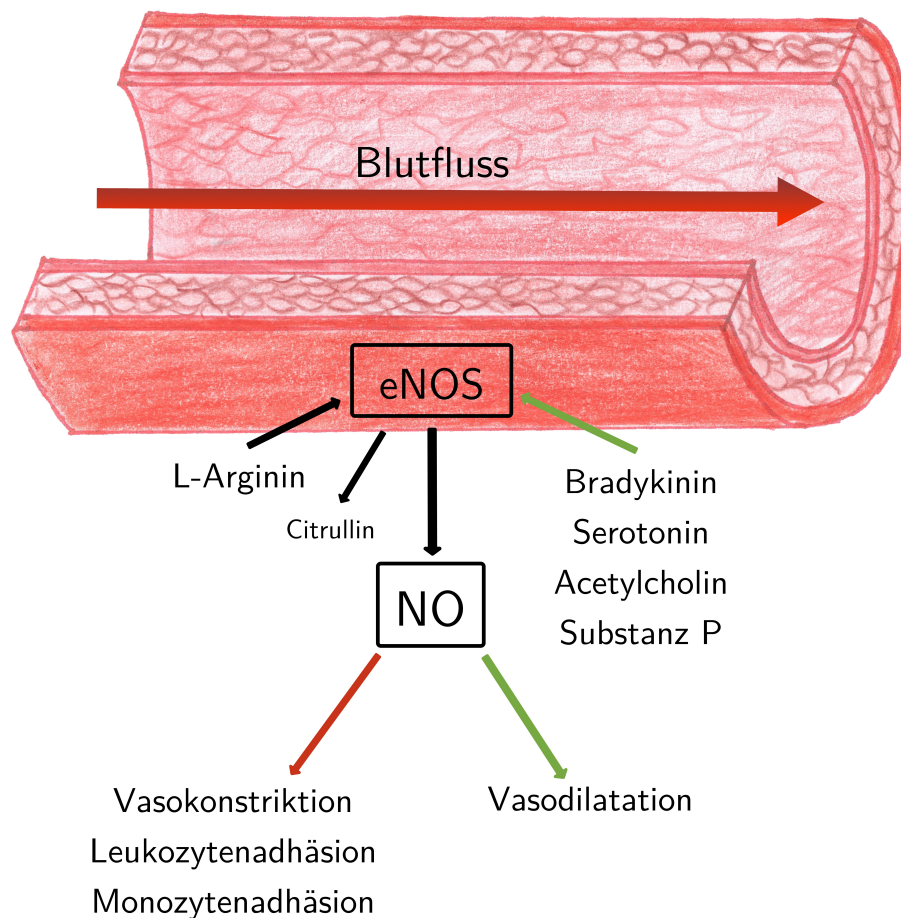


Abbildung 2.1: Entstehung von NO

2.2.5 AVR und das Risiko kardiovaskulärer Mortalität

Die AVR wird, wie bereits oben beschrieben, durch Atherosklerose beeinflusst und kann als Marker für diese verwendet werden. Weitere Studien zeigten allerdings auch, dass sich das Risiko kardiovaskulärer Mortalität mit Hilfe von mikrovaskulären Veränderungen der Retinalgefäße abschätzen lässt. Die Rotterdam Study konnte zeigen, dass das Risiko eines Schlaganfalls oder eines Hirninfarkts mit der Dicke des Durchmessers der Retinalvenen steigt (Ikram et al., 2006a). Daten der BDES ließen auf eine Assoziation zwischen kardiovaskulärer Mortalität und fokal verengten Retinalarterien sowie einer vermehrten Anzahl an Gunn-Zeichen vor allem bei jungen

Menschen schließen (Wong et al., 2003b). Auch eine generalisierte Verengung der Retinalarterien ist mit einer erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen assoziiert (Witt et al., 2006). Bei älteren Menschen ließ sich eine Verbindung zwischen erweiterten Retinalvenen und koronarer Herzkrankheit beziehungsweise der Inzidenz von Schlaganfällen nachweisen (Witt et al., 2006). In früheren Studien galt die Assoziation zwischen kardiovaskulärer Mortalität und AVR als umstritten (Wong und McIntosh, 2005). In Anbetracht der hier beschriebenen Studien scheint jedoch eine geringere AVR sowohl durch arterioläre als auch venuläre Veränderungen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Eine AVR-Minderung gilt mittlerweile als eigener Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Wang et al., 2007).

2.3 Intima media thickness (IMT) der Arteria carotis interna

Die Wand der meisten Gefäße setzt sich aus drei Schichten zusammen. Der luminösen Intima (Tunica intima), der Media (Tunica media) und der außen liegenden Adventitia (Tunica adventitia oder externa). Zwischen diesen Schichten kann je eine elastische Lamelle (Membrana elastica interna oder Membrana elastica externa) liegen. Die Intima setzt sich aus dem bereits oben beschriebenen Endothel und einer subendothelialen Schicht zusammen. Die Media besteht aus glatten Muskelzellen und elastischen und kollagenen Fasern sowie Proteoglykanen. Diese beiden Schichten werden als Intima-Media-Komplex bezeichnet, der wiederum in seinem Ausmaß als Intima Media Thickness (IMT) gemessen werden kann (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012). Bei jungen Menschen gelten Normwerte von 0,5 mm, bei älteren 0,7 mm bis 0,8 mm. Eine IMT größer 1,0 mm gilt stets als pathologisch (Rubba et al., 1994) (Ludwig und Stumpe, 1994).

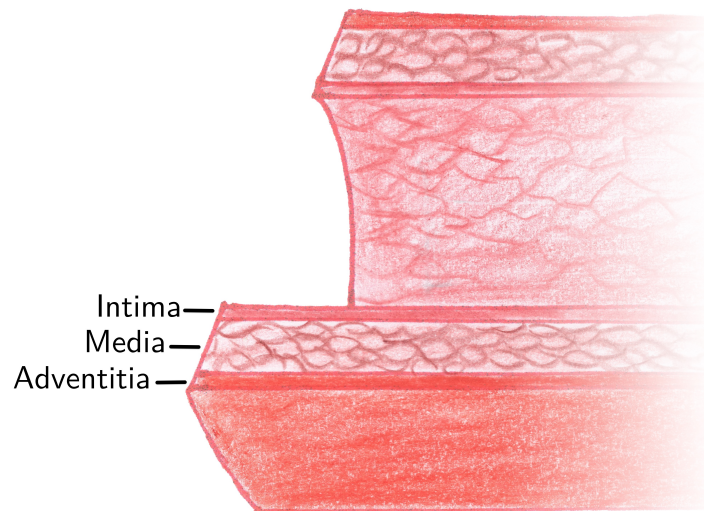


Abbildung 2.2: Darstellung der drei Schichten einer Arterie

2.3.1 IMT und Alter

Normwertig beträgt die IMT beim gesunden Menschen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr 0,5 mm und nimmt pro Dekade um 0,1 mm zu (Pursnani et al., 2014) (Nagele und Nagele, 2015). Für ältere Menschen gelten Werte von 0,7 mm bis 0,8 mm als normwertig (Widder und Görtler, 2004). In der The 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' Study (PARC-Study) maßen Touboul et al. Durchschnittswerte von $0,712 \pm 0,122$ mm für Männer und $0,682 \pm 0,105$ mm für Frauen und einer Zunahme von 0,049 mm pro Dekade (Touboul et al., 2009) (5). Das Progression to Predict Cardiovascular Events in the General Population Collaborative Project (PROG-IMT Collaborative Project) fasste 16 Studien zusammen, in denen die IMT der ACC mindestens zweimal pro Proband gemessen wurde und ein Ausblick auf das Auftreten von Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder Tod gegeben wurde (Lorenz et al., 2012). Lorenz et al. fanden hierbei Durchschnittswerte für die Progression der IMT, die eine Spannweite von 0,001 mm bis 0,030 mm pro Jahr umfassten (Lorenz et al., 2012).

2.3.2 IMT und Hypertension

Neben anderen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert auch die Hypertension mit der Größe der IMT (Lakka et al., 1999) (Puato et al., 2008). Sowohl bei Älteren (Psaty, 1992) als auch bei Kindern und Jugendlichen (Lande et al., 2006) führt eine Erhöhung des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks zu einem Anstieg der IMT. Außerdem legen diese Studien nahe, dass vor allem eine Erhöhung des systolischen arteriellen Blutdrucks zu einer Erhöhung der IMT führt (Lakka et al., 1999) (Puato et al., 2008) (Lande et al., 2006).

2.3.3 IMT und Atherosklerose

Während das Endothel fokale Defekte durch Migration und Proliferation noch beseitigen kann, führen generalisierte oder chronische Schädigungen beispielsweise durch arterielle Hypertonie zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Lipoproteine. Insbesondere Low Density Lipoprotein (LDL) sammelt sich in der Intima an und wird dort durch eine endotheliale Lipoxygenase und Sauerstoffradikale oxidiert. Die oxidierten Lipoproteine hemmen einerseits die Produktion von NO und somit auch dessen wichtige vasodilatatorische Wirkung. Andererseits regen sie die Endothelzellen dazu an, Leukozyten-Adhäsionsmoleküle zu exprimieren und somit Monozyten und T-Lymphozyten anzulocken. Es kommt zur Diapedese der Monozyten aus dem Blutplasma in die Intima, wo sie zu Makrophagen proliferieren. Deren Produktion von Zytokinen bewirkt ein kaskadenartiges weiteres Anlocken von Monozyten und T-Lymphozyten, die ebenfalls Zytokine ausscheiden, sodass der Entzündungsprozess immer weiter angetrieben wird. Die Makrophagen, die eigentlich eine Schutzfunktion erfüllen sollten, phagozytieren mit Hilfe von Scavenger Rezeptoren die oxidierten Lipoproteine und mutieren zu Schaumzellen, die im weiteren Verlauf makroskopisch als sogenannte fatty streaks imponieren und einen Lipidkern bilden können. Der Lipidkern kann nekrotisieren. Die chronische Entzündungsreaktion bewirkt schließlich

das Einwandern von glatten Muskelzellen, die eine adluminal gelegene fibröse Kappe zwischen Gefäßlumen und nekrotischen Lipidkern bilden. Die Kappe verhindert eine Thrombenbildung, da sie den Kontakt zwischen Gerinnungssystem und den von den Makrophagen sezernierten thrombogene tissue factor abgrenzt. Es kommt zu einer Verdickung der Intima. Aus diesem stabilem atherosklerotischen Plaque, der abhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren wachsen kann, entsteht letztlich durch eine Ausdünnung der fibrösen Kappe ein instabiler atherosklerotischer Plaque, der rupturieren kann, wodurch die Gerinnungskaskade aktiviert wird. Viele dieser Rupturen laufen unentdeckt ab, heilen durch die Bildung von Bindegewebe und Kollagen wieder ab und rupturieren erneut. All diese Vorgänge führen zu Kalkablagerungen in den Gefäßwänden und bilden den Hauptmechanismus der Atherosklerose (Libby, 2002) (Insull, 2009) (Böcker et al., 2012). Da der Anstieg der IMT relativ linear im Verhältnis zur Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie (Zizek und Poredos, 2002), Rauchen (Poredos et al., 1999), Diabetes mellitus (Rubinat et al., 2015), Alter (Rubinat et al., 2015), Bewegungsmangel, Hypercholesterinämie (Markus et al., 1997) (Maher et al., 2009) (Rubinat et al., 2015) und Adipositas (Maher et al., 2009) einhergeht, spiegelt die IMT die arteriosklerotische Last wider und kann dadurch als Surrogatparameter für ein erhöhtes Risiko für ein zukünftig eintretendes ischämisches Ereignis verwendet werden (Baldassarre et al., 2012).

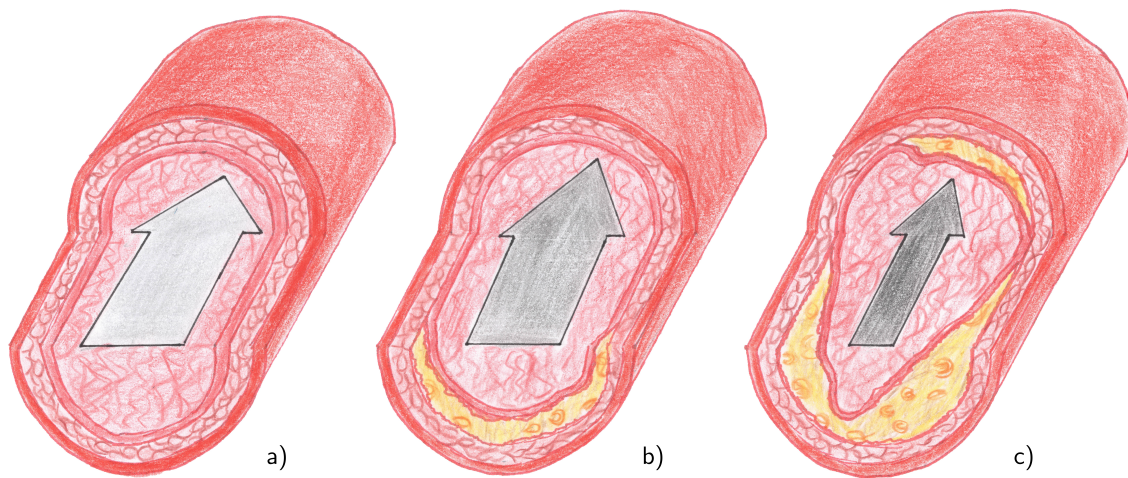


Abbildung 2.3: Progression der Arteriosklerose mit zunehmender Einschränkung des Blutflusses

- a) Gesunde Arterie mit normalem, laminarem Blutfluss
- b) Beginnende Arteriosklerose mit leicht eingeschränktem Blutfluss
- c) Fortgeschrittene Arteriosklerose mit stark eingeschränktem Blutfluss

Tabelle 2.1: Beschreibungen zu Abbildung 2.3

2.3.4 IMT und Endothelfunktion

Die Dicke der IMT korreliert eng mit den vorliegenden Scherkräften und damit auch, wie in 2.2.4 bereits beschrieben, mit den positiven Wirkungen des NO auf den Umbau der Gefäßwände. Je weniger laminäre Scherkräfte auf die Gefäßwand einwirken, desto ausgeprägter können Verdickungen der Intima und dementsprechend auch vermehrt atherosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden (Gnasso et al., 1996) (Ku et al., 1986).

2.3.5 IMT und das Risiko kardiovaskulärer Mortalität

Die IMT gilt inzwischen als verlässlicher Marker zur Vorhersage eines Schlaganfalls (Owolabi et al., 2016) (Lorenz et al., 2012). Jede Steigerung von 0,1 mm hebt das kardiovaskuläre Risiko um 11 % (Salonen und Salonen, 1993). Eine Meta-Analyse von 2007 geht bei einer Steigerung von 0,1 mm sogar von einer Risikosteigerung von 15 % für Myokardinfarkte und 18 % für Schlaganfälle aus (Lorenz et al., 2007). Werte ab 1,0 mm sind generell als pathologisch einzustufen und gelten als Zeichen einer diffusen Gefäßwandveränderung. Das kardiovaskuläre Risiko (Major adverse cardiac event (MACE)) steigt innerhalb von 2 Jahren auf das Doppelte und innerhalb von 6 Jahren auf das Vierfache (Salonen und Salonen, 1993). Auch die ARIC-Studie zeigte eine deutliche Zunahme des Risikos für die koronare Herzkrankheit ab einem Wert von 1,0 mm (Chambless et al., 1997). Werte ab 1,5 mm werden mit einer ausgeprägten Gefäßwandveränderung assoziiert (Widder und Görtler, 2004).

2.4 Sport und AVR

Die ARIC-Studie gibt Hinweise, dass vermehrte körperliche Aktivität mit einer Abnahme retinaler Mikrozirkulationsstörungen im Zusammenhang steht. Aktive Teilnehmer zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein kleines CRVE und eine geringere Wahrscheinlichkeit für arteriovenöse Kreuzungszeichen (Gunn-Zeichen), die ein charakteristisches Merkmal für vasospastisch und arteriosklerotisch verhärtete Arteriolen sind (Tikellis et al, 2010). Eine Verbindung zwischen körperlicher Fitness und einem größeren CRAE und somit höherer AVR konnte ebenfalls bereits nach zehn Wochen Training gezeigt werden (Hanssen et al., 2011). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte bei Läufern ebenfalls ein größeres CRAE und ein kleineres CRVE und somit eine erhöhte AVR gemessen werden (Pressler et al., 2011).

