

Fakultät für Medizin
Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
der Technischen Universität München

Einfluss eines langjährigen intensiven Ausdauertrainings auf die arterielle Gefäßsteifigkeit von Marathon- und Ultramarathonläufern

Tasja Friedrichs

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation: 1. Prof. Dr. Martin Halle

2. Prof. Dr. Renate M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 07.03.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Kardiovaskuläre Vorteile und Risiken des Marathonlaufens	2
1.2 Elastizitätsverlust der Gefäße	3
1.2.1 Physiologie des elastischen Anteils des Gefäßsystems	3
1.2.2 Ätiologie erhöhter Gefäßsteifigkeit	5
1.2.3 Kardiovaskuläre Folgen des Elastizitätsverlustes	6
1.3 Die Pulswelle.....	8
1.3.1 Reflexion der Druckwelle und Entstehung der Pulswelle in elastischen Arterien	8
1.3.2 Ursachen und Folgen einer veränderten Pulswellenkontur	11
1.4 Pulswellenanalyse zur Aufdeckung von Gefäßsteifigkeit	18
1.4.1 Das Messverfahren mittels SphygmoCor®	18
1.4.2 Zielparameter der Studie.....	21
1.4.2.1 Der zentrale Blutdruck und seine Bedeutung	21
1.4.2.2 Der zentrale Pulsdruck und seine Bedeutung	21
1.4.2.3 Der Augmentationsdruck und -index und seine Bedeutung	22
1.4.2.4 Die Ejektionszeit und „Subendocardial Viability Ratio“	24
1.5 Ziel der Dissertationsarbeit.....	25
2 Material und Methoden.....	26
2.1 Studiendesign.....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.3 Erhebung der Ausgangsdaten	27
2.3.1 Anamnese und Familienanamnese.....	27
2.3.2 Anthropometrische Daten.....	28
2.3.3 Laborwerte.....	28
2.4 Untersuchung mittels SphygmoCor®.....	29
2.4.1 Untersuchungsbedingungen.....	29
2.4.2 Untersuchungsablauf und Erhebung der Gefäßsteifigkeitsparameter.....	30
2.5 Statistische Auswertung.....	32
3 Ergebnisse.....	33

Inhaltsverzeichnis

3.1	Deskriptive Statistik.....	33
3.1.1	Anthropometrische, anamnestische und laborchemische Daten.....	33
3.1.2	Trainings- und Leistungsparameter	35
3.1.3	Gefäßsteifigkeitsparameter	36
3.2	Korrelationsanalyse und Adjustierung für das Lebensalter	37
3.2.1	Assoziationen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und anthropometrischen und laborchemischen Daten.....	37
3.2.2	Assoziationen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und Trainings- und Leistungsparametern.....	38
3.2.3	Weitere Korrelationen	41
4	Diskussion.....	43
4.1	Kernergebnisse.....	43
4.2	Studienvergleich: Population.....	44
4.3	Studienvergleich: Ergebnisse.....	45
4.3.1	Normwertigkeit der Parameter der Pulswellenanalyse	45
4.3.2	Assoziation mit Leistungsparametern.....	48
4.3.3	Interpretation der Ergebnisse aus der Pulswellenanalyse	49
4.4	Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Gefäßsteifigkeit und ihrer Parameter bei Sportlern	52
4.5	Stärken und Limitationen der Studie	53
4.6	Fazit	55
4.7	Aussicht	56
	Zusammenfassung.....	VI
	Literaturverzeichnis.....	VIII
	Lebenslauf.....	XVII
	Danksagung.....	XIX
	Selbstständigkeitserklärung.....	XX

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Zentrale kardiovaskuläre Folgen des Elastizitätsverlustes.....	7
Abb. 2	Entstehung der Pulswelle bei erhaltener Gefäßelastizität	9
Abb. 3	Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle mit charakteristischen Druckpunkten bei erhaltener Gefäßelastizität.....	10
Abb. 4	Entstehung der Pulswelle bei steifen Gefäßen.....	13
Abb. 5	Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle mit charakteristischen Druckpunkten bei steifen Gefäßen.....	14
Abb. 6	Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle bei erhöhter Amplitude in Kombination mit dem frühzeitigen Aufeinandertreffen der Wellen.....	15
Abb. 7	Die radiale Pulswelle im Altersverlauf.....	16
Abb. 8	Kardiovaskuläre Folgen der Pulswellenveränderung durch steife Gefäße	17
Abb. 9	Anzeige der SphygmoCor®-Software	20
Abb. 10	SphygmoCor®-Untersuchung	31
Tab. 1	Basischarakteristika der Studienpopulation.....	33
Tab. 2	Anamnestische Daten	34
Tab. 3	Laborwerte.....	34
Tab. 4	Trainingsparameter	35
Tab. 5	Leistungsparameter.....	36
Tab. 6	Messwerte der SphygmoCor®-Untersuchung	37
Tab. 7	Assoziationen mit AIx, AIx@75, aoPP und AP.....	39
Tab. 8	Assoziationen mit aoRRsys, aoRRdia, EjecDur und SEVR.....	40
Tab. 9	Adjustierung für das Lebensalter	41
Tab. 10	Vergleich der Ultramarathonabsolventen mit der restlichen Population	42

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
AIx	Augmentationsindex
AIx@75	Augmentationsindex gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute
aoPP	aortaler Pulsdruck (pulse pressure)
aoRR	aortaler Blutdruck
AP	Augmentationsdruck (augmentation pressure)
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
dia	diastolisch
dl	Deziliter
EjecDur	Ejektionsdauer (ejection duration)
HDL	High Density Lipoprotein
HMT	Halbmarathon
kg	Kilogramm
km	Kilometer
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MT	Marathon
p	statistische Relevanz (probability)
P ₁	Druckgipfel der primären Welle