2.5 Sport und IMT

Körperliche Aktivität scheint einen positiven Einfluss auf die IMT zu haben. Studien zeigten, dass Sport und physische Aktivitäten sowohl die Endothelfunktion verbessern als auch das Wachstum der IMT verlangsamen (Pahkala et al., 2011) (Kozakova et al., 2010). Dies war auch bei Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen festzustellen (Sato et al., 2008) (Palatini et al., 2011) (Kim et al., 2006). Körperliche Belastung führt über das erhöhte Herzzeitvolumen zu einer vermehrten druckbedingten Dehnung und Scherbeanspruchung, was in einer Ausschüttung von Adenosintriphosphat (ATP) und Substanz P aus Endothelzellen resultiert, wodurch NO, der potenteste Vasodilatator des Körpers, und Prostazyklin freigesetzt werden (Cooke et al., 1990). Gleichzeitig sinkt die Ausschüttung von Endothelin-1, das vaso-konstriktorisch und proliferierend auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt (Hellsten et al. 2012) (Maeda et al., 2001). Diese Effekte treten hauptsächlich bei laminären Strömungen auf, die vor allem in Gefäßen mit einfacher Architektur wie beispielsweise tubuläre Abschnitte der Aorta vorherrschen. Die arterioprotektive Wirkung entfaltet sich bei turbulenter Strömung nicht. Als chronischer Effekt der laminären Beanspruchung wird die Expression der messenger Ribonucleic Acid (mRNA) für die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) hochreguliert (Li et al., 2005). Sowohl NO als auch Prostazyklin verhindern unter anderem die Bildung von Superoxidanionen, die Monozytenadhärenz, die Plättchenaggregation und damit auch die Entstehung von Atherosklerose (Bath et al. 1991). Im Gegensatz dazu stehen Arbeiten, die keinen Einfluss von Ausdauersport und körperlicher Betätigung auf die IMT nachweisen konnten (Popovic et al., 2010) (Moreau et al., 2002).

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Aus den vorhergehenden Abschnitten wird ersichtlich, dass sowohl die IMT als auch die AVR als Parameter zur Erfassung der kardiovaskulären Gesundheit hinzugezogen werden können. Die positiven und negativen Auswirkungen von Ausdauersport auf das kardiovaskuläre System wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht. Vor allem regelmäßige Einheiten von moderater Intensität wirken sich positiv auf das Gefäßsystem aus. In der vorliegenden Studie soll der Einfluss von akuter und mehrmaliger Extremlast im Sinne von wiederholter Teilnahme an Halbmarathon, Marathon und Ultramarathon und somit sehr anstrengender physischer Belastung auf die IMT der ACC und die AVR untersucht sowie die Hypothese, dass Marathon und ähnliche Extremlasten zu einer Erhöhung der IMT und zu einer Erniedrigung der AVR führen, überprüft werden.

3 Material und Methoden

Im Folgenden soll die Studie zur Veränderung des vaskulären Status von Marathonläufern im Hinblick auf ihre Wettkampfhistorie hinsichtlich Halbmarathon, Marathon und Ultramarathon und ihre Trainingshistorie anhand der Funduskopie und Duplexsonographie der Arteria carotis communis (ACC) genauer beschrieben werden.

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde im September 2013 begonnen und beinhaltet die Auswertung von Daten der Teilnehmer, die sowohl an der Be-MaGIC-Studie 2009 als auch an der Enzy-MaGIC-Studie 2013 des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München teilgenommen hatten. Zusätzlich stimmten fünf ehemalige Probanden der Be-MaGIC-Studie zu, ihre Daten für diese Studie ohne eine Teilnahme an der Enzy-MaGIC-Studie zur Verfügung zu stellen und ließen sich im Zeitraum zwischen September und Dezember 2013 gesondert untersuchen.

3.1.1 Be-MaGIC-Studie 2009

Im Zentrum der Be-MaGIC-Studie standen gesundheitliche Risiken eines Marathons für Marathonläufer sowie mögliche positive Auswirkungen auf diese Veränderungen von Polyphenolen. Das Testgetränk bestand aus 1 bis 1,5 Litern alkoholfreiem Weißbier (ERDINGER Alkoholfrei), dem sogenannten Verum-Getränk. Eine zweite Gruppe

erhielt die gleiche Dosierung eines Placebo-Getränks ohne die zu untersuchenden Polyphenole. Die Probandenakquisition erfolgte durch Werbung in Zeitungen und Zeitschriften insbesondere Fachliteratur, durch einen Werbelink auf der Internetseite der Universitätshomepage, aktive Rekrutierung in der Ambulanz der Universitätsklinik und direkten Kontakt mit Lauf- und Leichtathletikvereinen in München und Umgebung. Somit konnten die Daten von 277 an der Studie teilnehmenden Personen erhoben werden.

3.1.2 Enzy-MagIC-Studie 2013

Im Zentrum der Enzy-MagIC-Studie standen neben den gesundheitlichen Risiken eines Marathons vor allem die Auswirkungen von Wobenzym plus auf die Marathon-induzierten inflammatorischen Vorgänge im Körper. Gemessen wurde der Effekt oraler proteolytischer und hydrolytischer Enzyme und Flavanoide auf die inflammatorischen Marker und die Koagulation nach einem Marathonlauf. Die Probandenakquisition erfolgte wie bei der Be-MaGIC-Studie durch Werbung in Zeitungen und Zeitschriften insbesondere Fachliteratur, durch einen Werbelink auf der Internetseite der Universitätshomepage, aktive Rekrutierung in der Ambulanz der Universitätsklinik und direkten Kontakt mit Lauf- und Leichtathletikvereinen in München und Umgebung. Explizit wurden auch Teilnehmer angeschrieben, die bereits an der Be-MaGIC-Studie teilgenommen hatten. Somit konnten insgesamt die Daten von 162 an der Studie teilnehmenden Personen erhoben werden.

3.2 Stichprobe

Das Probandenkollektiv umfasste 38 Männer im Alter von $45,2 \pm 7,8$ Jahren, die sowohl an der Be-MaGIC-Studie als auch an der Enzy-MagIC-Studie teilgenommen hatten beziehungsweise statt der Enzy-MagIC-Studie an den gesonderten Untersu-

chungen mit gleichen Untersuchungsinhalten teilnahmen. Somit stammen die Ein- und Ausschlusskriterien aus selbigen Studien.

- Einschlusskriterien
 - Männlich
 - Alter zwischen 20 und 65 Jahren
 - Mindestens ein erfolgreicher gelaufener Halbmarathon
 - Geplante Teilnahme am München Marathon 2013
 - Proband kann die Probandeninformation zur Teilnahme an der Studie lesen, verstehen und unterzeichnen.

- Ausschlusskriterien
 - Bekannte Herzerkrankung
 - Bekannte Allergie gegen einen Inhaltsstoff der Studienmedikation oder gegen Ananas, Papaya oder Kiwi
 - Bekannte schwere Koagulopathie
 - Bekannte Laktoseintoleranz
 - Medikamentöse Behandlung von Diabetes mellitus oder Arterieller Hypertension
 - Akutes oder chronisches Nierenversagen
 - Akute oder chronische Lebererkrankung
 - Akute oder chronische Infektion oder entzündliche Erkrankung, Medikation oder Supplementierung von Stoffen mit Einfluss auf das Immunsystem
 - Muskuloskeletale oder psychiatrische Erkrankungen
 - Neoplasien
 - Und/Oder Teilnahme an anderen Studien

Die Studie wurde gemäß der Declaration of Helsinki (Revision 2008) und mit den Good Clinical Practice guidelines durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der örtlichen Ethikbehörde genehmigt (Projektnummer 2384/09 und 5820/13). Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung.

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand im Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München statt.

3.3.1 Anamnese

Vor Beginn der Untersuchungen füllten die Probanden einen anamnestischen Fragebogen aus. Neben den Ein- und Ausschlusskrankungen wurden zusätzlich aktuelle Beschwerden, Vorerkrankungen und der durchschnittliche Trainingsumfang erfragt. Genauere Informationen über den Trainingsumfang lieferte ein Fragebogen zur Laufhistorie. Auch eine kardiovaskuläre Familienanamnese wurde erhoben, bei der koronare Herzerkrankungen, Schlaganfälle und plötzlicher Herztod unter 60 Jahren in der Familie erfasst wurden. Mit Hilfe des Framingham Risk Scores wurde das Zehn-Jahres-Risiko für die Entwicklung koronarer Herzerkrankungen erhoben (Wilson et al., 1998). Außerdem wurden die Probanden bezüglich ihres Nikotinkonsums befragt und ob sie unter Synkopen litten.

3.3.2 Erhebung anthropometrischer Daten

Die anthropometrischen Daten wurden nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll (SOP) erhoben. Die Probanden befanden sich in eigenen Untersuchungsräumen und wurden in Unterwäsche und barfuß vermessen.

Größe Mit Hilfe eines Stadiometers wurde die Größe mit einer Genauigkeit von 1,0 mm gemessen.

Gewicht Das Körpergewicht wurde durch eine elektronische Präzisionswaage (Seca 764, seca GmbH; Hamburg, Deutschland) bestimmt.

BMI Der Body Mass Index (BMI) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{m}{l^2} \quad (3.1)$$

BMI : Body Mass Index

m : Körpermasse in Kilogramm

l : Körpergröße in Metern

Körperfett Der prozentuale Körperfettanteil wurde anhand der Hautfaltendicke der Probanden mit Hilfe einer Caliperzange an sieben Körperstellen (Brust, Schulterblatt, Achsel, Trizeps, Bauch, Hüfte, Oberschenkel) erfasst. Durch die Summe der Hautfaltendicke konnte anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Regressionsformeln der Körperfettgehalt prozentual bestimmt werden.

3.3.3 Blutdruckmessung

Eine Blutdruckmanschette für Erwachsene wurde nach fünfminütiger Ruhelage in Supination am Oberarm straff und luftleer angelegt. Der Schallempfänger eines Stethoskops wurde auf die Fossa cubitalis gesetzt und die Manschette aufgepumpt, bis der Puls nicht mehr hörbar war. Das Ventil wurde geöffnet. Der systolische Wert in mmHg wurde beim ersten hörbaren Puls notiert, der diastolische Wert in mmHg beim letzten noch hörbaren Puls.

3.3.4 Elektrokardiographie (EKG)

Ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm wurde mit Hilfe des Custo Card M Ruhe-EKGs geschrieben. Dafür wurden die Patientendaten mit Geburtsdatum, Größe und Gewicht eingegeben. Gemäß SOP wurden die Extremitätenkabel befestigt und die Brustwandelektroden V1 bis V6 angebracht. Während der elektrokardiographischen Untersuchung lag der Patient ruhig auf dem Rücken.

3.3.5 Blutuntersuchungen

Den Probanden wurden in nüchternem Zustand Blutproben aus der Vena mediana cubiti entnommen. Im Labor des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München wurden die Elektrolytwerte, ein kleines Blutbild durch einen Analyseautomaten (Sysmex SF-3000 Automated Hematology Analyzer, Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) und folgende Werte bestimmt:

Blutglukose Die Blutglukose wurde mit Hilfe der Hexokinase-Methode mittels Beckman Coulter Analyser bestimmt. Die Hexokinase setzt Glukose und ATP mit Hilfe von Magnesium in Glukose-6-Phosphat und Adenosindiphosphat (ADP) um. Glukose-6-Phosphat wird durch Glukose-6-Phosphatdehydrogenase zu D-Glukonolacton-6-Phosphat umgewandelt. Dabei wird $NADP^+$ (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) zu $NADPH + H^+$ reduziert, dessen Zunahme photometrisch durch die Absorption von Licht mit einer Wellenlänge von 340 nm gemessen werden kann (Gressner und Arndt, 2013). Der Messbereich beträgt 0,6 mmol/l bis 45,0 mmol/l (10 mg/dl bis 80 mg/dl). Der obere Referenzwert bei gesunden Probanden beträgt 5,9 mmol/l (100 mg/dl).

Gesamt-Cholesterin Das Gesamt-Cholesterin wurde mit Hilfe der CHOD-PAP-Methode bestimmt. Die Cholesterinoxidase (CHOD) spaltet Cholesterinester und Wasser

in freies Cholesterin und Fettsäuren, und oxidiert freies Cholesterin und Sauerstoff und Cholesterin und Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Das H_2O_2 bildet mit 4-(p-Benzochinon-monoimino)-phenazon (PAP) einen roten Farbstoff, dessen Absorption bei 546 nm der Cholesterinkonzentration proportional ist (Trinder, 1969) (Haeckel et al. 1979). Der Messbereich beträgt 20 mg/dl bis 700 mg/dl. Der obere Referenzwert bei gesunden Probanden beträgt 200 mg/dl.

High Density Lipoprotein (HDL) Das HDL-Cholesterin wurde mit Hilfe von Phosphorwolframsäure-Fällung und der Cholesterinoxidase-PAP-Methode bestimmt. Mit Hilfe von Phosphorwolframsäure wird das HDL-Cholesterin gefällt und anschließend durch Zentrifugation sedimentiert. Die Cholesterinkonzentration im Fällungsüberstand wird nun mit Hilfe der CHOD-PAD-Methode gemessen (Hallbach, 2006).

Triglyceride Die Triglyceride wurden enzymatisch bestimmt. Triglyceride werden mit Lipase und Esterase zu freien Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert. Anschließend reagiert das Glycerin mit ATP durch die Glycerokinase zu Glycerin-3-Phosphat. Glycerin-3-Phosphat wird durch die Glycerinphosphatoxidase zu Dihydroxyacetonphosphat und H_2O_2 umgesetzt. H_2O_2 bildet mit Aminophenazon und Phenol durch Peroxidase PAP, dessen Farbintensität der Triglycerid-Konzentration direkt proportional ist.

Low Density Lipoprotein (LDL) Das LDL-Cholesterin lässt sich mit Hilfe der Friedewald-Formel aus Gesamt- und HDL-Cholesterin berechnen (Friedewald et al. 1972):

$$Cholesterin_{LDL} = Cholesterin_{Gesamt} - Cholesterin_{HDL} - \frac{Triglyceride}{5} \quad (3.2)$$

3.3.6 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient der Leistungsdiagnostik zur quantitativen und qualitativen Beurteilung der Reaktion von Herz, Kreislauf, Atmung und muskulärem Stoffwechsel auf kontinuierlich ansteigende Belastung. Um dies zu erreichen, sitzt der Proband auf einem Rad oder steht auf einem Laufband. Dabei trägt er eine dicht sitzende Atemmaske, die mit einem sogenannten Flowmeter versehen ist. Bei jedem Atemzug werden die Sauerstoffpartialdrücke, die Kohlendioxidpartialdrücke und der Fluss der ausgeatmeten Luft gemessen. Eine Software berechnet aus diesen Werten unter anderem die Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (V_{O_2max}) mit Hilfe des Fick'schen Prinzips aus dem Produkt des maximalen Herzminutenvolumens (HMV_{max}) und der maximalen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (avD_{O_2max}):

$$V_{O_2max} = HMV_{max} \cdot avD_{O_2max} \quad (3.3)$$

Gleichzeitig wird ein 12-Kanal-EKG geschrieben und der Blutdruck gemessen. Die V_{O_2max} gilt als Messgröße für körperliche Leistungsfähigkeit, da sie als Zusammenschau von sauerstoffaufnehmenden (pulmonal), sauerstofftransportierenden (kardial, vaskulär) und sauerstoffverwertenden (muskulär) Funktionssystemen unter maximaler Belastung dient (Basset und Boulay, 2003). Eine weitere Steigerung der Belastung erhöht die V_{O_2max} nicht. Dies wird auch als Levelling-Off bezeichnet und entspricht der Messung, bei der die V_{O_2max} weniger als 150 ml/min ansteigt (Meyer et al., 1999). Zur besseren Vergleichbarkeit wird der Wert in ml/min auf das Körpergewicht (ml/min/kg) normiert. Die V_{O_2peak} , der maximale Wert bei Abbruch der Belastung, wird dann mit der V_{O_2max} gleichgesetzt (Wonisch et al., 2003). Leistungsbegrenzende Einflüsse auf die V_{O_2max} entstehen durch die Ventilation, die Distribution und Diffusion in der Lunge, das Herzzeitvolumen, die Blutverteilung, die periphere Utilisation (maximale arterio-venöse Sauerstoffdifferenz (avD_{O_2max})), das Blutvolumen und Totalhämoglobin, die dynamische Leistungsfähigkeit der beanspruchten Muskulatur

und den Ernährungszustand. Zusätzlich spielen der Belastungsmodus, die Größe und Art der eingesetzten Muskulatur, die Körperposition, der O_2 -Partialdruck der Luft und das Klima eine Rolle.