Abkürzungsverzeichnis

P ₂	Druckgipfel der summierten Welle
P _i	Inflektionspunkt
pRR	peripherer Blutdruck
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity)
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
SEVR	Subendocardial Viability Ratio, Buckberg Index
sys	systolisch
Tab.	Tabelle
UMT	Ultramarathon
VO ₂ max abs	Maximale absolute Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max rel	Maximale relative Sauerstoffaufnahme

1 Einleitung

Sportliche Betätigung galt lange als unumstrittener Präventions- und Gesundheitsfaktor. Anhand verschiedener Studien zum Thema körperlicher Bewegung im Zusammenhang mit Erkrankungen konnte gemeinhin festgestellt werden, dass physische Inaktivität negative Folgen für die Gesundheit hat [10, 82]. Im Umkehrschluss sollte daher gelten: körperliche Aktivität bringt positive und präventive Auswirkungen mit sich. So wird regelmäßiges, moderates sportliches Training zur Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen und Diabetes mellitus in den jeweiligen Europäischen Präventionsleitlinien empfohlen [42, 97, 108]. Dabei werden gesunden Erwachsenen im Allgemeinen 2,5 bis 5 Stunden pro Woche körperliches Training moderater Intensität oder ein bis 2,5 Stunden pro Woche körperliches Training von hoher Intensität geraten [97]. Aktuelle Studien geben allerdings Hinweise darauf, dass eine exzessive Ausübung sportlicher Betätigung auch negative Folgen für das Herz-Kreislaufsystem haben könnte. Hierunter fallen Kontroversen bezüglich der Auswirkungen häufiger intensiver körperlicher Aktivität auf die arterielle Gefäßsteifigkeit, einem Element der kardiovaskulären Gesundheit. Obwohl einige Studien positive vaskuläre Folgen von Extremsport belegen [113], zeigen andere Studien, dass exzessive ausdauernde sportliche gleichermaßen wie zu geringe Aktivität das Herz-Kreislaufsystem stark beeinflusst und negative Auswirkungen haben kann [16, 17, 115, 129, 137]. Bei exemplarischen Studien schließen die Autoren aus der Untersuchung von (Ultra-) Marathonläufern auf einen u-förmigen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kardiovaskulären Veränderungen [16, 129]. Aufgrund dieser Differenzen von Studienergebnissen bleibt die Gefäßsteifigkeit von Extremsportlern und speziell von Marathonläufern ein viel diskutiertes Thema, zu dem bislang keine aussagekräftige Empfehlung abgegeben werden kann.

Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Arbeit der Einfluss des intensiven und zum Teil langjährigen Ausdauertrainings von Marathon- und Ultramarathonläufern auf Parameter der Gefäßsteifigkeit mittels der etablierten Pulswellenanalyse untersucht. Hierfür wird im Folgenden eine Einführung in das Thema Marathonlaufen gegeben und die Physiologie und Pathologie der Gefäßelastizität erläutert. Anschließend werden die Pulswelle und ihre Analyse als Grundlage der in der vorliegenden Studie angewandten Methodik erklärt. Nach Beschreibung der Datenerhebung werden die erfassten Parameter der Pulswellenanalyse mit Normwerten verglichen und in Zusammenhang mit Leistungsparametern gebracht, worauf die Diskussion und das Fazit zu den Studienergebnissen folgen.

1.1 Kardiovaskuläre Vorteile und Risiken des Marathonlaufens

Trotz der beachtlichen Länge eines Marathons von 42,195 Kilometern (km) erfreut sich der Sport großer Beliebtheit. Beispielsweise erreichten beim MÜNCHEN MARATHON in den Jahren 2013 und 2014 jeweils über 6000 Läufer und Läuferinnen das Ziel [106]. Die Leistungsspanne der Teilnehmer ist dabei erheblich. 2013 lag die Zielzeit des Siegers knapp unter 2 Stunden 19 Minuten, wohingegen langsamere Läufer über 6 Stunden für die Strecke benötigten. Das Marathonlaufen stellt sowohl durch die akute Belastungssituation des Wettkampfs als auch durch die kontinuierliche Vorbereitungsphase mit regelmäßigen und langen Einheiten an Ausdauertraining eine sehr hohe körperliche Beanspruchung dar. Nicht nur das muskuloskeletale System, sondern auch das Herz-Kreislaufsystem werden somit fast täglich über mehrere Stunden durchgehend beansprucht.

Das Marathonlaufen bringt – meist in Verbindung mit einem gesunden Lebensstil – die generellen Vorteile sportlicher Betätigung mit sich. Das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil (erhöhter Blutdruck, Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, erhöhte Blutfettwerte und Übergewicht) wird durch körperliche Aktivität verbessert, wodurch atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 vorgebeugt wird [27, 121, 122].

Trotz der gesundheitlichen Vorteile birgt gerade das Marathonlaufen als strapaziöse Sportart auch kardiovaskuläre Risiken. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Marathonläufen und einer Fibrose des Herzens [137], sowie eine erhöhte Rate koronarer Kalzifikationen [81] und kardialer Schäden, die mit dem Vorkommen koronarer Erkrankungen assoziiert sein können [14], gesehen. Zudem wurde sowohl im Tierversuch als auch bei Marathonläufern ein kurzzeitiger Anstieg kardialer Enzyme, die normalerweise bei Herzmuskelzellschäden in den Blutkreislauf freigesetzt werden, nach einer einmaligen Ausdauerbelastung gemessen [21, 111].