Es gelten folgende Normwerte (Pokan et al., 2004):

- untrainiert
 - 4 ml/ min /kg bis 5 ml/ min /kg (300 ml/ min) in Ruhe
 - bis 34 ml/ min /kg bis 45 ml/ min /kg (3000 ml/ min) bei Maximalbelastung
- ausdauertrainiert
 - 4 ml/ min /kg bis 5 ml/ min /kg (300 ml/ min) in Ruhe
 - bis 70 ml/ min /kg bis 90 ml/ min /kg (6000 ml/ min) bei Maximalbelastung

Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Normwerte geschlechtsspezifisch sind und im Alter abnehmen (Shvartz und Reibold, 1990). Pro Lebensdekade nimmt die V_{O_2max} um ca. 8% bis 10% ab (Hollmann, 2006). Durch Ausdauertraining ist eine Erhöhung der V_{O_2max} möglich (Hollmann et al. 2009), die unter anderem durch das kardiale, vaskuläre und muskuläre System limitiert wird (Dempsey et al., 1984) (Hill et al., 1924) (Powers et al., 1989) (Hepple, 2000). Für diese Studie wurde die Spiroergometrie auf einem Laufband durchgeführt. Die Probanden wurden über das Prozedere aufgeklärt, an ein 12-Kanal-EKG angeschlossen und mit einem Blutdruckmessgerät versehen. Die Probanden liefen bis zur subjektiven maximalen Ausbelastung. Das Messgerät wurde vor jeder Belastung bezüglich Raumluft und Volumen kalibriert.

3.3.7 Duplexsonographie der Arteria carotis communis

Mit Hilfe hochauflösender B-Mode-Sonographie können die Grenzen der einzelnen Gefäßwandschichten dargestellt werden. Dabei zeigen sich im sonographischen Lon-

gitudinalschnitt zwei parallele echoreiche Linien, die von einer echoarmen Schicht getrennt werden. Bei diesem physikalischen Artefakt handelt es sich nicht um Intima, Media und Adventitia, sondern um den sogenannten „Grenzzonenreflex“. Er entsteht durch die Reflexion von Schallwellen an Grenzflächen unterschiedlicher Körperstrukturen (Terwey et al., 1984) (Widder und Görtler, 2004). Der Schallwiderstand wird auch als Impedanz bezeichnet. Da jede Körperstruktur eine spezifische Impedanz besitzt, werden die Schallwellen abhängig vom Impedanzunterschied unterschiedlich stark reflektiert. Hält man den Schallkopf so, dass die Gefäße senkrecht zum Schall verlaufen, zeigen sich von innen nach außen das echoarme Gefäßlumen, eine echoreiche Linie, eine echoarme Schicht und eine zweite echoreiche Linie. Die erste echoreiche Linie entspricht der Grenzfläche zwischen Lumen und Intima und die zweite der Grenzfläche zwischen Media und Adventitia. Die Strecke zwischen den echoreichen Linien wird als IMT bezeichnet (Touboul et al., 1992).

Die Duplexsonographie der ACC wurde mit Hilfe eines Ultraschallgerätes (IE33, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) unter Verwendung eines 11-MHz-linear-Schallkopfes (Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande) gemacht und durch die integrierte Software (Philips QLAB® IMT plug-in, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) automatisch analysiert. Hierzu wurde nach Darstellung des Bulbus carotis mit gut erkennbarer Intima und Media ein Messquadrat circa 1 cm bis 2 cm proximal des Bulbus carotis platziert. Das Ultraschallgerät erkannte den Verlauf der ACC und bestimmte entsprechend die Dicke. Die Werte wurden als gültig angenommen, wenn mindestens 80 % des Verlaufes der ACC innerhalb des Messquadrates erkannt wurden, ansonsten wurde die Darstellung nochmals optimiert und erneut gemessen. Die Duplexsonographie umfasste die IMT der rechten und der linken Halsschlagader am Ende der Systole, mit Hilfe derer der Mittelwert berechnet wurde.

3.3.8 Analyse der Retinalgefäße

Die retinalen Arteriolen und Venolen wurden mit Hilfe des Retinal Vessel Analyzers der Firma IMEDOS untersucht. Der Retinal Vessel Analyzer besteht aus einer mydriatischen Funduskamera (FF 450, Firma Carl Zeiss), einer daran angeschlossenen CCD-Farbkamera und CCD-Videokamera (charge coupled device), einer Workstation mit hard- und softwareseitigen Mess-, Steuer- und Auswertemodulen und einem Rechner mit Fundus- und Datenmonitor, auf dem sich die Programme für den Retinal Vessel Analyzer und Vesselmap/Visualis der Firma IMEDOS zur Auswertung (Seifertl und Vilser, 2002) befinden. Die Funduskamera beleuchtet den Augenhintergrund. Dieses Licht wird zum Teil von den Erythrozyten absorbiert und zum anderen von den unterschiedlichen Schichten der Retina reflektiert. Die CCD-Kamera kann diese Reflexionen erfassen. Zu Beginn wurde das nicht zu untersuchende Auge mit Hilfe einer Augenklappe abgedeckt, um Doppelbilder zu vermeiden. Die Probanden mussten nun mit dem anderen Auge einen hellen Punkt, der zur Orientierung gedacht ist, fixieren. Im Anschluss wurde die Funduskamera so eingestellt, dass der Augenhintergrund möglichst gleichmäßig ausgeleuchtet wurde und keine Randreflexe vorhanden waren. Außerdem wurden die Gefäße scharf gestellt und Reflexstreifen auf den Gefäßen vermieden. Die Fundusbilder wurden dabei mit einer Winkeleinstellung von 30° und einer Positionierung der Papille im Zentrum des Bildes geschossen. Die Bilder wurden anschließend mit Vesselmap/Visualis analysiert. Zunächst wurde ein Messkreis auf der Papille zentriert und diese somit identifiziert. Ein Fadenkreuz markierte den Gefäßursprung im Zentrum der Papille. Gleichzeitig legte dieser Vorgang die Messzone mit ungefähr 0,5 bis 1 Papillendurchmesser vom Papillenrand entfernt zentrisch zum Messkreis fest. In dieser Messzone wurden alle Arterien und Venen mit einem Durchmesser $> 25 \mu\text{m}$ markiert. Venen erscheinen hier kontrastreicher, breiter und dunkelrot. Arterien stellen sich transparent, hellrot und mit hellen Reflexen dar. Arterien überkreuzen ausschließlich Venen und umge-

kehrt. Bei einer Gefäßverzweigung innerhalb der Messzone wurden entweder das Einzelgefäß oder die Äste vermessen. Mittels Parr-Hubbard-Formeln (Hubbard et al., 1999) ermittelte Vesselmap/Visualis aus der Summe der einzelnen arteriellen und venulären Gefäßdurchmesser das CRAE und das CRVE unter der Annahme, dass die Summe der peripheren arteriellen bzw. venösen Äste in einem bestimmten Abstand dem Durchmesser des Stammgefäßes entspricht. Für die Arteriolen gilt:

$$W_a = \sqrt{0,87W_{a1}^2 + 1,01W_{a2}^2 - 0,22W_{a1}W_{a2} - 10,76} \quad (3.4)$$

W_a : Durchmesser der Stammarterie

W_{a1} : Durchmesser des kleineren arteriellen Gefäßastes

W_{a2} : Durchmesser des größeren arteriellen Gefäßastes

Für die Venolen gilt:

$$W_v = \sqrt{0,72W_{v1}^2 + 0,91W_{v2}^2 + 450,05} \quad (3.5)$$

W_v : Durchmesser der Stammvene

W_{v1} : Durchmesser des kleineren venulären Gefäßastes

W_{v2} : Durchmesser des größeren venulären Gefäßastes

Die Formeln wurden jeweils auf die sechs größten Arterien beziehungsweise Venen angewendet. Es wurde das Gefäß mit dem größten Durchmesser mit dem Gefäß mit dem kleinsten Durchmesser gepaart, das Gefäß mit dem zweitgrößten Durchmesser mit dem Gefäß mit dem zweitkleinsten Durchmesser gepaart und das Gefäß mit dem drittgrößten Durchmesser mit dem Gefäß mit dem drittkleinsten Durchmesser gepaart. Somit ergeben sich drei Durchmesser, von denen der kleinere mit dem größeren gepaart wird und das Ergebnis mit dem mittleren Durchmesser letztlich das retinale Gefäßequivalent ergibt. Aus dem Quotient von CRAE und CRVE errechnet

sich die AVR. Eine AVR kleiner 1 bedeutet, dass die Arteriolen kleiner sind, ein AVR größer 1, dass die Venolen kleiner sind. Aus den Werten für AVR, CRAE und CRVE des rechten und linken Auges wurde jeweils der Mittelwert berechnet.

3.3.9 Messungen während des Marathons

Während des Marathons wurden die durchschnittliche und maximale Herzfrequenz gemessen. Dies geschah individuell mit eigenen Pulsuhren. Ebenso wurde die Marathonzeit erfasst.

3.3.10 Fragebogen zur Laufhistorie

Der Fragebogen zur Laufhistorie enthielt Fragen zu der Anzahl gelaufener Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons und ferner der Stundenanzahl an Lauftraining pro Woche, der Häufigkeit des Lauftrainings pro Woche und dem Kilometerjahresumfang zwischen den beiden Studien 2009 und 2013.

3.4 Statistische Methoden

Alle für die vorliegende Studie relevanten erhobenen Daten der Be-MaGIC-Studie als auch der Enzy-MagIC-Studie sowie der Fragebögen zur Laufhistorie wurden zunächst in eine Tabelle integriert. Hierfür wurde das Datenblatt von Microsoft [®] Excel [®] für Mac 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Im Anschluss wurden die Daten in die statistische Software SPSS 24.0 (IBM INC, Armonk, New York, USA) importiert und ausgewertet. Zunächst wurden die Variablen auf Normalverteilung mittels visueller Inspektion von Histogrammen und Shapiro-Wilk-Tests untersucht. Deskriptive Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung für normal verteilte Parameter oder als Median (Interquartilbereich (IQR)) für nicht normal verteilte Parameter beschrieben. Da die Voraussetzungen für eine Korrelation

nach Bravais-Pearson nicht vollständig gegeben waren, erfolgte die Berechnung der Rangkorrelation nach Spearman. Es wurde für die Laufleistung, die absolvierten Halbmarathons, Marathons, Ultramarathons und die Gesamtzahl der Läufe und jeweils die AVR und die IMT der Korrelationskoeffizient berechnet. Dieser kann Werte zwischen -1 bis +1 annehmen, wobei ein positives Vorzeichen einen gleichsinnigen, ein negatives Vorzeichen einen gegensinnigen Zusammenhang angibt. Für das Ausmaß des Korrelationskoeffizienten galt für 0,00 bis 0,19 kein oder sehr schwacher Zusammenhang, 0,20 bis 0,30 schwacher Zusammenhang, 0,40 bis 0,69 moderater Zusammenhang, 0,70 bis 0,89 starker Zusammenhang und 0,90 bis 1,00 sehr starker Zusammenhang. Selbiges galt für den negativen Bereich. Für alle Analysen wurde ein Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Die Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 38 männlichen Probanden, die bereits 2009 an der Be-MaGIC-Studie teilgenommen hatten und 2013 im Rahmen der Be-MaGIC-Studie oder ohne Teilnahme an der Studie untersucht wurden.

4.1.1 Analyse auf Normalverteilung

Eine Normalverteilung konnte mittels visueller Inspektion von Histogrammen und Shapiro-Wilk-Test für folgende Variablen nachgewiesen werden (siehe 4.1, 4.2, 4.3, 4.4):

- Alter, BMI, Körperfettanteil, systolischer Blutdruck, Glukose, Cholesterin, LDL, AVR und CRAE 2009
- Alter, BMI, Körperfettanteil, Glukose, Cholesterin, LDL, relative V_{O_2max} , IMT, AVR, CRAE und CRVE 2013
- Laufleistung

Tabelle 4.1: Shapirow-Wilk-Test auf Normalverteilung der Daten von 2009

	Statistik	df	Signifikanz
Alter bei Visite (y)	0,955	42	0,100
BMI (kg/m ²)	0,983	42	0,793
Körperfett (%)	0,970	42	0,333
systolischer Blutdruck (mmHg)	0,958	42	0,127
Glukose (mg/dl)	0,977	42	0,531
Cholesterin (mg/dl)	0,984	42	0,796
HDL (mg/dl)	0,940	42	0,028
LDL (mg/dl)	0,979	42	0,619
Triglyceride (mg/dl)	0,770	42	0,000

4.1.2 Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2009

Das Alter betrug im Mittel $45,9 \pm 7,4$ Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 27 und der älteste 58 Jahre alt.

Der BMI betrug im Mittel $23,45 \pm 2,12$ kg/m². Das Maximum lag bei 28,14 kg/m², das Minimum bei 19,09 kg/m².

Der Körperfettgehalt betrug im Mittel $14,7 \pm 3,73$ %. Das Maximum lag bei 22,33 %, das Minimum bei 7,75 %.

Der periphere systolische Blutdruck betrug im Mittel 124 ± 11 mmHg. Das Maximum lag bei 150 mmHg, das Minimum bei 105 mmHg (siehe 4.5).

4.1.3 Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2013

Der Altersdurchschnitt betrug im Mittel $49,7 \pm 7,4$. Der jüngste Teilnehmer war 31 und der älteste 62 Jahre alt.

Der BMI betrug im Mittel $23,71 \pm 2,40$ kg/m². Das Maximum lag bei 29,60 kg/m², das Minimum bei 19,40 kg/m².

Tabelle 4.2: Shapirow-Wilk-Test auf Normalverteilung der Daten von 2013

	Statistik	df	Signifikanz
Alter bei Visite (y)	0,964	43	0,189
BMI (kg/m ²)	0,980	43	0,662
Körperfett (%)	0,965	43	0,207
systolischer Blutdruck (mmHg)	0,877	43	0,000
Glukose (mg/dl)	0,975	35	0,581
Cholesterin (mg/dl)	0,975	35	0,588
HDL (mg/dl)	0,903	35	0,005
LDL (mg/dl)	0,968	35	0,384
Triglyceride (mg/dl)	0,899	35	0,000
relative V_{O_2max} (ml O_2 /min/kg Körpermasse)	0,992	35	0,995

Tabelle 4.3: Shapirow-Wilk-Test auf Normalverteilung der AVR, CRAE, CRVE und IMT 2009 und 2013

	Statistik	df	Signifikanz
AVR 2009	0,960	41	0,161
CRAE 2009 (μm)	0,916	41	0,005
CRVE 2009 (μm)	0,985	41	0,863
AVR 2013	0,981	39	0,728
CRAE 2013 (μm)	0,961	39	0,195
CRVE 2013 (μm)	0,979	39	0,666
IMT 2009 (mm)	0,940	41	0,032
IMT 2013 (mm)	0,954	41	0,097

Der durchschnittliche Körperfettgehalt betrug im Mittel $14,86 \pm 4,21$ %. Das Maximum lag bei 25 %, das Minimum bei 8 % (siehe 4.6).

Tabelle 4.4: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Laufleistung und Wettkämpfe 2009-2013

	Statistik	df	Signifikanz
Laufleistung 2009-2013 (km)	0,973	43	0,393
Halbmarathon 2009-2013 (Anzahl)	0,848	43	0,000
Marathon 2009-2013 (Anzahl)	0,753	43	0,000
Ultramarathon 2009-2013 (Anzahl)	0,372	43	0,000
Wettkämpfe 2009-2013 (Anzahl)	0,679	43	0,000

Tabelle 4.5: Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2009

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter bei Visite (y)	43	45,9	7,4	27	58
BMI (kg/m ²)	42	23,45	2,12	19,09	28,14
Körperfett (%)	42	14,7	3,73	7,75	22,33
systolischer Blutdruck (mmHg)	43	124	10,7	105	150

Der Median des peripheren systolischen Blutdrucks betrug 130 mmHg. Der Interquartilbereich reichte von 117,5 mmHg bis 137,5 mmHg (siehe 4.7).

4.1.4 Deskriptive Analyse der Daten aus den Blutuntersuchungen 2009

Die Blutglukose betrug im Mittel $87,31 \pm 7,95$ mg/dl. Das Maximum lag bei 104 mg/dl, das Minimum bei 73 mg/dl.

Das Gesamt-Cholesterin betrug im Mittel $204,86 \pm 36,02$ mg/dl. Das Maximum lag bei 279 mg/dl, das Minimum bei 126 mg/dl.

Das LDL betrug im Mittel $134,88 \pm 31,09$ mg/dl. Das Maximum lag bei 213 mg/dl, das Minimum bei 73 mg/dl (siehe 4.8).

Tabelle 4.6: Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2013

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter bei Visite (y)	43	49,7	7,4	31	62
BMI (kg/m ²)	43	23,71	2,40	19,40	29,40
Körperfett (%)	43	14,86	4,21	8,00	25,00

Tabelle 4.7: Deskriptive Analyse des systolischen Blutdrucks 2013

	N	Median	25%-Perzentile	75%-Perzentil
systolischer Blutdruck (mmHg)	43	130,0	117,5	137,5

Der Median des HDL betrug 43 mg/dl. Der Interquartilbereich reichte von 56 mg/dl bis 70 mg/dl.

Der Median der Triglyceride betrug 94 mg/dl. Der Interquartilbereich reichte von 67 mg/dl bis 121 mg/dl (siehe 4.9).

Tabelle 4.8: Deskriptive Analyse der Glukose, des Cholesterins und der LDL 2009

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Glukose (mg/dl)	42	87,31	7,98	73	104
Cholesterin (mg/dl)	43	204,86	36,02	126	279
LDL (mg/dl)	43	143,88	31,09	73	213

4.1.5 Deskriptive Analyse der Daten aus den Blutuntersuchungen und der Spiroergometrie 2013

Die Blutglukose betrug im Mittel $83,75 \pm 6,34$ mg/dl. Das Maximum lag bei 100 mg/dl, das Minimum bei 73 mg/dl.

Das Gesamt-Cholesterin betrug im Mittel $203,81 \pm 36,61$ mg/dl. Das Maximum lag

Tabelle 4.9: Deskriptive Analyse der HDL und der Triglyceride 2009

	N	Median	25%Perzentil	75%Perzentil
HDL (mg/dl)	43	63	65	70
Triglyceride (mg/dl)	43	94	67	121

bei 306 mg/dl, das Minimum bei 122 mg/dl.

Das LDL betrug im Mittel $134,58 \pm 31,37$ mg/dl. Das Maximum lag bei 233 mg/dl, das Minimum bei 66 mg/dl (siehe 4.10).

Der Median des HDL betrug 56,50 mg/dl. Der Interquartilbereich reichte von 47,25 mg/dl bis 62,75 mg/dl.

Der Median der Triglyceride betrug 88,50 mg/dl. Der Interquartilbereich reichte von 72,75 mg/dl bis 109,00 mg/dl (siehe 4.11).

Die V_{O_2max} betrug im Mittel $47,80 \pm 5,89$ ml/min. Das Maximum lag bei 62,34 ml/min, das Minimum bei 33,49 ml/min (siehe 4.10).

Tabelle 4.10: Deskriptive Analyse der Glukose, der Cholesterin, der LDL und der relativen V_{O_2max} 2013

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Glukose (mg/dl)	36	83,75	6,34	73	100
Cholesterin (mg/dl)	36	203,81	36,61	122	306
LDL (mg/dl)	36	134,58	31,37	66	233
relative V_{O_2max} (ml O ₂ /min/kg Körpermasse)	35	47,80	5,89	33,49	62,34

4.1.6 Deskriptive Analyse der Funduskopie der Retinalgefäße 2009

Der Median des CRAE betrug 196,10 μ m. Der Interquartilbereich reichte von 188,38 μ m bis 204,15 μ m (siehe 4.12).

Tabelle 4.11: Deskriptive Analyse der HDL und der Triglyceride 2013

	N	Median	25%Perzentil	75%Perzentil
HDL (mg/dl)	36	56,50	47,25	62,75
Triglyceride (mg/dl)	36	88,50	72,75	109,00

Das CRVE betrug im Mittel $223,85 \pm 19,35 \mu\text{m}$. Das Maximum lag bei $268,80 \mu\text{m}$, das Minimum bei $187,75 \mu\text{m}$.

Die AVR betrug im Mittel $0,89 \pm 0,07$. Das Maximum lag bei $1,01$, das Minimum bei $0,70$ (siehe 4.13).

Tabelle 4.12: Deskriptive Analyse des CRAE 2009

	N	Median	25%-Perzentil	75%-Perzentil
CRAE (μm)	41	196,10	188,38	204,15

Tabelle 4.13: Deskriptive Analyse des CRVE und der AVR 2009

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
CRVE (μm)	41	233,85	19,35	187,75	268,80
AVR	41	0,89	0,07	0,70	1,01

4.1.7 Deskriptive Analyse der Funduskopie der Retinalgefäße 2013

Das CRAE betrug im Mittel $183,27 \pm 17,83 \mu\text{m}$. Das Maximum lag bei $214,00 \mu\text{m}$, das Minimum bei $140,00 \mu\text{m}$.

Das CRVE betrug im Mittel $218,63 \pm 19,5 \mu\text{m}$. Das Maximum lag bei $266,00 \mu\text{m}$, das Minimum bei $177,0 \mu\text{m}$.

Die AVR betrug im Mittel $0,85 \pm 0,07$. Das Maximum lag bei $0,98$, das Minimum bei $0,71$ (siehe 4.14).

Tabelle 4.14: Deskriptive Analyse des CRAE, des CRVE und der AVR 2013

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
CRAE (μm)	39	183,27	17,84	149,00	214,00
CRVE (μm)	39	218,63	19,50	177,00	266,00
AVR	39	0,85	0,07	0,71	0,98

4.1.8 Deskriptive Analyse der Duplexsonographie der Arteria carotis communis 2009

Der Median der IMT betrug 0,60 mm. Der Interquartilbereich reichte von 0,54 mm bis 0,69 mm (siehe 4.15).

Tabelle 4.15: Deskriptive Analyse der IMT 2009

	N	Median	25%-Perzentil	75%-Perzentil
IMT (mm)	41	0,60	0,54	0,69

4.1.9 Deskriptive Analyse der Duplexsonographie der Arterie carotis communis 2013

Die IMT betrug im Mittel $0,66 \pm 0,13$ mm. Das Maximum lag bei 1,00 mm, das Minimum bei 0,44 mm (siehe 4.16).

Tabelle 4.16: Deskriptive Analyse der IMT 2013

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
IMT (mm)	41	0,66	0,13	0,44	1,00

4.1.10 Deskriptive Analyse der Daten aus der Trainingshistorie

Die zurückgelegte Strecke der $3,8 \pm 0,4$ Jahre von 2009 bis einschließlich 2013 betrug im Mittel 9824 ± 4295 km. Das Maximum lag bei 22 880 km, das Minimum bei 2080 km (siehe 4.17).

Der Median der Anzahl der Halbmarathons 2009 bis 2013 betrug 3. Der Interquartilbereich reichte von 1 bis 7. Das Maximum lag bei 15, das Minimum bei 0.

Der Median der Anzahl der Marathons 2009 bis 2013 betrug 4. Der Interquartilbereich reichte von 2 bis 5. Das Maximum lag bei 22, das Minimum bei 0.

Der Median der Anzahl der Ultramarathons 2009 bis 2013 betrug 0. Der Interquartilbereich reichte von 0 bis 0. Das Maximum lag bei 24, das Minimum bei 0.

Der Median der Anzahl der Wettkämpfe 2009 bis 2013 betrug 7. Der Interquartilbereich reichte von 4 bis 12. Das Maximum lag bei 61, das Minimum bei 1 (siehe 4.18).

Die Wettkämpfe wurden als Summe der absolvierten Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons definiert.

Tabelle 4.17: Deskriptive Analyse der Laufleistung von 2009 bis 2013

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Laufleistung (km)	43	9824	4295	2080	22880

Tabelle 4.18: Deskriptive Analyse der Halbmarathons, Marathons, Ultramarathons und Wettkämpfe

	N	Median	Min	Max	25%-Perzentil	75%-Perzentil
Halbmarathon (n)	43	3	0	15	1	7
Marathon (n)	43	4	0	22	2	5
Ultramarathon (n)	43	0	0	24	0	0
Wettkämpfe (n)	43	7	1	61	4	12

4.2 Assoziationsanalysen der AVR der Studienpopulation

Die Rangkorrelationsanalysen nach Spearman ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Δ AVR und der Laufleistung ($p = 0,189$), der Anzahl der Halbmarathons ($p = 0,658$), der Marathons ($p = 0,134$), der Ultramarathons ($p = 0,325$) oder der Wettkämpfe ($p = 0,242$). Die sehr gering gemessenen Werte der Korrelationskoeffizienten von $r = 0,218$ (Laufleistung), $r = 0,074$ (Halbmarathon), $r = 0,248$ (Marathon), $r = 0,164$ (Ultramarathon) und $r = 0,195$ (Wettkämpfe) deuten auf keine Korrelation hin (siehe 4.19).

Tabelle 4.19: Rangkorrelationsanalysen nach Spearman

	Senkung der AVR (Δ AVR)		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Laufleistung (km)	0,218	0,189	38
Halbmarathon (Anzahl)	0,074	0,658	38
Marathon (Anzahl)	0,248	0,134	38
Ultramarathon (Anzahl)	0,164	0,325	38
Wettkämpfe (Anzahl)	0,195	0,242	38

4.3 Assoziationsanalysen der IMT der Studienpopulation

Die Rangkorrelationsanalysen nach Spearman ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Δ IMT und der Laufleistung ($p = 0,904$), der Anzahl der Halbmarathons ($p = 0,925$), der Marathons ($p = 0,714$), der Ultramarathons ($p = 0,224$) oder der Wettkämpfe ($p = 0,832$). Die sehr gering gemessenen Werte der

4 Ergebnisse

Korrelationskoeffizienten von $r = 0,020$ (Laufleistung), $r = -0,016$ (Halbmarathon), $r = -0,061$ (Marathon), $r = 0,199$ (Ultramarathon) und $r = -0,035$ (Wettkämpfe) deuten auf keine Korrelation hin (siehe 4.20).

Tabelle 4.20: Rangkorrelationsanalysen nach Spearman

	Steigung der IMT (mm) (Δ IMT)		
	Korrelationskoeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Laufleistung (km)	0,020	0,904	39
Halbmarathon (Anzahl)	- 0,016	0,925	39
Marathon (Anzahl)	- 0,061	0,714	39
Ultramarathon (Anzahl)	0,199	0,224	39
Wettkämpfe (Anzahl)	- 0,035	0,832	39

5 Diskussion

Wie bereits in Kapitel 2 beschrieben, stellen sportliche Aktivitäten wie das Laufen eine Möglichkeit zur Reduktion des Risikos von kardiovaskulärer Mortalität und kardiovaskulären Erkrankungen dar. Während bei Marathonläufern vor allem Veränderungen während und kurz nach einem Marathon untersucht wurden (Pressler et al., 2011) (Nussbaumer et al., 2014) (Pahkala et al., 2011) (Kozakova et al., 2010) (Sato et al. 2008) (Palatini et al., 2011) (Kim et al., 2006), rücken erst neuere Studien der letzten Jahre die langfristigen Auswirkungen von sportlicher Belastung und auch Extrembelastung auf das kardiovaskuläre System in den Vordergrund. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der akuten körperlichen Belastung durch die wiederholte Teilnahme an Halbmarathon, Marathon und Ultramarathon von Marathonläufern über den Zeitraum von vier Jahren und deren Auswirkung sowohl auf die Gefäße des Augenhintergrundes als auch der Arteria carotis communis. Zusammenfassend ließ sich in dieser Studie kein Hinweis darauf finden, dass die wiederholte Teilnahme an Halbmarathon, Marathon und Ultramarathon als stark belastende Ereignisse zu einer Verminderung der AVR oder einer Erhöhung der IMT als Marker für Veränderungen der zentralen und peripheren im Sinne vaskulärer Schädigung führt. Die in Kapitel 4 beschriebenen Ergebnisse im Hinblick auf die AVR und auf die IMT der Arteria carotis communis sollen hier nochmals getrennt kritisch hinterfragt und beleuchtet werden.

5.1 Analyse der AVR bei Marathonläufern

Beim Probandenkollektiv handelte es sich um gesunde Männer, was durch die Ein- und Ausschlusskriterien sowohl für die Be-MaGIC-Studie als auch die Enzy-MagIC-Studie sicher gestellt wurde, im Alter von durchschnittlich 49,7 Jahren. Herzerkrankungen wurden durch eine Blutdruckmessung, ein Belastungs-EKG, eine Echokardiographie und eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Anamnese ausgeschlossen. Sowohl die große Zahl bereits absolvierter Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons als auch die in den angegebenen Fragebögen erreichte Laufleistung im Training ließ auf eine gut trainierte Kohorte schließen.

Studien konnten zeigen, dass ein akuter Effekt von körperlicher Betätigung wie beispielsweise der Lauf eines Marathons eine signifikante Steigerung der AVR durch einen verhältnismäßig größeren Anstieg der CRAE als der CRVE ist. Die Werte normalisierten sich nach kurzer Zeit (Pressler et al., 2011) (Nussbaumer et al., 2014). Aber auch langfristig wirkt sich regelmäßige physische Aktivität positiv auf die AVR sowohl bei Normal- als auch Übergewichtigen aus (Hanssen et al., 2011). Vor allem die verringerte Ausschüttung von ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) durch Sport (Riccioni et al., 2015), das die NO-Synthese inhibiert und damit die Endothelfunktion beeinträchtigt, scheint dabei eine Schlüsselposition einzunehmen (Hanssen et al., 2011) (Hemminki et al., 2007).

In dieser Studie konnte sowohl zwischen der Laufleistung von 2009 bis 2013 und Δ AVR ($r = 0,187$) als auch der absolvierten Wettkämpfe von 2009 bis 2013 und Δ AVR ($r = 0,050$) keine signifikant hohe Korrelation festgestellt werden. Der Mittelwert der AVR von $0,85 \pm 0,07$ bei einem mittleren Alter von 50 ± 7 Jahren ähnelt den Ergebnissen von Michelson et al. (Michelson et al., 2005) und Wong et al. (Wong et al., 2001). Beide Studien untersuchten mögliche Verbindungen zwischen mikrovaskulären Anomalien durch Bluthochdruck und andere vaskuläre Prozesse im Sinne einer Abnahme der AVR und Schlaganfällen und Herzinfarkten. Interessant ist

jedoch die hohe AVR-Abnahme von im Mittel $0,04 \pm 0,07$ innerhalb von vier Jahren, die im Gegensatz zur bisher publizierten Abnahme von durchschnittlich 0,01 pro Lebensdekade steht (Leung et al., 2003) (Wong, 2002) (Wong et al., 2003a). Jedoch gibt es zur AVR noch keine klassisch publizierten Normalwerte. Im Mittelpunkt der Forschung stehen vielmehr Assoziationanalysen bezüglich Risikofaktoren insbesondere der kardiovaskulären Mortalität, deren Einfluss auf die Gefäße in der nicht-invasiven Untersuchung des Augenhintergrundes oftmals zuerst erkannt wird (Bowling und Kanski, 2017). Insbesondere die arterielle Hypertonie zeigt sich hier zunächst als Verschmälerung der arteriellen Gefäße, was in einer verminderten AVR resultiert. Das klinische Bild wird als Fundus hypertonicus bezeichnet und nach Keith, Wagner und Barker in vier Stadien unterteilt.

Beim Fundus hypertonicus Grad I finden sich zunächst nur verengte arterielle Gefäße teilweise noch ohne bekannte arterielle Hypertonie. Die dabei verminderte AVR kann bereits als Zeichen einer Gefäßschädigung gedeutet werden. Der Fundus hypertonicus Grad II zeichnet sich durch einen verbreiterten Reflex der Arterien aus, was als Kupferdrahtreflex bezeichnet wird. Zusätzlich kommt es zu Veränderungen an den Kreuzungsstellen zwischen Venen und Arterien. Die Vene kreuzt die Arterie im stumpfen Winkel und scheint in das Netzhautgewebe abzutauchen (Salus-Zeichen). Die Maximalvariante des Kupferdrahtreflexes zeigt sich als Silberdrahtreflex bei Grad III des Fundus hypertonicus, was der zunehmenden Arteriosklerose geschuldet ist. Diese führt auch zu einer Verengung der Venen an den Kreuzungen (Gunn-Zeichen) und einem Rückstau des Blutes, wodurch die Venen zwischen den Kreuzungszeichen verdickt imponieren (Bonnet-Zeichen). Feine, strichförmige Netzhautblutungen, infarktbedingte Ödeme (Cotton-wool-Herde) und intraretinale Lipidablagerungen (harte Exsudate), die sich peripher und als makuläre Sternfigur zentral um die Makula wie kalkspritzerartige Herde bilden, komplettieren das Bild. Im schwersten Stadium der hypertensiven Retinopathie kommt es zusätzlich zu einem Papillenödem (Bowling und Kanski, 2017).