Zur Erfassung der Auswirkungen des Marathonlaufens auf das kardiovaskuläre System kann die arterielle Gefäßsteifigkeit gemessen werden [17, 99, 129]. Die physiologische Gefäßelastizität trägt zu einem gesunden Herz-Kreislaufsystem bei. Bekannte Ursachen des Verlustes der arteriellen Elastizität sind das Alter [20, 39], kardiovaskuläre und systemische Erkrankungen und Risikofaktoren [102, 105, 131] sowie Entzündungsmediatoren [128]. Über die Gefäßversteifung im Zusammenhang mit körperlicher Belastung liegen unterschiedliche Erkenntnisse vor. Einerseits wird postuliert, dass moderate Ausdauerbelastung auf lange Sicht zu einem präventiven Effekt bezüglich des Prozesses der Gefäßversteifung führt [80, 113, 119]. Nicht nur bei Amateurläufern, sondern auch bei professionellen Sportlern der Disziplinen Laufen, Wrestling, Boxen und Basketball wurde eine unveränderte oder verbesserte Gefäßelastizität vorgefunden [49, 53, 101, 124]. Im Gegensatz hierzu sahen Autoren anderer Studien starke körperliche Aktivität als einen Einflussfaktor der Entstehung von Gefäßsteifigkeit an. Akut nach

unterschiedlichen, schweren Belastungssituationen, wie Krafttraining [79], Ultramarathon- und Marathonlaufen [17, 129] und Bergabwärts-Laufen [16], wurde eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, meist gemessen mittels Pulswellengeschwindigkeit, nachgewiesen. Zudem fanden sich laborchemische Veränderungen im Blut von Marathon- und Ultramarathonläufern (ein Ultramarathon entspricht einer Distanz von mehr als 42,195 km) [55, 57], die mit einer Einschränkung der elastischen Gefäßfunktion einhergehen können. Hierbei wird ein Zusammenhang zwischen einer langen exzentrischen Muskelbelastung (wie beim Laufen üblich), inflammatorischen Vorgängen und Muskelschäden und einer erhöhten Gefäßsteifigkeit postuliert [16]. Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit geht mit steigender kardiovaskulärer Morbidität und Gesamtmortalität einher [127]. Aus diesem Grund ist es wichtig, eine Gefäßversteifung frühzeitig direkt anhand der Pulswellengeschwindigkeit oder indirekt mittels der Parameter der Pulswellenanalyse zu erkennen.

1.2 Elastizitätsverlust der Gefäße

1.2.1 Physiologie des elastischen Anteils des Gefäßsystems

Elastizität (auch Compliance genannt) beschreibt die Dehnbarkeit eines Gefäßes und wird mathematisch als das Verhältnis einer Volumen- zu einer Druckänderung im Gefäß angegeben [28]. Elastizitätsverlust führt zu Gefäßsteifigkeit und damit einerseits zu einer Beeinträchtigung der Funktionen, die durch die zentralen dehnungsfähigen Gefäße ermöglicht werden, und andererseits zu einem erhöhten Gefäßwiderstand.

Physiologisch unterscheiden sich verschiedene Abschnitte des Gefäßsystems graduell in ihrem Aufbau, um neben der Funktion des Bluttransports eine Vielzahl an Aufgaben im Herz-Kreislaufsystem zu übernehmen. Angepasst an ihre verschiedenen Anforderungen gibt es zwei Typen von Arterien mit unterschiedlicher Zusammensetzung der mittleren Wandschicht. Je nachdem, welche Komponente in dieser Tunica media überwiegt, ist die elastische oder die kontraktile Gefäßeigenschaft ausgeprägter [28].

Die großen, herznahen Gefäße (Aorta, Karotiden und Iliakalgefäße) werden zum elastischen Typ gezählt. In deren Tunica media sind nur wenige glatte Muskelzellen vorzufinden, stattdessen neben festem Kollagen umso mehr dehnbare Elastin. Der aufsteigende Anteil der Aorta ist am elastischsten, die Compliance sinkt in Richtung des deszendierenden Abschnittes [80]. Die elastischen Fasern ermöglichen, dass sich die Gefäßwand durch Druck passiv ausdehnt und bei Druckabnahme ihre ursprüngliche Form annimmt [114]. Diese Eigenschaft befähigt die Aorta, ihre Dämpfungsaufgabe auszuüben.

Einleitung

Ein verständliches Modell zur Erläuterung dieser Dämpfungsfunktion der herznahen elastischen Arterien ist das des Windkessels, wie es der Münchener Physiologe Otto Frank beschrieb [76]. Wenn eine Pumpe eine nicht komprimierbare Flüssigkeit in ein starres Rohr presst, entsteht dort ein hoher Druck. Wird ein Windkessel, ein mit Luft gefüllter Behälter, zwischen Pumpe und Rohre eingefügt, wird die Luft durch die Flüssigkeit komprimiert, ohne dass der Druck auf das Rohr extrem steigt. Bei Druckabfall dehnt sich die Luft wieder aus und es kommt zu einem Abfluss der Flüssigkeit, wodurch Druckschwankungen gedämpft werden und ein kontinuierlicher Fluss erzeugt wird. Hierfür ist im menschlichen Körper die Aorta zuständig, indem sie dem Druck durch Vergrößerung ihres Durchmessers weicht. Während der Systole wirft das Herz als Pumpe das Schlagvolumen an Blut über die geöffnete Aortenklappe in die angrenzende Aorta aus. In der Diastole ist diese Herzklappe geschlossen, was ohne die elastische Eigenschaft der Aorta zu einem starken Abfall des in der Systole entstandenen Drucks und zu einem Versiegen des Blutflusses führen würde. Die reversible Dehnbarkeit des Gefäßes ermöglicht eine Dämpfung dieser stark pulsierenden Druckschwankungen zwischen den Herzzyklusphasen. Die aortale Wand gibt dem systolischen Druck nach und die temporäre Vergrößerung des Gefäßdurchmessers schafft Raum, einen Teil des Blutvolumens ohne extremen Druckanstieg zu speichern. Die elastischen Rückstellkräfte sorgen dafür, dass der Gefäßdurchmesser mit sinkendem Druck wieder abnimmt und das gespeicherte Blutvolumen während der Diastole fortgeleitet wird [8].