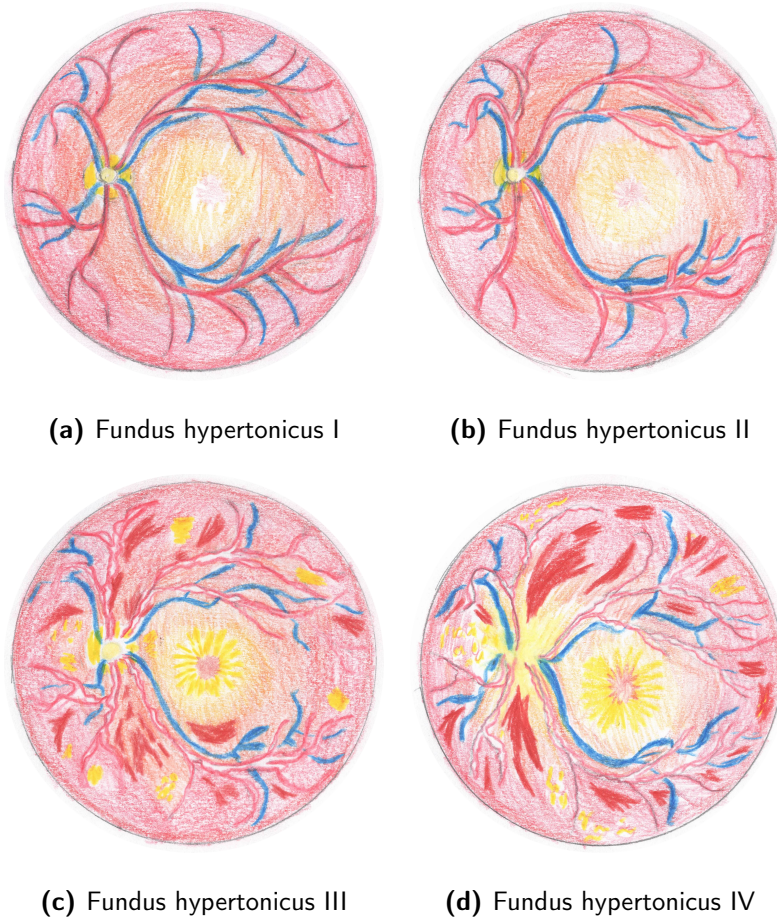


Abbildung 5.1: Fundus hypertonicus nach Keith, Wagner und Barker

Eine Korrelation zwischen der AVR und dem BMI, den Blutfettwerten und dem Blutdruck konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Diese Werte befanden sich bei allen Probanden im Normbereich. Die Messungen von 2009 und 2013 könnten durch die Anzahl der ausgewählten Gefäße beeinflusst worden sein (Knutson et al., 2003). Zwar wurde die Gefäßanalyse mit demselben Gerät und nach dem gleichen Schema durchgeführt, jedoch ist es unwahrscheinlich, dass bei jedem Probanden in den Messungen von 2009 und 2013 dieselben Gefäße und die gleiche Anzahl an Gefäßen gewählt wurden. Auch die Qualität der Aufnahmen spielt eine Rolle bei der Bestimmung der retinalen Werte (Chandler et al., 2011). Zusätzlich muss beachtet

werden, dass die Aufnahmebedingungen 2013 nicht exakt wiederholt werden konnten. Auf Faktoren wie die Aufnahme während Systole beziehungsweise Diastole oder Tageszeit während der Funduskopie wurde nicht geachtet, obwohl diese ebenfalls eine Änderung der Werte der AVR erzeugen (Knudtson et al., 2004) (von Hanno et al., 2014). Eine mögliche Ametropie oder innerhalb der vier Jahre entwickelten Ametropie der Probanden wurde ebenfalls trotz möglicher Einflüsse nicht diagnostiziert und berücksichtigt (Wong, 2004a).

Lässt man Messfehler und methodisch bedingte Veränderungen und somit auch die hohe Differenz zwischen den Werten von 2009 und 2013 außer Acht, ist vor allem die große Spannweite der gemessenen Werte interessant. Mögliche Einflüsse durch den Lebensstil der Marathonläufer könnten starke Änderungen der CRAE und CRVE und damit auch der AVR mit sich bringen. So wurden beispielsweise die Ernährungsgewohnheiten in dieser Studie nicht abgebildet und mit den vorhandenen Daten korreliert. Kaushik et al. konnten eine Assoziation zwischen einem erhöhten Konsum von Fisch und einem größeren Durchmesser der Arterien sowie geringem Durchmesser der Venen feststellen (Kaushik et al., 2008). Mittlerweile ist auch hinreichend bekannt, dass eine mediterrane Diät, zu der ein hoher Fischkonsum gezählt wird, unter anderem die Endothelfunktion verbessert und somit eine AVR-Minderung im Sinne der Atherosklerose verhindert. Auch die körperliche Betätigung neben dem Marathontraining könnte einen Einfluss auf die AVR der Probanden gehabt haben. Die ARIC-Study erstellte zu diesem Zweck einen Fragebogen, der neben einem „sport index“ auch einen „work index“ enthielt, sodass zusätzlich die oft nicht unerhebliche Belastung durch berufliche Aufgaben miteinbezogen wurde (Tikellis et al. 2010). Einen Einfluss der Luftverschmutzung auf die Retinalgefäße konnten Adar et al. im Rahmen der MESA-Study nachweisen (Adar et al., 2010). Vor allem in Regionen, in denen die Probanden einer stärkeren Luftverschmutzung ausgesetzt waren, verengten sich die Retinalarterien. Eine mögliche Differenz der Belastung durch Luftverschmutzung aufgrund unterschiedlicher Wohnsitze wurde

in dieser Studie nicht berücksichtigt, da eine genaue und individuelle Messung der Feinstaubbelastung nicht vorgenommen werden konnte.

In Zeiten der personalisierten Medizin insbesondere in der Pharmazie rücken auch individuelle Empfehlungen bezüglich körperlicher Bewegung immer mehr in den Vordergrund. Ohne Zweifel bringen Ausdauertraining und Krafttraining einen erheblichen Nutzen für die Gesundheit und senken die Gesamtmortalität (Paffenbarger et al., 1993) (Sandvik et al., 1993) (Sarna et al., 1993) (Mora et al., 2007). Jedoch stellt sich die Frage, ob für jedes Individuum die gleiche Art und die gleiche Intensität zu den gleichen Ergebnissen führen (Hecksteden et al., 2015) (Mann und Lambert, 2014) (Buford et al., 2013). Bouchard et al. diskutierten eine Assoziation zwischen einer Verbesserung der V_{O_2max} nach einem standardisierten 20-wöchigem Training und 21 Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide polymorphisms, SNPs). Eine hohe Anzahl an Allelen korrelierte mit einer signifikant höheren Steigerung der V_{O_2max} (Bouchard et al., 2011). Aber nicht nur die Effekte von Ausdauertraining sondern auch die von Krafttraining scheinen durch Gene beeinflusst zu werden (Davidsen et al., 2011). Davidsen et al. diskutierten die Expression von micro Ribonucleic Acid (microRNA) und deren Einfluss auf die Steigerung der Muskelmasse nach einem 12-wöchigen Krafttraining (Davidsen et al., 2011).

Beleuchtet man Studien bezüglich des Effekts von körperlichem Training, fällt auf, dass häufig die aus den Ergebnissen ermittelten Mittelwerte oder Mediane als gemeingültig gesehen werden. So ist es zwar wahrscheinlich, dass bei einer Reproduktion der Studien erneut ähnliche Mittelwerte oder Mediane ermittelt werden können, jedoch spiegelt dies das breite Spektrum der möglichen Effekte auf das Individuum nicht wider. Mann et al. wiesen ebenfalls das wichtige Phänomen der „high responder“ und „low responder“ und die Notwendigkeit von individuellen Empfehlungen hin (Mann und Lambert, 2014).

5.2 Analyse der IMT der ACC bei Marathonläufern

Die Analyse der IMT kann als Marker einer beginnenden Atherosklerose insbesondere der Koronargefäße dienen (Piepoli et al., 2016) (Lorenz et al., 2012). Eine erhöhte IMT wird mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle assoziiert (Lorenz et al., 2007). Der Anstieg der IMT geht relativ linear im Verhältnis zur Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Hypercholesterinämie und Adipositas einher, deren Einfluss durch die Wahl der Probanden möglichst gering gehalten wurde. Somit ist die Veränderung durch das Lebensalter mit einer Steigerung von 0,1 mm pro Dekade und Normwerten von 0,5 mm zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr neben der physiologischen Belastung durch das Laufen einer der stärksten Einflussfaktoren in dieser Studie (Pursnani et al., 2014) (Lorenz et al., 2012). Wie in Kapitel 2.5 beschrieben, scheint körperliche Belastung das Wachstum der IMT zu verlangsamen (Pahkala et al., 2011) (Kozakova et al., 2010) (Sato, Makita, Uchida, Ishihara und Majima, 2008) (Palatini, Puato, Rattazzi und Pauletto, 2011) (Kim et al., 2006). Dies geschieht vermutlich zum einen durch druckbedingte Dehnung und Scherbeanspruchung als auch durch eine Verringerung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Allerdings wurde dieser positive Effekt auf die Progression der IMT hauptsächlich in Messungen der Aorta vorgefunden.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl gelaufener Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons und Δ IMT beobachtet werden. Andere Studien, die den Einfluss von Ausdauersport als präventiven Einfluss auf die Entwicklung und das Fortschreiten kardiovaskulärer Risikofaktoren untersuchten, konnten ebenfalls keinen direkten Einfluss auf die IMT nachweisen (Popovic et al., 2010) (Moreau et al., 2002). Wie in dieser Studie auch handelte es sich bei den Probanden um langjährig sportlich aktive Personen. Aber auch interventiv eingesetztes sportliches Training mit Zeitspannen von 8 Wochen (Thijssen et al., 2007),

3 Monaten (Tanaka et al., 2002) oder einem Jahr (Byrkjeland et al., 2016) verbesserten die IMT der ACC nicht.

Die entgegengesetzten Ergebnisse der Studien lassen sich zwar nicht durch die Wandbeschaffenheit der Aorta und der ACC erklären, da es sich bei beiden um elastische Gefäße handelt, jedoch könnte der Umstand, dass es sich bei der Aorta um ein zentrales und bei der ACC um ein peripheres Gefäß handelt und somit beide unterschiedlichen Strömungsprofilen ausgesetzt sind, einen Ansatz möglicher Erklärungen geben. Wie bereits in 2.2.4 und 2.3.4 beschrieben, gehören laminäre Scherkräfte und deren antiatherosklerotische Eigenschaften zu den wichtigsten Einflüssen auf die Proliferation der IMT (Faulx et al., 2003) (Feron und Kelly, 2001). Die mechanische Stimulation führt zu einer Ausschüttung vasodilatatorischer Stoffe wie beispielsweise NO durch eNOS, die die Bildung vasokonstriktorischer Substanzen verhindern können (Deetjen et al., 2005). Dieser Effekt tritt bereits nach Wochen bis Monaten auf (Schmidt-Trucksäss et al., 2008). Gerade und unverzweigte Arteriensegmente begünstigen das Auftreten hoher laminärer Scherspannung. Das Strömungsprofil ist symmetrisch und kann als parabolische oder trapezoide Form dargestellt werden. Im Gegensatz dazu führen Gabelungen und Biegungen zu asymmetrischen Profilen, die sich durch eine niedrige laminäre Scherspannung und somit einer turbulenten Strömung auszeichnen. Auch eine starke Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit und Stenosen führen zu asymmetrischen Strömungsprofilen (Siegenthaler und Amann-Vesti, 2006). Bei jedem körperlichen Training wird das Endothel durch den ansteigenden Blutfluss mechanisch stimuliert und somit die Ausschüttung und Aktivität von endotheliale NO begünstigt (Chilian, 1997). Zusätzlich konnte eine Hochregulation der mRNA-Expression für eNOS und eine vermehrte Ausschüttung von Prostazyklin nachgewiesen werden. Eine Verbesserung endothelialer Dysfunktion wird ebenfalls besprochen (Niebauer und Cooke, 1996) (Green et al., 2004). Gnasso A. et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der IMT und laminären Scherkräften in gesunden männlichen Probanden feststellen (Gnas-

so et al., 1996). Die Annahme, die laminären Scherkräfte wären in allen arteriellen Gefäßen gleich stark, wurde bereits unter anderem anhand des Vergleichs zwischen Arteria carotis communis und Arteria brachialis widerlegt (Dammers et al., 2003). Weitere Studien sind nötig, die den Zusammenhang zwischen Ausdauertraining und den unterschiedlichen Strömungsprofilen und Scherkräften in verschiedenen Gefäßen untersuchen.

Weitere Beachtung müssen auch die unterschiedlichen untersuchten Altersgruppen finden. So konnte in einer Versuchsgruppe mit Teilnehmern, die älter als 60 Jahre waren, ein Zusammenhang zwischen körperlicher Fitness im Sinne eines hohen V_{O_2peak} anhand derer die Teilnehmer in eine fitte und eine unfitte Gruppe eingeteilt wurden, und unter anderem der IMT festgestellt werden. Eine Steigung der IMT konnte zwar hinsichtlich des Alters in beiden Gruppen gegenüber fitten und unfitten Gruppen unter 60 Jahren beobachtet werden, jedoch fiel diese in der fitten Gruppe geringer aus (Gando et al., 2011). Diese Studie stützt ihre Beobachtungen bezüglich des Fitnesslevels auf die Messung der VO_2peak , die jedoch nicht linear mit der körperlichen Leistung beispielsweise in Laufkilometern pro Jahr einhergeht.

Rowley et al. fanden bei professionellen Squash-Spielern, die mehr als 22 Stunden pro Woche seit zwei Jahren oder länger trainierten, einen positiven Effekt auf die IMT der ACC (Rowley et al., 2011). Weitere Studien, die die Höhe des beispielsweise erforderlichen Metabolischen Äquivalentes zur Änderung der IMT untersuchen und messen, stehen noch aus, allerdings scheint ein sehr hoher Energiemehrverbrauch durch Ausdauertraining über Jahre hinweg nötig zu sein, um die Zunahme der IMT der ACC zu verlangsamen (Schmidt-Trucksäss et al., 2008). Im Gegensatz zur funktionellen Anpassung, die sich im Rahmen der bereits oben erwähnten Endothelfunktion bereits nach Wochen bis Monaten zeigt, benötigt die strukturelle Anpassung deutlich mehr Zeit und zeigt sich in einer Zunahme von Elastin und einer Abnahme von Kollagen (Schmidt-Trucksäss et al., 2008).

Die Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien könnten außerdem durch un-

terschiedliche Einflüsse wie beispielsweise die Diät oder die Art der körperlichen Aktivitäten, die bei den Auswertungen nicht miteinbezogen wurden, entstanden sein. Eine mediterrane Diät kann das Gesamtcholesterin, LDL, Triglyceride, Apoprotein B und Very Low Density Lipoprotein (VLDL) senken sowie HDL heben und die Endothelfunktion verbessern. Insulinresistenz und metabolisches Syndrom wurden reduziert (Serra-Majem et al., 2006). Wie in 2.3.3 beschrieben, können Diabetes mellitus und Lipidstoffwechselstörungen, die beide mit dem metabolischem Syndrom assoziiert werden, unter anderem für einen Anstieg der IMT verantwortlich gemacht werden.