Neben diesen elastischen aortalen Gefäßen gibt es die Gruppe der muskulären Arterien. Wie in der Aorta nimmt die Elastizität in Richtung Peripherie ab, da die Anzahl der Muskelzellen in der Tunica media steigt und der Gefäßdurchmesser sinkt. Diese als muskuläre Arterien bezeichneten Gefäße befinden sich in der Nähe der Organe und können aktiv ihren Durchmesser und damit den Gefäßwiderstand ändern. Deshalb stellen sie Widerstandsgefäße dar. In jungen Lebensjahren dilatieren sie pro Herzschlag um nur 2 Prozent (%), wohingegen sich der Durchmesser der Aorta vergleichsweise um circa 10% verändert [74, 92]. Zu den Widerstandsgefäßen gehören auch die sogenannten Arteriolen, die aus den kleinen Arterien mit kontinuierlich abnehmendem Gefäßdurchmesser hervorgehen. Obwohl die Arteriolen nur eine dünne Schicht aus Muskelzellen besitzen, können diese das Gefäß bis zum vollständigen Verschluss konstringieren und somit die Durchblutung von Geweben und Organen drosseln. Ihre geringfügige Lumenveränderung hat den stärksten Einfluss auf den Systemwiderstand und Blutdruck.

Die aortale Dämpfungsfunktion und der Gefäßwiderstand nehmen Einfluss auf die zentralen Druckverhältnisse und die Belastung des Herzens. Die Stärke des Widerstands der Arterien beeinflusst Form und Ausmaß der Pulswelle, die die Druckausbreitung entlang des arteriellen Gefäßbaums beschreibt. Die Pulswelle und ihre Reflexion werden im Kapitel 1.3.1 detailliert erläutert. Unter physiologischer Gefäßelastizität und Wellenreflexion, wie sie bei jungen und

gesunden Gefäßen vorliegen, gewährleisten die Dämpfungsfunktion der Aorta und die passenden Widerstandsverhältnisse ein abgestimmtes Zusammenspiel von Herzaktion und Kreislaufsystem.

Zu den positiven Auswirkungen dieser physiologischen Situation zählt, dass ein deutlich konstanterer Blutfluss, als es ohne Dämpfung der Fall wäre, herrscht und ein Schutz vor extremen systolischen Blutdruckspitzen und vor einem Druckabfall in der Diastole besteht. Der aufrechterhaltene diastolische Druck ist für die Myokardperfusion durch die Koronararterien wichtig. Die das Herz versorgenden Gefäße werden in der Systole durch die Myokardkontraktion zusammengepresst. Daher ist die Füllung der Arterien mit Blut aus der Aorta hauptsächlich in der Diastole möglich [7]. Der aufrechterhaltene diastolische Druck begünstigt somit die Versorgung des Herzens und verhindert Ischämien. Der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Welle in der Diastole führt zudem dazu, dass das Herz während der Systole das Schlagvolumen nicht gegen einen hohen Widerstand auswerfen muss und nicht unnötig belastet wird [67, 86].

Aufgrund dieser positiven Auswirkungen auf die zentrale Druck- und Versorgungssituation ist die Gefäßelastizität für ein gesundes Herz-Kreislaufsystem unerlässlich. Ihr Verlust führt dahingegen zu negativen Folgen und kardiovaskulären Schäden.

1.2.2 Ätiologie erhöhter Gefäßsteifigkeit

Der Verlust an Gefäßelastizität ist ein pathologischer Vorgang, dessen Ursachen und Mechanismen vielfältig sind und ineinandergreifen. Die Arteriosklerose wird als Überbegriff der Gefäßversteifung verwendet. Als Hauptursache einer zentralen Gefäßsteifigkeit wurde das Lebensalter identifiziert. Daher spricht man auch von Gefäßalterung. Der Alterungsprozess der Gefäße beginnt schon vor Vollendung des 30. Lebensjahres [104]. Diese altersbedingte Arteriosklerose betrifft sowohl die Aorta als auch die peripheren Gefäße, jedoch hauptsächlich die elastischen Arterien mit Auswirkungen vorrangig auf den zentralen Blutdruck [11]. Die altersabhängige Elastizitätsabnahme der peripheren Arterien ist zwar geringer als die der zentralen Gefäße [70], dennoch führt deren zunehmende Steifigkeit zu einem gesteigerten systemischen Widerstand. Dieser belastet durch die Auswirkungen auf die Wellenreflexion das Herz. Zu den Mechanismen, die im Alter zu einer Versteifung der Gefäße führen, zählen unter anderem Änderungen der Gefäßwandzusammensetzung mit einem Anstieg des Kollagenanteils und einer Fragmentierung des Elastins bei aortaler Dilatation, sowie atherosklerotische Vorgänge in peripheren und zentralen Gefäßen, endotheliale Dysfunktion und Veränderung der Wanddicke [39, 59, 93, 130]. Diese Veränderungen und Funktionsbeeinträchtigungen der Wand führen im steigenden Alter auch ohne das Vorliegen weiterer Erkrankungen, wie Hypertonie [124], und Gefäßveränderungen, zum Beispiel durch Atherosklerose [4], zu einer Gefäßversteifung.

Neben dem Alter können bestimmte Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit und somit mit einer frühzeitigen Gefäßalterung assoziiert sein. Zu diesen Erkrankungen, bei denen auch altersunabhängig eine vorzeitige Versteifung aller Gefäße eintreten kann und die den Effekt des vaskulären Alterns verstärken können, zählen manifester Diabetes mellitus [105], Dyslipidämie [136], Nierenerkrankungen im Endstadium [65], Atherosklerose und Herzerkrankungen [86], Hypertonie [47, 131] sowie allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Nikotinabusus [102] und Adipositas [61]. Hierbei liegt ein Circulus vitiosus vor, da das Auftreten dieser Erkrankungen auch als Resultat der Gefäßsteifigkeit möglich ist (beispielsweise Hypertonie [63]).

Studien ergaben weitere Erkenntnisse über potentielle Entstehungsprozesse erhöhter Gefäßsteifigkeit. Chronische Entzündungsvorgänge mit reduzierter Endothelfunktion können mit einem Elastizitätsverlust der Gefäße in Verbindung gebracht werden [139]. Auch oxidativer Stress, der in Zusammenhang mit Atherosklerose und endothelialer Dysfunktion steht, ist mit Gefäßsteifigkeit assoziiert und soll an Mechanismen beteiligt sein, die zu negativen Folgen für Herz und Kreislauf führen [55, 94].

Vor diesem Hintergrund wurde die Auswirkung von extremem Sport auf die Gefäßsteifigkeit untersucht. Denn obwohl Sport längerfristig antiinflammatorische Effekte hat [36] und durchaus über eine Reduktion von oxidativem Stress präventiv gegen Gefäßversteifung wirken kann [113], zeigte sich in Studien bei Probanden nach einer Ausdauerbelastung, wie einem (Ultra-) Marathonlauf, oft erhöhter oxidativer Stress und eine Erhöhung von Entzündungsparametern und Muskelenzymen, die durch deren Schädigung freigesetzt werden [55, 57, 111]. Daher wird ein Zusammenhang zwischen Muskelschädigungen, Entzündung und vaskulärer Funktion gesehen [6]. Dennoch herrscht keine einheitliche Meinung über eine mögliche Erhöhung der Gefäßsteifigkeit bei Marathonläufern [101, 129], die auf eine frühzeitige Gefäßalterung hinweisen könnte.

1.2.3 Kardiovaskuläre Folgen des Elastizitätsverlustes

Gefäßsteifigkeit beeinflusst zum einen die Dämpfungsfunktion der Aorta, zum anderen erhöht sie den systemischen Widerstand und verändert die Pulswellenreflexion. Die zentralen Folgen sind in Abbildung 1 dargestellt.

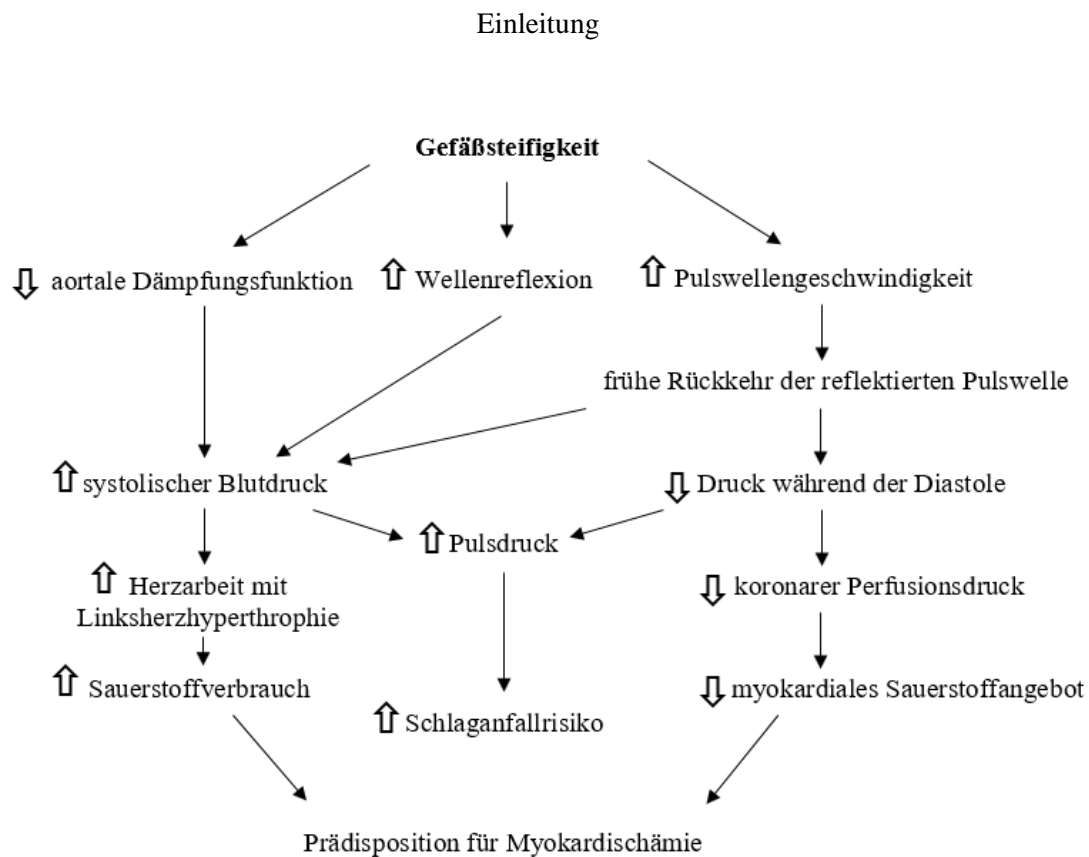


Abb. 1 Zentrale kardiovaskuläre Folgen des Elastizitätsverlustes

Abbildung modifiziert nach O'Rourke et al. (2007) [92].