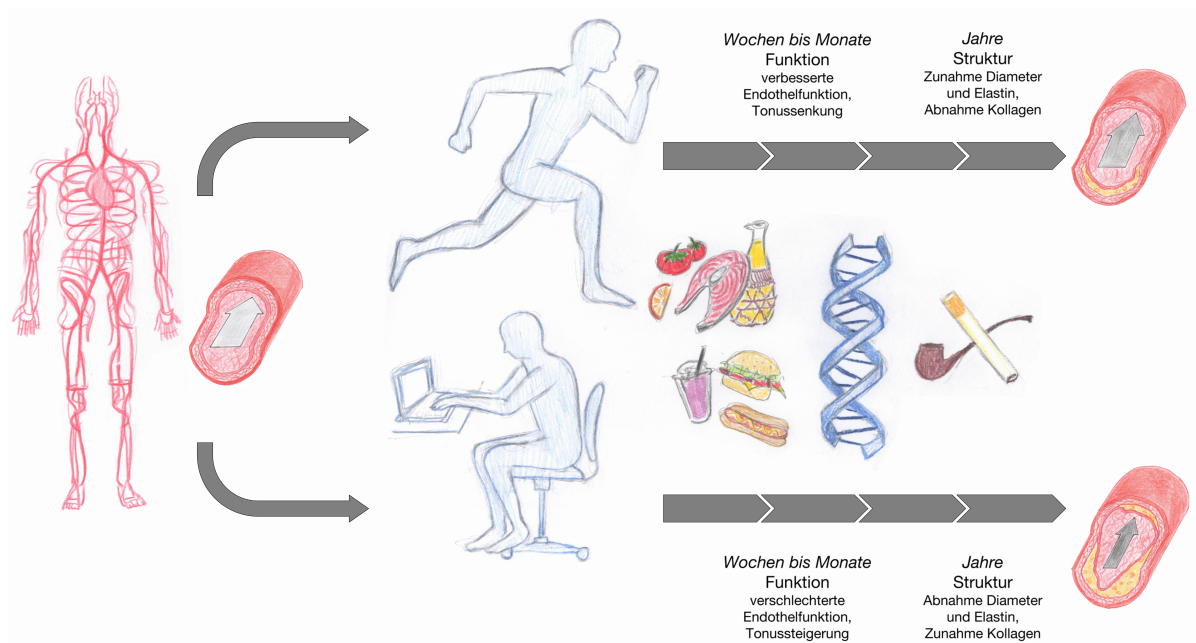


Abbildung 5.2: Einfluss auf die funktionellen und strukturellen Anpassungen auf das vasculäre System, in Anlehnung an Schmidt-Trucksäss, A. et al.

Eine regelmäßige und dauerhafte Aktivitätssteigerung oder Aktivitätsminderung führen zusammen mit anderen Faktoren wie beispielsweise Ernährung, Gene und deren Expression oder auch Rauchen über Wochen und Monaten zu funktionellen Anpassungen und über Jahre zu strukturellen Anpassungen. Inwieweit wiederholte stark

belastende Ereignisse wie beispielsweise Marathon die Anpassungen beeinflussen, ist noch weitgehend unklar.

6 Limitationen

Die vorliegende Studie beschreibt die Einflüsse, die das Training und die Wettkämpfe von extremen Ausdauersportlern auf das vaskuläre System haben. Hierfür wurden die IMT und die AVR 2009 und 2013 im Rahmen der Be-MaGIC-Studie und Enzy-MagIC-Studie erhoben und in Korrelation zu ihrer Laufleistung gestellt. Da nicht sichergestellt werden konnte, dass es sich bei den Messungen und Auswertungen der AVR und IMT immer um die gleichen Untersucher handelte, muss trotz strenger Schemata von geringen Schwankungen wie auch schon in 5.2 beschrieben ausgegangen werden.

Die Blutdruckmessung erfolgte einmalig an beiden Armen am Tag der Eingangsuntersuchung. Erhöhte Werte führten nicht zu einem Ausschluss aus der Studie. Der Ausschluss erfolgte nur bei einer medikamentösen Behandlung einer bekannten arteriellen Hypertonie, weswegen in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden muss, dass eine gewissen Anzahl an Probanden an einer bislang noch nicht bekannten arteriellen Hypertonie leiden könnte. Eine Verbesserung der Methode stellt die 24-Stunden-Blutdruckmessung dar, die bei weiteren Studien empfehlenswert wäre, da vor allem der Blutdruck wie bereits in 2.2.2 und 2.3.2 erläutert maßgeblichen Einfluss auf die Veränderung von Gefäßstrukturen hat. Desweiteren könnte die Vielzahl elektrischer Geräte, wie sie am Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München für Messungen jeglicher Art vorhanden sind, die empfindlichen Verstärker der EKGs gestört und die Messergebnisse verfälscht haben. Da nicht auszuschließen ist, dass die Probanden nicht vollkommen regungslos waren,

muss mit aperiodischen Störungen durch Bewegungsartefakten und Muskelzittern gerechnet werden. Werden unterschiedliche Elektrentypen oder zu alte Elektroden verwendet oder wird beispielsweise durch das Schwitzen des Probanden die Ankopplung verringert, zeigt sich dies in einer wandernden Nulllinie, deren Exkursionen häufig die Atmung oder Bewegungen des Probanden widerspiegeln (Haufe, 1998).

Die anthropometrischen Daten wurden nur einmalig gemessen. Die Probanden wurden zu unterschiedlichen Tageszeiten vermessen, was zu Schwankungen in Gewicht durch Nahrung und Größe durch die Abnahme der Flüssigkeit in den Disci intervertebrales geführt haben könnte. Die Fragebögen zur Laufhistorie und Laufleistung bezogen sich auf das Trainingsvolumen als absolvierte Kilometer und Anzahl an Halbmarathons, Marathons und Ultramarathons. Dabei wurde nicht in der Intensität unterschieden, jedoch ist davon auszugehen, dass das Training für Langstreckenläufe in der Regel moderat gehalten wird und sich am Trainingsvolumen orientiert. Der Jahresumfang wurde in der vorliegenden Studie addiert, da längere Trainingspausen im Sinne einer vollständigen Sportkarenz oder eines verminderten Trainings nicht in die Messungen miteinbezogen wurden. Andere regelmäßig betriebenen Sportarten wie zum Beispiel Radfahren oder Schwimmen konnten aufgrund der unterschiedlichen Belastung nicht als Trainingsvolumen mit in die Berechnungen einfließen. Außerdem fehlte in dieser Studie eine bewegungsarme Kontrollgruppe, anhand derer der Progress der AVR und IMT ohne Training gemessen und mit der Trainingsgruppe verglichen werden kann.

7 Ausblick

Die vorliegende Studie liefert keine Hinweise darauf, dass extremer Ausdauersport wie Marathon oder das Training dafür einen negativen oder positiven Einfluss auf die Gefäßstruktur der ACC oder der Retinalarterien haben. Bei den Probanden dieser Studie handelte es sich um trainierte und langjährig erfahrene Sportler, deren Körper mittlerweile an die Belastungen adaptiert sein sollten. Jedoch zeigen die steigenden Teilnehmerzahlen, dass sich Marathon zu einem immer beliebteren Trainingsziel auch bei Amateurläufern entwickelt. Der Marathon ist aufgrund seiner Streckenlänge ein Extremsport und erfordert ausreichend Trainings- und Vorbereitungszeit. Gerade aus diesem Grund sind besonders Amateurläufer gefährdet, die ihrem kardiovaskulären System noch weitgehend unerprobte Belastungsspitzen zumuten. Schäden der Gefäßstruktur durch extremen Ausdauersport bei unzureichendem Training stellen noch ein relativ unerschlossenes Forschungsgebiet dar, weswegen gerade bei dieser Teilnehmergruppe eine Untersuchung der Tauglichkeit durch einen Sportmediziner anzuraten ist. Die Spannweite der Messungen dieser Studie deutet außerdem darauf hin, dass ähnliche Belastungen zu unterschiedlichen Effekten auf das vaskuläre System im Sinne der IMT und AVR führen und zusätzliche Faktoren wie oben bereits beschrieben für jeden Körper individuell beachtet werden müssen. Der Trend zur personalisierten Medizin sollte auch nicht vor der Sportmedizin halt machen. Gerade was die Verbesserung der V_{O_2max} als Bewertung für die Ausdauerleistungsfähigkeit angeht, sollten allgemein gültige Trainingsmethoden nur als Richtwert gesehen und durch individuelle und personalisierte Empfehlungen ergänzt werden. Weitere Stu-

dien sind nötig, damit die unterschiedlichen Einflüsse, die extremer Ausdauersport nicht nur auf die Gefäßstruktur sondern ganz allgemein über Jahre hinweg auf die Gesundheit haben kann, identifiziert werden können.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Entstehung von NO	12
2.2	Darstellung der drei Schichten einer Arterie	14
2.3	Progression der Arteriosklerose mit zunehmender Einschränkung des Blutflusses	17
5.1	Fundus hypertonicus nach Keith, Wagner und Barker	49
5.2	Einfluss auf die funktionellen und strukturellen Anpassungen auf das vaskuläre System, in Anlehnung an Schmidt-Trucksäss, A. et al.	55

Tabellenverzeichnis

2.1	Beschreibungen zu Abbildung 2.3	17
4.1	Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Daten von 2009	36
4.2	Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Daten von 2013	37
4.3	Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der AVR, CRAE, CRVE und IMT 2009 und 2013	37
4.4	Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Laufleistung und Wett- kämpfe 2009-2013	38
4.5	Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2009	38
4.6	Deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten 2013	39
4.7	Deskriptive Analyse des systolischen Blutdrucks 2013	39
4.8	Deskriptive Analyse der Glukose, des Cholesterins und der LDL 2009	39
4.9	Deskriptive Analyse der HDL und der Triglyceride 2009	40
4.10	Deskriptive Analyse der Glukose, der Cholesterin, der LDL und der relativen V_{O_2max} 2013	40
4.11	Deskriptive Analyse der HDL und der Triglyceride 2013	41
4.12	Deskriptive Analyse des CRAE 2009	41
4.13	Deskriptive Analyse des CRVE und der AVR 2009	41
4.14	Deskriptive Analyse des CRAE, des CRVE und der AVR 2013	42
4.15	Deskriptive Analyse der IMT 2009	42
4.16	Deskriptive Analyse der IMT 2013	42

Tabellenverzeichnis

4.17	Deskriptive Analyse der Laufleistung von 2009 bis 2013	43
4.18	Deskriptive Analyse der Halbmarathons, Marathons, Ultramarathons und Wettkämpfe	43
4.19	Rangkorrelationsanalysen nach Spearman	44
4.20	Rangkorrelationsanalysen nach Spearman	45

Literatur

- Adar, S. D., Klein, R., Klein, B. E. K., Szpiro, A. A., Cotch, M. F., Wong, T. Y., O'Neill, M. S., Shrager, S., Barr, R. G., Siscovick, D. S., Davignus, M. L., Sampson, P. D. & Kaufman, J. D. (2010). Air Pollution and the Microvasculature: A Cross-Sectional Assessment of In Vivo Retinal Images in the Population-Based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS Medicine*, 7(11), e1000372. doi:10.1371/journal.pmed.1000372
- Andersen, J. J. (2019). Marathon Statistics 2019 Worldwide (Research). Retrieved from <https://runrepeat.com/research-marathon-performance-across-nations>.
- Andersen, P. & Henriksson, J. (1977). Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *The Journal of Physiology*, 270(3), 677–690.
- Anderson, T. R. & Slotkin, T. A. (1975). Maturation of the adrenal medulla–IV. Effects of morphine. *Biochemical Pharmacology*, 24(16), 1469–1474.
- Bacon, A. P., Carter, R. E., Ogle, E. A. & Joyner, M. J. (2013). VO₂max Trainability and High Intensity Interval Training in Humans: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(9), e73182. doi:10.1371/journal.pone.0073182
- Baldassarre, D., Hamsten, A., Veglia, F., de Faire, U., Humphries, S. E., Smit, A. J., Giral, P., Kurl, S., Rauramaa, R., Mannarino, E., Grossi, E., Paoletti, R. & Tremoli, E. (2012). Measurements of Carotid Intima-Media Thickness and of Interadventitia Common Carotid Diameter Improve Prediction of Cardiovascular Events. *Journal*

- of the American College of Cardiology, 60(16), 1489–1499. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.034
- Barthel, W. & Markwardt, F. (1975). Aggregation of blood platelets by adrenaline and its uptake. *Biochemical Pharmacology*, 24(20), 1903–1904.
- Bartman, W. & Pierzchała, K. (2012). Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 46(6), 519–528.
- Basset, F. A. & Boulay, M. R. (2003). Treadmill and Cycle Ergometer Tests are Interchangeable to Monitor Triathletes Annual Training. *Journal of Sports Science & Medicine*, 2(3), 110–116.
- Bath, P. M., Hassall, D. G., Gladwin, A. M., Palmer, R. M. & Martin, J. F. (1991). Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology / American Heart Association*, 11(2), 254–260.
- Baulmann, J., Nürnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksäss, A., Baumgart, D., Cremerius, P., Hess, O., Mortensen, K. & Weber, T. (2010). Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135(S 01), S4–S14. doi:10.1055/s-0030-1249183
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H., Moch, H. & Böcker-Denk-Heitz-Höfler-Kreipe-Moch (Hrsg.). (2012). *Pathologie: mit rund 150 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]* (5., vollst. überarb. Aufl). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Bose, K. S. & Sarma, R. H. (1975). Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 66(4), 1173–1179.
- Bouchard, C., Sarzynski, M. A., Rice, T. K., Kraus, W. E., Church, T. S., Sung, Y. J., Rao, D. C. & Rankinen, T. (2011). Genomic predictors of the maximal O₂

- uptake response to standardized exercise training programs. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1160–1170. doi:10.1152/jappphysiol.00973.2010
- Bowling, B. & Kanski, J. J. (2017). *Kanskis Klinische Ophthalmologie: ein systematischer Ansatz* (8. Auflage) (S. Tönjes, Übers.). OCLC: 987570732. München: Elsevier.
- Breuckmann, F., Möhlenkamp, S., Nassenstein, K., Lehmann, N., Ladd, S., Schmermund, A., Sievers, B., Schlosser, T., Jöckel, K.-H., Heusch, G., Erbel, R. & Barkhausen, J. (2009). Myocardial Late Gadolinium Enhancement: Prevalence, Pattern, and Prognostic Relevance in Marathon Runners¹. *Radiology*, 251(1), 50–57. doi:10.1148/radiol.2511081118
- Brohall, G., Oden, A. & Fagerberg, B. (2006). Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetic Medicine*, 23(6), 609–616. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01725.x
- Buford, T. W., Roberts, M. D. & Church, T. S. (2013). Toward Exercise as Personalized Medicine. *Sports Medicine*, 43(3), 157–165. doi:10.1007/s40279-013-0018-0
- Burr, J. F., Drury, C. T., Phillips, A. A., Ivey, A., Ku, J. & Warburton, D. E. R. (2014). Long-term ultra-marathon running and arterial compliance. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17(3), 322–325. doi:10.1016/j.jsams.2013.04.018
- Byrkjeland, R., Stensæth, K.-H., Anderssen, S., Njerve, I. U., Arnesen, H., Seljeflot, I. & Solheim, S. (2016). Effects of exercise training on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Influence of carotid plaques. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1). doi:10.1186/s12933-016-0336-2
- Cerretelli, P. & Di Prampero, P. E. (2011). Gas Exchange in Exercise. In R. Terjung (Hrsg.), *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Chambless, L. E., Heiss, G., Folsom, A. R., Rosamond, W., Szklo, M., Sharrett, A. R. & Clegg, L. X. (1997). Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in

- Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology*, 146(6), 483–494.
- Chandler, C. S., Gangaputra, S., Hubbard, L. D., Ferrier, N. J., Pauli, T. W., Peng, Q., Thayer, D. W. & Danis, R. P. (2011). Suboptimal Image Focus Broadens Retinal Vessel Caliber Measurement. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(12), 8558. doi:10.1167/iovs.11-7917
- Chilian, W. M. (1997). Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*, 95(2), 522–528.
- Chow, Y. W., Pietranico, R. & Mukerji, A. (1975). Studies of oxygen binding energy to hemoglobin molecule. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 66(4), 1424–1431.
- Cooke, J. P., Stamler, J., Andon, N., Davies, P. F., McKinley, G. & Loscalzo, J. (1990). Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol. *The American Journal of Physiology*, 259(3 Pt 2), H804–812.
- Costill, D. L., Fink, W. J. & Pollock, M. L. (1976). Muscle fiber composition and enzyme activities of elite distance runners. *Medicine and Science in Sports*, 8(2), 96–100.
- Creager, M. A., Cooke, J. P., Mendelsohn, M. E., Gallagher, S. J., Coleman, S. M., Loscalzo, J. & Dzau, V. J. (1990). Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 86(1), 228–234. doi:10.1172/JCI114688
- Dammers, R., Stiff, F., Tordoir, J. H. M., Hameleers, J. M. M., Hoeks, A. P. G. & Kitslaar, P. J. E. H. M. (2003). Shear stress depends on vascular territory: comparison between common carotid and brachial artery. *Journal of Applied Physiology*, 94(2), 485–489. doi:10.1152/jappphysiol.00823.2002
- Davidson, P. K., Gallagher, I. J., Hartman, J. W., Tarnopolsky, M. A., Dela, F., Helge, J. W., Timmons, J. A. & Phillips, S. M. (2011). High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle mi-