Verlieren Aorta und periphere Gefäße an Elastizität, wird die kardiovaskuläre Situation stark verändert, da die positiven Auswirkungen der physiologischen Abstimmung von Herz und Gefäßsystem auf das Herz-Kreislaufsystem ausbleiben. Die Dämpfung des Auswurfdrucks entfällt und die veränderte Pulswellenreflexion beeinflusst die zentrale Hämodynamik. Der erhöhte Widerstand durch versteifte periphere Gefäße führt zu einem Anstieg des zentralen Blutdrucks und zu einer erhöhten Herzbelastung. Bei Elastizitätsverlust von peripheren und auch zentralen Gefäßen kommt es – über in Kapitel 1.3.2 erklärte Auswirkungen von Geschwindigkeit und Ausmaß der Pulswelle – zu einer Erhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks, wohingegen die Druckerhöhung in der Diastole ausbleibt. Folge dessen ist eine verminderte Myokardperfusion über die Koronararterien während der Diastole, da ein ausreichender Druck fehlt. Es kann zu myokardialen Ischämien kommen [54]. Durch den alleinigen Anstieg des systolischen Blutdrucks mit normwertigem oder niedrigem diastolischem Druck entsteht eine isolierte systolische Hypertonie. Die Werte von systolischem und diastolischem Druck entfernen sich voneinander und der Blutfluss verliert an Kontinuität. Der Pulsdruck – als Differenz der beiden Drücke – und damit die Druckschwankungen zwischen den Herzzyklusphasen nehmen zu. Diese Schwankungen werden in die Mikrozirkulation fortgeleitet und belasten hauptsächlich

Nieren und Gehirn. Besonders bei der isolierten systolischen Hypertonie mit erhöhtem Pulsdruck steigt das Schlaganfallrisiko [62, 100].

Die Herzmorphologie wird vor allem von einer zunehmenden Wellenreflexion beeinflusst [41]. Der aortale Druck bestimmt die Wandspannung des linken Ventrikels, die die sogenannte Nachlast darstellt [25]. Bei steifen Gefäßen führt ein Druckanstieg während der Ejektionszeit durch die hohe reflektierte Welle zu einer erhöhten kardialen Nachlast. Durch die damit einhergehende vermehrte Herzarbeit kommt es zu einer Linksherzhypertrophie mit Herzinsuffizienz als Spätfolge [40, 109]. Bei einem Anstieg der Herzfrequenz verkürzt sich hauptsächlich die Diastolendauer. Dies verschlechtert wiederum die Koronarperfusion, die wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs bei Hypertrophie umso wichtiger ist.

Neben der Gefäßversteifung kann es durch den oben genannten Circulus vitiosus zu pathologischen Gefäßwandveränderungen mit Einfluss auf die Lumengröße kommen. Atherosklerose der muskulären Arterien kann zu stenosierenden Erkrankungen, wie der Koronaren Herzerkrankung und der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit mit Organ- und Extremitätenischämien führen. Des Weiteren kann es durch zentrale Wandveränderungen zu Dilatationen und Dissektionen kommen [58, 112].

Zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit kann die sogenannte Pulswelle abgeleitet werden, aus der mehrere Parameter zur Beschreibung der Gefäßsteifigkeit errechnet werden können. Die Pulswelle wird im Folgenden ausführlich erläutert.

1.3 Die Pulswelle

1.3.1 Reflexion der Druckwelle und Entstehung der Pulswelle in elastischen Arterien

Die systolische Kontraktion des linken Ventrikels mit dem Auswurf des Schlagvolumens in die angrenzenden Gefäße generiert dort unabhängig vom Blutfluss eine Druckwelle, die vom Herz weg entlang der Aorta und der Arterien fortgeleitet wird (antegrade Ausbreitungsrichtung). An Orten mit Widerstandsänderungen, das heißt sowohl an Gefäßverzweigungen als auch an Stellen mit Änderungen des Gefäßdurchmessers, der Wanddicke oder der Elastizität, wird der Druck der initialen Druckwelle zurückgestoßen. Die Summe dieser Impulse ergibt eine reflektierte Welle, die zum Herzen zurückwandert (retrograde Ausbreitungsrichtung). Sie überlagert die antegrade Welle und die Druckwerte der beiden Wellen addieren sich. Ergo ist die Pulswelle die Summe aus der ante- und der retrograden Welle und ihre Form wird von dem Ausmaß der einzelnen Wellen und ihrem zeitlichen Aufeinandertreffen beeinflusst [13, 86].

Einleitung

Die folgenden schematischen Abbildungen der Pulswelle (Abbildungen 2 bis 6) entstanden in Anlehnung an Middeke et al. [75] und Nelson et al. [85]. Die Entstehung der Pulswelle ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Die Drücke der primären (blaue gestrichelte Linie) und reflektierten Welle (grüne gestrichelte Linie) addieren sich und resultieren in der Pulswelle (rote Kurve). Ihre charakteristischen Druckwerte sind in Abbildung 3, die eine Pulswelle bei einem jungen gesunden Menschen zeigt, markiert.

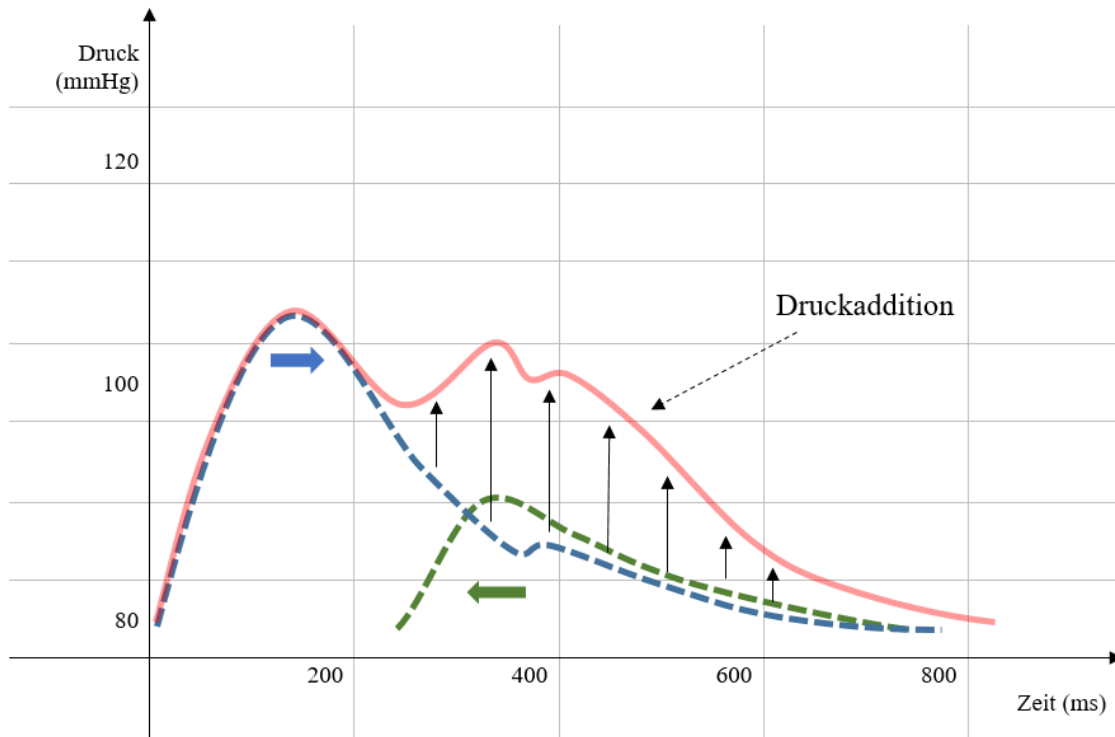


Abb. 2 Entstehung der Pulswelle bei erhaltener Gefäßelastizität

Initiale Welle (blaue gestrichelte Linie) mit Ausbreitungsrichtung vom Herzen weg (blauer Pfeil) und reflektierte Welle (grüne gestrichelte Linie) mit Ausbreitungsrichtung zum Herzen hin (grüner Pfeil) summieren sich durch Druckaddition (schwarze Pfeile) zur Pulswelle (rote Welle). Abbildung modifiziert nach Middeke et al. (2010) und Nelson et al. (2010) [75, 85].

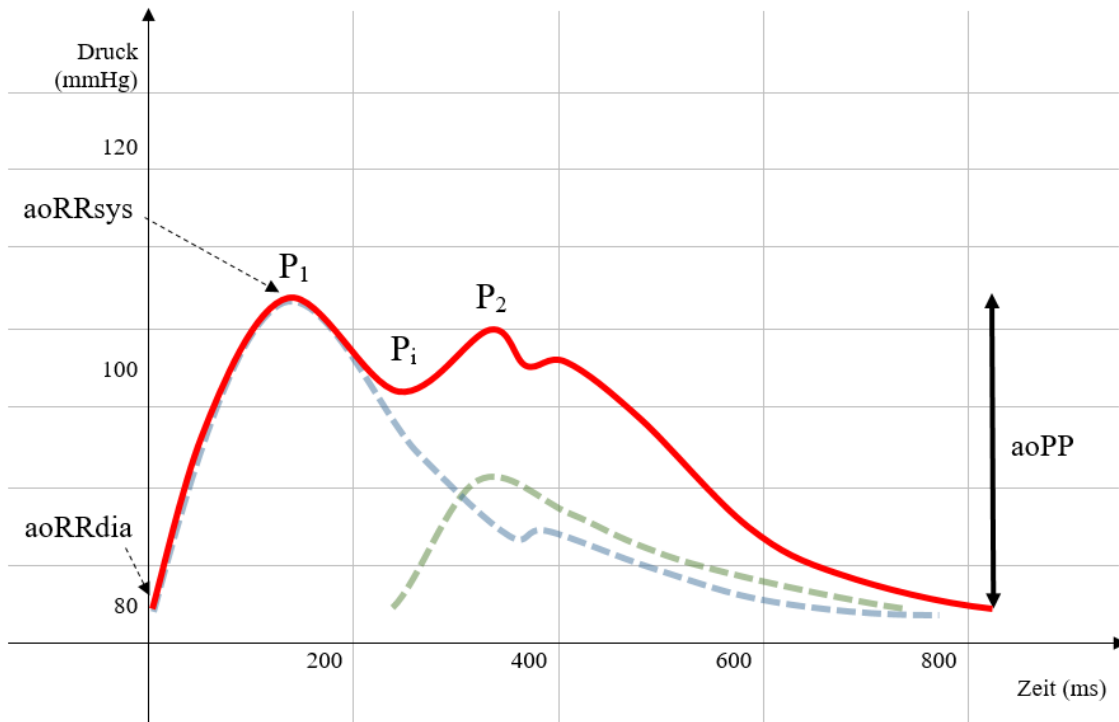


Abb. 3 Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle mit charakteristischen Druckpunkten bei erhaltener Gefäßelastizität

Die rote Kurve stellt schematisch die Pulswelle bei elastischen Gefäßen dar. Da die reflektierte Welle (grüne gestrichelte Linie in Abb. 2) spät in die aufsteigende Aorta zurückkehrt, wird der systolische Blutdruck nicht augmentiert und entspricht dem Gipfel der initialen Welle (blaue gestrichelte Linie in Abb. 2), gekennzeichnet durch P_1 . P_2 stellt das durch die Addition der beiden Einzelwellen entstandene Druckmaximum dar und übersteigt P_1 nicht. P_i kennzeichnet den Treffpunkt der beiden Wellen; $aoRR_{sys}/dia$ = zentraler systolischer/diastolischer Blutdruck, $aoPP$ = zentraler Pulsdruck. Abbildung modifiziert nach Middeke et al. (2010) und Nelson et al. (2010) [75, 85].