- croRNA expression. *Journal of Applied Physiology*, 110(2), 309–317. doi:10.1152/jappphysiol.00901.2010
- Deetjen, P., Alzheimer, C. & Deetjen-Speckmann-Hescheler (Hrsg.). (2005). *Physiologie: mit 88 Tabellen ; plus CD-ROM mit Prüfungsfragen und allen Abbildungen ; [Lern-Tipp: nach neuer AO]* (4., vollst. überarb. Aufl.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Dempsey, J. A., Hanson, P. G. & Henderson, K. S. (1984). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *The Journal of Physiology*, 355(1), 161–175. doi:10.1113/jphysiol.1984.sp015412
- Ding, J., Wai, K. L., McGeechan, K., Ikram, M. K., Kawasaki, R., Xie, J., Klein, R., Klein, B. E. K., Cotch, M. F., Wang, J. J., Mitchell, P., Shaw, J. E., Takamasa, K., Sharrett, A. R. & Wong, T. Y. (2014). Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *Journal of Hypertension*, 32(2), 207–215. doi:10.1097/HJH.0b013e32836586f4
- Dusbábek, F. (1975). Population structure and dynamics of the house dust mite *Dermatophagoides farinae* (Acarina: Pyroglyphidae) in Czechoslovakia. *Folia Parasitologica*, 22(3), 219–231.
- Faulx, M. D., Wright, A. T. & Hoit, B. D. (2003). Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *American Heart Journal*, 145(6), 943–951. doi:10.1016/S0002-8703(03)00097-8
- Feron, O. & Kelly, R. A. (2001). The Caveolar Paradox: Suppressing, Inducing, and Terminating eNOS Signaling. *Circulation Research*, 88(2), 129–131. doi:10.1161/01.RES.88.2.129
- Fialka-Moser, V. (2001). *Kompendium der Physikalischen Medizin und Rehabilitation Diagnostische und therapeutische Konzepte*. Vienna: Springer Vienna.
- Fletcher, G. F., Balady, G., Blair, S. N., Blumenthal, J., Caspersen, C., Chaitman, B., Epstein, S., Sivarajan Froelicher, E. S., Froelicher, V. F., Pina, I. L. & Pollock, M. L. (1996). Statement on exercise: benefits and recommendations for physical

- activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 94(4), 857–862.
- Fluck, R. A. & Jaffe, M. J. (1975). Cholinesterases from plant tissues. VI. Preliminary characterization of enzymes from *Solanum melongena* L. and *Zea mays* L. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 410(1), 130–134.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I. & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499–502.
- Gando, Y., Yamamoto, K., Kawano, H., Murakami, H., Ohmori, Y., Kawakami, R., Sanada, K., Higuchi, M., Tabata, I. & Miyachi, M. (2011). Attenuated Age-Related Carotid Arterial Remodeling in Adults with a High Level of Cardiorespiratory Fitness. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(3), 248–254. doi:10.5551/jat.6924
- Gimbrone, M. A. (1989). Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis. *Journal of Cardiac Surgery*, 4(2), 180–183. doi:10.1111/j.1540-8191.1989.tb00275.x
- Gledhill, N. (1985). The influence of altered blood volume and oxygen transport capacity on aerobic performance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 13, 75–93.
- Gnasso, A., Carallo, C., Irace, C., Spagnuolo, V., De Novara, G., Mattioli, P. L. & Pujia, A. (1996). Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation*, 94(12), 3257–3262.
- Gormley, S. E., Swain, D. P., High, R., Spina, R. J., Dowling, E. A., Kotipalli, U. S. & Gandrakota, R. (2008). Effect of Intensity of Aerobic Training on $\dot{V}O_2\text{max}$: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(7), 1336–1343. doi:10.1249 / MSS.0b013e31816c4839
- Green, D. J., Maiorana, A., O’Driscoll, G. & Taylor, R. (2004). *The Journal of Physiology*, 561(1), 1–25. doi:10.1113/jphysiol.2004.068197

- Gressner, A. M. & Arndt, T. (Hrsg.). (2013). *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: mit 434 Tabellen* (2., überarb. und erw. Aufl). Berlin: Springer Medizin.
- Gutierrez, J., Cheung, K., Bagci, A., Rundek, T., Alperin, N., Sacco, R. L., Wright, C. B. & Elkind, M. S. V. (2015). Brain Arterial Diameters as a Risk Factor for Vascular Events. *Journal of the American Heart Association*, 4(8), e002289. doi:10.1161/JAHA.115.002289
- Haeckel, R., Sonntag, O., Külpmann, W. R. & Feldmann, U. (1979). Comparison of 9 methods for the determination of cholesterol. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry. Zeitschrift Für Klinische Chemie Und Klinische Biochemie*, 17(8), 553–563.
- Hallbach, J. (2006). *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg: 175 Tabellen ; [mit Hämatologie und Hämostaseologie]* (2., überarb. Aufl). Stuttgart: Thieme.
- Hanssen, H., Nickel, T., Drexel, V., Hertel, G., Emslander, I., Sisic, Z., Lorang, D., Schuster, T., Kotliar, K. E., Pressler, A., Schmidt-Trucksäss, A., Weis, M. & Halle, M. (2011). Exercise-induced alterations of retinal vessel diameters and cardiovascular risk reduction in obesity. *Atherosclerosis*, 216(2), 433–439. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.009
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., Macera, C. A., Heath, G. W., Thompson, P. D. & Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), 1423–1434. doi:10.1249/mss.0b013e3180616b27
- Haufe, G. (Hrsg.). (1998). *Medizintechnik in der Intensivmedizin: diagnostische und therapeutische Verfahren - Grundlagen, Gerätetechnik, Anwendung, Sicherheit*. Kontakt & Studium. OCLC: 611289217. Renningen-Malmsheim: Expert-Verl.
- Hecksteden, A., Kraushaar, J., Scharhag-Rosenberger, F., Theisen, D., Senn, S. & Meyer, T. (2015). Individual response to exercise training - a statistical perspective.

- Journal of Applied Physiology*, 118(12), 1450–1459. doi:10.1152/jappphysiol.00714.2014
- Hellsten, Y., Nyberg, M., Jensen, L. G. & Mortensen, S. P. (2012). Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 24), 6297–6305. doi:10.1113/jphysiol.2012.240762
- Hemminki, V., Laakso, J., Kähönen, M., Turjanmaa, V., Uusitalo, H., Lehtimäki, T., Ruokonen, I., Laaksonen, R., Huhtala, H. & Päivä, H. (2007). Plasma asymmetric dimethylarginine and retinal vessel diameters in middle-aged men. *Metabolism*, 56(10), 1305–1310. doi:10.1016/j.metabol.2007.05.012
- Hepple, R. T. (2000). Skeletal muscle: microcirculatory adaptation to metabolic demand. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(1), 117–123.
- Hill, A. V., Long, C. N. H. & Lupton, H. (1924). Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilisation of Oxygen. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 96(679), 438–475. doi:10.1098/rspb.1924.0037
- Hollmann, W. (Hrsg.). (2006). *Spiroergometrie: kardiopulmonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken ; mit 15 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer.
- Hollmann, W., Strüder, H. K. & Diehl, J. (2009). *Sportmedizin: Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin* (5., völlig neu bearb. und erw. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Hubbard, L. D., Brothers, R. J., King, W. N., Clegg, L. X., Klein, R., Cooper, L. S., Sharrett, A. R., Davis, M. D. & Cai, J. (1999). Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 106(12), 2269–2280.
- Huber, A. (1949). Cerebrale und retinale Angiopathie. *Ophthalmologica*, 117(4-5), 265–272. doi:10.1159/000300685
- Ikram, M. K., de Jong, F. J., Bos, M. J., Vingerling, J. R., Hofman, A., Koudstaal, P. J., de Jong, P. T. V. M. & Breteler, M. M. B. (2006a). Retinal vessel diameters and

- risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology*, 66(9), 1339–1343. doi:10.1212/01.wnl.0000210533.24338.ea
- Ikram, M. K., Witteman, J. C., Vingerling, J. R., Breteler, M. M., Hofman, A. & de Jong, P. T. (2006b). Retinal Vessel Diameters and Risk of Hypertension: The Rotterdam Study. *Hypertension*, 47(2), 189–194. doi:10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33
- Ikram, M. K., de Jong, F. J., Vingerling, J. R., Witteman, J. C. M., Hofman, A., Breteler, M. M. B. & de Jong, P. T. V. M. (2004). Are Retinal Arteriolar or Venular Diameters Associated with Markers for Cardiovascular Disorders? The Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(7), 2129. doi:10.1167/iovs.03-1390
- Insull, W. (2009). The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, 122(1), S3–S14. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.013
- Kandasamy, Y., Smith, R. & Wright, I. M. (2011). Retinal microvasculature measurements in full-term newborn infants. *Microvascular Research*, 82(3), 381–384. doi:10.1016/j.mvr.2011.07.011
- Kaushik, S., Wang, J. J., Flood, V., Liew, G., Smith, W. & Mitchell, P. (2008). Frequency of Fish Consumption, Retinal Microvascular Signs and Vascular Mortality. *Microcirculation*, 15(1), 27–36. doi:10.1080/10739680701411080
- Kim, S. H., Lee, S. J., Kang, E. S., Kang, S., Hur, K. Y., Lee, H. J., Ahn, C. W., Cha, B. S., Yoo, J. S. & Lee, H. C. (2006). Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55(8), 1053–1059. doi:10.1016/j.metabol.2006.03.017
- Klein, R., Klein, B. E. K., Knudtson, M. D., Wong, T. Y. & Tsai, M. Y. (2006). Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 124(1), 87–94. doi:10.1001/archophth.124.1.87

- Knudtson, M. D., Lee, K. E., Hubbard, L. D., Wong, T. Y., Klein, R. & Klein, B. E. K. (2003). Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current Eye Research*, 27(3), 143–149.
- Knudtson, M. D., Klein, B. E. K., Klein, R., Wong, T. Y., Hubbard, L. D., Lee, K. E., Meuer, S. M. & Bulla, C. P. (2004). Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *The British Journal of Ophthalmology*, 88(1), 57–61.
- Korthuis, R. J. (2011). *Skeletal muscle circulation*. OCLC: 794591455. San Rafael, Calif: Morgan & Claypool.
- Kozakova, M., Palombo, C., Morizzo, C., Nolan, J. J., Konrad, T., Balkau, B. & the RISC Investigators. (2010). Effect of sedentary behaviour and vigorous physical activity on segment-specific carotid wall thickness and its progression in a healthy population. *European Heart Journal*, 31(12), 1511–1519. doi:10.1093/eurheartj/ehq092
- Kroidl, R. F. & Dumitrescu, D. (Hrsg.). (2015). *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht* (3., vollst. überarb. und erw. Aufl). Stuttgart: Thieme.
- Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K. & Glagov, S. (1985). Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 5(3), 293–302.
- Lakka, T. A., Salonen, R., Kaplan, G. A. & Salonen, J. T. (1999). Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 34(1), 51–56.
- Lande, M. B., Carson, N. L., Roy, J. & Meagher, C. C. (2006). Effects of Childhood Primary Hypertension on Carotid Intima Media Thickness: A Matched Controlled Study. *Hypertension*, 48(1), 40–44. doi:10.1161/01.HYP.0000227029.10536.e8

- Laughlin, M. H., Newcomer, S. C. & Bender, S. B. (2008). Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *Journal of Applied Physiology*, 104(3), 588–600. doi:10.1152/jappphysiol.01096.2007
- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Tan, A. G., Wong, T. Y., Klein, R., Hubbard, L. D. & Mitchell, P. (2003). Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(7), 2900–2904.
- Li, Y., Zheng, J., Bird, I. M. & Magness, R. R. (2005). Effects of pulsatile shear stress on signaling mechanisms controlling nitric oxide production, endothelial nitric oxide synthase phosphorylation, and expression in ovine fetoplacental artery endothelial cells. *Endothelium: Journal of Endothelial Cell Research*, 12(1-2), 21–39. doi:10.1080/10623320590933743
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. doi:10.1038/nature01323
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M. & Sitzer, M. (2007). Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 115(4), 459–467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
- Lorenz, M. W., Polak, J. F., Kavousi, M., Mathiesen, E. B., Völzke, H., Tuomainen, T. P., Sander, D., Plichart, M., Catapano, A. L., Robertson, C. M., Kiechl, S., Rundek, T., Desvarieux, M., Lind, L., Schmid, C., DasMahapatra, P., Gao, L., Ziegelbauer, K., Bots, M. L. & Thompson, S. G. (2012). Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*, 379(9831), 2053–2062. doi:10.1016/S0140-6736(12)60441-3
- Ludwig, M. & Stumpe, K. O. (1994). Karotisultraschall in der Früherkennung der Atherosklerose. Veränderungen der Gefäß-Wanddicke. (91(14)), 745–746.

- Lüllmann-Rauch, R. & Paulsen, F. (2012). *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen* (4., vollständig überarb. Aufl). Stuttgart: Thieme.
- Maeda, S., Miyauchi, T., Kakiyama, T., Sugawara, J., Iemitsu, M., Irukayama-Tomobe, Y., Murakami, H., Kumagai, Y., Kuno, S. & Matsuda, M. (2001). Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sciences*, 69(9), 1005–1016. doi:10.1016/S0024-3205(01)01192-4
- Maher, V., O'Dowd, M., Carey, M., Markham, C., Byrne, A., Hand, E. & Mc Inerney, D. (2009). Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *International Journal of Obesity*, 33(1), 136–143. doi:10.1038/ijo.2008.254
- Mann, R. P., Theand Lamberts & Lambert, M. I. (2014). High Responders and Low Responders: Factors Associated with Individual Variation in Response to Standardized Training. *Sports Medicine*, 44(8), 1113–1124. doi:10.1007/s40279-014-0197-3
- Markus, R. A., Mack, W. J., Azen, S. P. & Hodis, H. N. (1997). Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(4), 1000–1004.
- Maron, B. J., Roberts, W. C., McAllister, H. A., Rosing, D. R. & Epstein, S. E. (1980). Sudden death in young athletes. *Circulation*, 62(2), 218–229. doi:10.1161/01.CIR.62.2.218
- Maron, B. J., Epstein, S. E. & Roberts, W. C. (1986). Causes of sudden death in competitive athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, 7(1), 204–214. doi:10.1016/S0735-1097(86)80283-2
- Meyer, T., Gabriel, H. H. & Kindermann, W. (1999). Is determination of exercise intensities as percentages of VO₂max or HRmax adequate? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 31(9), 1342–1345.

- Michelson, G., Groh, M., Groh, M., Baleanu, D., Harazny, J., Horstmann, R. & Kolominsky-Rabas, P. (2005). Telemedizinisch unterstütztes Screening der retinalen Gefäße („Talking Eyes“). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 222(04), 319–325. doi:10.1055/s-2005-857941
- Mohlenkamp, S., Lehmann, N., Breuckmann, F., Brocker-Preuss, M., Nassenstein, K., Halle, M., Budde, T., Mann, K., Barkhausen, J., Heusch, G., Jockel, K.-H., Erbel, R. & on behalf of the Marathon Study Investigators and the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. (2008). Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *European Heart Journal*, 29(15), 1903–1910. doi:10.1093/eurheartj/ehn163
- Moncada, S. & Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England Journal of Medicine*, 329(27), 2002–2012. doi:10.1056/NEJM199312303292706
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. & Lee, I. M. (2007). Physical Activity and Reduced Risk of Cardiovascular Events: Potential Mediating Mechanisms. *Circulation*, 116(19), 2110–2118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939
- Moreau, K. L., Donato, A. J., Seals, D. R., Dinunno, F. A., Blackett, S. D., Hoetzer, G. L., Desouza, C. A. & Tanaka, H. (2002). Arterial intima-media thickness: site-specific associations with HRT and habitual exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 283(4), H1409–H1417. doi:10.1152/ajpheart.00035.2002
- Moroi, K. & Sato, T. (1975). Comparison between procaine and isocarboxazid metabolism in vitro by a liver microsomal amidase-esterase. *Biochemical Pharmacology*, 24(16), 1517–1521.
- Müller, J., Dahm, V., Lorenz, E. S., Pressler, A., Haller, B., Grabs, V., Halle, M. & Scherr, J. (2017). Changes of intima-media thickness in marathon runners: A mid-term follow-up. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(12), 1336–1342. doi:10.1177/2047487317713327

- Nagele, W. & Nagele, J. (2015). Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke. (12 (1)), 5–9.
- Neilan, T. G., Januzzi, J. L., Lee-Lewandrowski, E., Ton-Nu, T.-T., Yoerger, D. M., Jassal, D. S., Lewandrowski, K. B., Siegel, A. J., Marshall, J. E., Douglas, P. S., Lawlor, D., Picard, M. H. & Wood, M. J. (2006). Myocardial Injury and Ventricular Dysfunction Related to Training Levels Among Nonelite Participants in the Boston Marathon. *Circulation*, 114(22), 2325–2333. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647461
- Niebauer, J. & Cooke, J. P. (1996). Cardiovascular Effects of Exercise: Role of Endothelial Shear Stress. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(7), 1652–1660. doi:10.1016/S0735-1097(96)00393-2
- Nussbaumer, M., Donath, L., Fischer, M., Schäfer, J., Faude, O., Zahner, L., Schmidt-Trucksäss, A. & Hanssen, H. (2014). Effects of acute bouts of endurance exercise on retinal vessel diameters are age and intensity dependent. *AGE*, 36(3). doi:10.1007/s11357-014-9650-3
- O'Donovan, G., Blazevich, A. J., Boreham, C., Cooper, A. R., Crank, H., Ekelund, U., Fox, K. R., Gately, P., Giles-Corti, B., Gill, J. M. R., Hamer, M., McDermott, I., Murphy, M., Mutrie, N., Reilly, J. J., Saxton, J. M. & Stamatakis, E. (2010). The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *Journal of Sports Sciences*, 28(6), 573–591. doi:10.1080/02640411003671212
- O'Keefe, J. H., Patil, H. R., Lavie, C. J., Magalski, A., Vogel, R. A. & McCullough, P. A. (2012). Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(6), 587–595. doi:10.1016/j.mayocp.2012.04.005
- Owolabi, M. O., Akpa, O. M. & Agunloye, A. M. (2016). Carotid IMT is more associated with stroke than risk calculators. *Acta Neurologica Scandinavica*, 133(6), 442–450. doi:10.1111/ane.12482

- Paffenbarger, R. S., Hyde, R. T., Wing, A. L., Lee, I. M., Jung, D. L. & Kampert, J. B. (1993). The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *The New England Journal of Medicine*, 328(8), 538–545. doi:10.1056/NEJM199302253280804
- Pahkala, K., Heinonen, O. J., Simell, O., Viikari, J. S. A., Ronnema, T., Niinikoski, H. & Raitakari, O. T. (2011). Association of Physical Activity With Vascular Endothelial Function and Intima-Media Thickness. *Circulation*, 124(18), 1956–1963. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043851
- Palatini, P., Puato, M., Rattazzi, M. & Pauletto, P. (2011). Effect of regular physical activity on carotid intima-media thickness. Results from a 6-year prospective study in the early stage of hypertension. *Blood Pressure*, 20(1), 37–44. doi:10.3109/08037051.2010.524080
- Pelliccia, A., Maron, B. J., Spataro, A., Proschan, M. A. & Spirito, P. (1991). The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *The New England Journal of Medicine*, 324(5), 295–301. doi:10.1056/NEJM199101313240504
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I. & Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Pokan, R., Förster, H., Hofmann, P., Hörtnagl, H., Ledl-Kurkowski, E. & Wonisch, M. (2004). *Kompendium der Sportmedizin Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*.

- Popovic, M., Puchner, S., Endler, G., Foraschik, C., Minar, E. & Bucek, R. A. (2010). The Effects of Endurance and Recreational Exercise on Subclinical Evidence of Atherosclerosis in Young Adults. *The American Journal of the Medical Sciences*, 339(4), 332–336. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181cefb9
- Poredos, P., Orehek, M. & Tratnik, E. (1999). Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology*, 50(3), 201–208.
- Powers, S. K., Lawler, J., Dempsey, J. A., Dodd, S. & Landry, G. (1989). Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO₂ max. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 66(6), 2491–2495.
- Pressler, A., Hanssen, H., Dimitrova, M., Krumm, M., Halle, M. & Scherr, J. (2011). Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation. *Atherosclerosis*, 219(2), 864–868. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.052
- Psaty, B. M. (1992). Isolated Systolic Hypertension and Subclinical Cardiovascular Disease in the Elderly: Initial Findings From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 268(10), 1287. doi:10.1001/jama.1992.03490100085032
- Puato, M., Palatini, P., Zanardo, M., Dorigatti, F., Tirrito, C., Rattazzi, M. & Pauletto, P. (2008). Increase in Carotid Intima-Media Thickness in Grade I Hypertensive Subjects: White-Coat Versus Sustained Hypertension. *Hypertension*, 51(5), 1300–1305. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.106773
- Pursnani, S., Diener-West, M. & Sharrett, A. R. (2014). The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Atherosclerosis*, 233(2), 441–446. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.046
- Radtke, T., Schmidt-Trucksäss, A., Brugger, N., Schäfer, D., Saner, H. & Wilhelm, M. (2014). Ultra-endurance sports have no negative impact on indices of arterial stiffness. *European Journal of Applied Physiology*, 114(1), 49–57. doi:10.1007/s00421-013-2753-1

- Riccioni, G., Scotti, L., Guagnano, M. T., Bosco, G., Bucciarelli, V., Di Ilio, E., Speranza, L., Martini, F. & Bucciarelli, T. (2015). Physical exercise reduces synthesis of ADMA, SDMA, and L-Arg. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 7, 417–422.
- Ris, M. M., Deitrich, R. A. & Von Wartburg, J. P. (1975). Inhibition of aldehyde reductase isoenzymes in human and rat brain. *Biochemical Pharmacology*, 24(20), 1865–1869.
- Rosenkranz, S. & Albus, C. (Hrsg.). (2006). *Prävention atherosklerotischer Erkrankungen* (1. Aufl). OCLC: 180885919. Stuttgart: Thieme.
- Rowley, N. J., Dawson, E. A., Birk, G. K., Cable, N. T., George, K., Whyte, G., Thijssen, D. H. J. & Green, D. J. (2011). Exercise and arterial adaptation in humans: uncoupling localized and systemic effects. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1190–1195. doi:10.1152/jappphysiol.01371.2010
- Rubba, P., Mercuri, M., Faccenda, F., Iannuzzi, A., Irace, C., Strisciuglio, P., Gnasso, A., Tang, R., Andria, G. & Bond, M. G. (1994). Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 25(5), 943–950.
- Rubinat, E., Marsal, J. R., Vidal, T., Cebrian, C., Falguera, M., Vilanova, M. B., Berti, À., Fernández, E., Franch, J. & Mauricio, D. (2015). Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 1. doi:10.1097/JCN.0000000000000236
- Salonen, J. T. & Salonen, R. (1993). Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 87(3 Suppl), II56–65.
- Sandvik, L., Erikssen, J., Thaulow, E., Erikssen, G., Mundal, R. & Rodahl, K. (1993). Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *The New England Journal of Medicine*, 328(8), 533–537. doi:10.1056/NEJM199302253280803

- Sarna, S., Sahi, T., Koskenvuo, M. & Kaprio, J. (1993). Increased life expectancy of world class male athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25(2), 237–244.
- Sato, S., Makita, S., Uchida, R., Ishihara, S. & Majima, M. (2008). Physical activity and progression of carotid intima-media thickness in patients with coronary heart disease. *Journal of Cardiology*, 51(3), 157–162. doi:10.1016/j.jjcc.2008.02.005
- Schächinger, V., Britten, M. B. & Zeiher, A. M. (2000). Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101(16), 1899–1906.
- Schmidt-Trucksäss, A., Huonker, M., Halle, M., Dickhuth, H. H. & Sandrock, M. (2008). Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Arterienwand. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, (9), 200–205.
- Schnohr, P., Marott, J. L., Lange, P. & Jensen, G. B. (2013). Longevity in Male and Female Joggers: The Copenhagen City Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(7), 683–689. doi:10.1093/aje/kws301
- Schwarzacher, S. P. (2002). Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen. (9), 121–124.
- Seidelmann, S. B., Claggett, B., Bravo, P. E., Gupta, A., Farhad, H., Klein, B. E. K., Klein, R., Di Carli, M. & Solomon, S. D. (2016). Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular OutcomesClinical Perspective: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 134(18), 1328–1338. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023425
- Seifertl, B. U. & Vilser, W. (2002). Retinal Vessel Analyzer (RVA)–design and function. *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*, 47 Suppl 1 Pt 2, 678–681.
- Serra-Majem, L., Roman, B. & Estruch, R. (2006). Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 64(2 Pt 2), S27–47.

- Sharrett, A. R., Hubbard, L. D., Cooper, L. S., Sorlie, P. D., Brothers, R. J., Nieto, F. J., Pinsky, J. L. & Klein, R. (1999). Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Epidemiology*, 150(3), 263–270.
- Shvartz, E. & Reibold, R. C. (1990). Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 61(1), 3–11.
- Siegenthaler, W. & Amann-Vesti, B. R. (Hrsg.). (2006). *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen* (9., völlig neu bearb. Aufl). OCLC: 181553564. Stuttgart: Thieme.
- Smith, R. J. & Duerksen, J. D. (1975). Glycerol inhibition of purified and chromatin-associated mouse liver hepatoma RNA polymerase II activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 67(3), 916–923.
- Tanaka, H., Seals, D. R., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., DeSouza, C. A. & Dinenna, F. A. (2002). Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 92(4), 1458–1464. doi:10.1152/jappphysiol.00824.2001
- Taylor, A. A. (2001). Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 30(4), 983–997.
- Terwey, B., Gahbauer, H., Montemayor, M., Proussalis, A. & Zöllner, G. (1984). Die B-Bild-Sonographie der Karotisbifurkation. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 5(05), 190–201. doi:10.1055/s-2007-1010259
- Thijssen, D. H. J., de Groot, P. C. E., Smits, P. & Hopman, M. T. E. (2007). Vascular adaptations to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiologica*, 190(3), 221–228. doi:10.1111/j.1748-1716.2007.01685.x
- Thompson, P. D., Buchner, D., Pina, I. L., Balady, G. J., Williams, M. A., Marcus, B. H., Berra, K., Blair, S. N., Costa, F., Franklin, B., Fletcher, G. F., Gordon, N. F., Pate, R. R., Rodriguez, B. L., Yancey, A. K., Wenger, N. K., American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and

- Prevention & American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. (2003). Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 107(24), 3109–3116. doi:10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77
- Tikellis, G., Anuradha, S., Klein, R. & Wong, T. Y. (2010). Association between Physical Activity and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Physical activity and retinal microvasculature. *Microcirculation*, no–no. doi:10.1111/j.1549-8719.2010.00033.x
- Touboul, P. J., Prati, P., Scarabin, P. Y., Adrai, V., Thibout, E. & Ducimetière, P. (1992). Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension*, 10(5), S37–41.
- Touboul, P. J., Labreuche, J., Vicaut, E., Belliard, J.-P., Cohen, S., Kownator, S., Pithois-Merli, I. & Amarenco, P. (2009). Country-Based Reference Values and Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness in a French Population: The 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' (PARC) Study. *Cerebrovascular Diseases*, 27(4), 361–367. doi:10.1159/000202013
- Trinder, P. (1969). Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *Journal of Clinical Pathology*, 22(2), 158–161.
- Vlachopoulos, C., Kardara, D., Anastakis, A., Baou, K., Terentes-Printzios, D., Tousoulis, D. & Stefanadis, C. (2010). Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *American Journal of Hypertension*, 23(9), 974–979. doi:10.1038/ajh.2010.99

- von Hanno, T., Sjølie, A. K. & Mathiesen, E. B. (2014). Retinal vascular calibre and response to light exposure and serial imaging. *Acta Ophthalmologica*, 92(5), 444–448. doi:10.1111/aos.12213
- Waller, B. F. & Roberts, W. C. (1980). Sudden death while running in conditioned runners aged 40 years or over. *The American Journal of Cardiology*, 45(6), 1292–1300. doi:10.1016/0002-9149(80)90491-9
- Wang, J. J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M. D., Klein, B. E. K., Wong, T. Y., Burlutsky, G. & Mitchell, P. (2007). Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European Heart Journal*, 28(16), 1984–1992. doi:10.1093/eurheartj/ehm221
- Widder, B. & Görtler, M. (2004). *Doppler- und Duplexsonographie der hirnvorsorgenden Arterien*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Williams, P. T. (2008). Vigorous Exercise, Fitness and Incident Hypertension, High Cholesterol, and Diabetes: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(6), 998–1006. doi:10.1249/MSS.0b013e31816722a9
- Williams, P. T. (2010). Reductions in incident coronary heart disease risk above guideline physical activity levels in men. *Atherosclerosis*, 209(2), 524–527. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.018
- Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H. & Kannel, W. B. (1998). Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*, 97(18), 1837–1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
- Witt, N., Wong, T. Y., Hughes, A. D., Chaturvedi, N., Klein, B. E. K., Evans, R., McNamara, M., Thom, S. A. M. & Klein, R. (2006). Abnormalities of Retinal Microvascular Structure and Risk of Mortality From Ischemic Heart Disease and Stroke. *Hypertension*, 47(5), 975–981. doi:10.1161/01.HYP.0000216717.72048.6c
- Wong, T. Y. (2002). Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *British Journal of Ophthalmology*, 86(9), 1007–1013. doi:10.1136/bjo.86.9.1007

- Wong, T. Y. (2004a). Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study*1methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 111(6), 1183–1190. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.039
- Wong, T. Y. (2004b). Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*, 329(7457), 79–. doi:10.1136/bmj.38124.682523.55
- Wong, T. Y. (2004c). Retinal Arteriolar Diameter and Risk for Hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 140(4), 248. doi:10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00006
- Wong, T. Y. & McIntosh, R. (2005). Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 25(3), 195–204. doi:10.1111/j.1475-1313.2005.00288.x
- Wong, T. Y., Klein, R., Couper, D. J., Cooper, L. S., Shahar, E., Hubbard, L. D., Wofford, M. R. & Sharrett, A. R. (2001). Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The Lancet*, 358(9288), 1134–1140. doi:10.1016/S0140-6736(01)06253-5
- Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Manolio, T. A., Hubbard, L. D., Marino, E. K., Kuller, L., Burke, G., Tracy, R. P., Polak, J. F., Gottdiener, J. S. & Siscovick, D. S. (2003). The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*, 110(4), 658–666. doi:10.1016/S0161-6420(02)01931-0
- Wong, T. Y., Islam, F. M. A., Klein, R., Klein, B. E. K., Cotch, M. F., Castro, C., Sharrett, A. R. & Shahar, E. (2006). Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(6), 2341–2350. doi:10.1167/iovs.05-1539
- Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E. K., Meuer, S. M. & Hubbard, L. D. (2003a). Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(11), 4644–4650.

- Wong, T. Y., Klein, R., Nieto, F. J., Klein, B. E. K., Sharrett, A. R., Meuer, S. M., Hubbard, L. D. & Tielsch, J. M. (2003b). Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology*, 110(5), 933–940. doi:10.1016/S0161-6420(03)00084-8
- Wonisch, M., Fruhwald, F. M., Hofmann, P., Hödl, R., Klein, W., Kraxner, W., Maier, R., Pokan, R., Smekal, G. & Watzinger, N. (2003). Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. (10 (9)), 383–390.
- Yim-Lui Cheung, C., Wong, T. Y., Lamoureux, E. L., Sabanayagam, C., Li, J., Lee, J. & Tai, E. S. (2010). C-reactive protein and retinal microvascular caliber in a multiethnic asian population. *American Journal of Epidemiology*, 171(2), 206–213. doi:10.1093/aje/kwp357
- Zizek, B. & Poredos, P. (2002). Dependence of morphological changes of the carotid arteries on essential hypertension and accompanying risk factors. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*, 21(1), 70–77.

Publikationen und Studien

Eine Verwendung der Daten dieser Studie findet sich ebenfalls in der Publikation "Changes of intima-media thickness in marathon runners: A mid-term follow-up" von Müller, J., Dahm, V., Lorenz, E., Pressler, A., Haller, B., Grabs, V., Halle, M. und Scherr, J. im *European Journal of Preventive Cardiology*, Band 24, Ausgabe 12. An der Datenerhebung und Auswertung der Be-MaGIC-Studie waren die Doktoranden Hartmann, C., Seifert, E., Röh, A., Habermann, J. und Rheude, T. beteiligt. Ebenfalls beteiligt an der Datenerhebung und Auswertung der Enzy-MagIC-Studie waren die Doktoranden Kersten, A., Lindner, N., Trommler, A., Schader, J., Lapp, N., Peres, T. und Röper, T. Die Studiendesigns wurden bereits in Kapitel 3.1 genauer beschrieben.