Der erste Gipfel (P_1) ist gleichzeitig das Maximum der Welle und gibt den systolischen Blutdruck an. Der zweite, niedrigere Gipfel (P_2) spiegelt die Druckerhöhung durch das Eintreffen der retrograden Welle wider. Dieses fällt zeitlich bei physiologisch elastischen und jungen Gefäßen in die späte Systole und in die frühe Diastole des gleichen Herzzyklus. Die retrograde Welle erhöht den systolischen Blutdruck nicht, da sich der zu diesem Zeitpunkt schon abfallende Druck der primären Welle nur noch leicht anheben lässt (P_2) und da das Ausmaß der reflektierten Welle unter physiologischen Bedingungen nicht hoch genug ist, dass es zu einem Druckanstieg über P_1 hinaus kommt. Hieran wird der Einfluss von Ausmaß und zeitlichem Zusammentreffen der Wellen deutlich. Der systolische Druck entsteht bei elastischen Gefäßen also allein durch die primäre Welle und ohne Erhöhung durch die sekundär eintreffende Druckwelle [74, 86].

Somit liegt eine Pulskontur vor, die gemeinhin als Wellentyp C bezeichnet wird [83]. Hierbei tritt der Gipfel durch die reflektierte Welle in der späten Systole bis frühen Diastole ein und das Druckmaximum liegt vor dem Inflektionspunkt P_i , der das Eintreffen der reflektierten Welle in der aufsteigenden Aorta markiert. In der aortalen Kurve ist das Ende der Systole an der Inzisierung der Kurve durch die Druckänderung mit Schluss der Aortenklappe zu erkennen (Abbildung 4). Die Zeit vom Beginn des Druckanstiegs bis zur Inzisierung beschreibt somit die Systolendauer.

Der geringste in der Diastole herrschende Druck lässt sich als niedrigster Punkt der Kurve vor dem systolischen Anstieg ablesen. Die diastolische Druckaddition verhindert den sofortigen Druckabfall nach Aortenklappenschluss und hält – wie an der roten Kurve in Abbildung 3 zu sehen ist – den Druck im Verlauf der Diastole bis zu ihrem Ende aufrecht.

Die Schnelligkeit, mit der die Pulswelle durch das arterielle System läuft, wird als Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bezeichnet. Im gesunden Zustand beträgt sie in der Aorta 4 bis 6 Meter pro Sekunde [13]. Die PWV ist in elastischeren Gefäßen niedriger als in steiferen [12]. Mit Abnahme der Compliance und des Gefäßradius von zentral nach distal steigt somit die Geschwindigkeit zur Peripherie hin an. Daher beträgt die PWV beispielsweise in der Arteria tibialis bereits 9 bis 10 Meter pro Sekunde [13]. Die PWV bestimmt den Zeitpunkt des Zusammentreffens der ante- und retrograden Wellen. Eine normwertige PWV führt zum regelhaften Eintreffen der reflektierten Welle in der aufsteigenden Aorta zum Zeitpunkt der späten Systole und frühen Diastole und zum Typ C der zentralen Pulswelle. Je nach Ableitungsort der Pulswelle treffen die beiden Wellen unterschiedlich schnell aufeinander, wodurch die Kontur der Pulswelle je nach Ableitungsort auch unabhängig von pathologischer Gefäßsteifigkeitserhöhung variiert.

Durch den inversen Zusammenhang zwischen Elastizität und PWV kann letztere als direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit herangezogen werden [61] und stellt vor allem im Alter über 50 Jahren einen guten Marker für die arterielle Versteifung dar [71]. Eine hohe PWV ist mit einem erhöhten Risiko für die Koronare Herzerkrankung und den Schlaganfall sowie mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität assoziiert [69, 118].

1.3.2 Ursachen und Folgen einer veränderten Pulswellenkontur

Die Pulswellenkontur wird vom zeitlichen Aufeinandertreffen der primären und reflektierten Welle bezogen auf die Herzzyklusphase, also von der Pulswellengeschwindigkeit, der Herzfrequenz, dem Ort der Reflexion sowie vom Ausmaß der Reflexion, ergo von der Herzkontraktilität, den elastischen Gefäßeigenschaften und dem Gefäßwiderstand bestimmt.

Das zeitliche Eintreffen der reflektierten Welle in der aufsteigenden Aorta wird durch eine erhöhte PWV verschoben. Die PWV erfährt ihren stärksten altersabhängigen Anstieg mit zunehmender

Einleitung

Gefäßsteifigkeit ab einem Lebensalter von über 50 Jahren [71, 84]. Hierbei nimmt vor allem die zentrale PWV deutlich zu und kann im hohen Alter die periphere PWV übersteigen, da der Verlust der Elastizität peripher geringer ausgeprägt ist als zentral [11].

In Abbildung 4 ist die Entstehung der veränderten Pulskurve bei steiferen Gefäßen (rote Kurve) abgebildet. Der erste Anstieg der Pulswelle entspricht der Drucksteigerung durch die primäre Welle (blaue gestrichelte Linie). Wegen der mit ansteigendem Alter erhöhten PWV trifft die reflektierte Welle (grüne gestrichelte Linie) bereits in der früheren Systole am Herzen ein. Die frühe Druckaddition der ante- und retrograden Welle bedingt den weiteren Anstieg der Pulswelle, wodurch P_1 und P_1 kaum zu erkennen sind. Das Maximum der Pulswelle (nun P_2) entsteht somit durch die Addition der beiden Wellen und der zentrale systolische Blutdruck steigt. Die absolute Druckdifferenz zwischen dem Druckgipfel der ursprünglichen Welle und dem der summierten Welle wird Augmentation (lat. augmentare = erhöhen) genannt und ist in Abbildung 5 mit einem lilafarbenen Pfeil markiert.

Einleitung

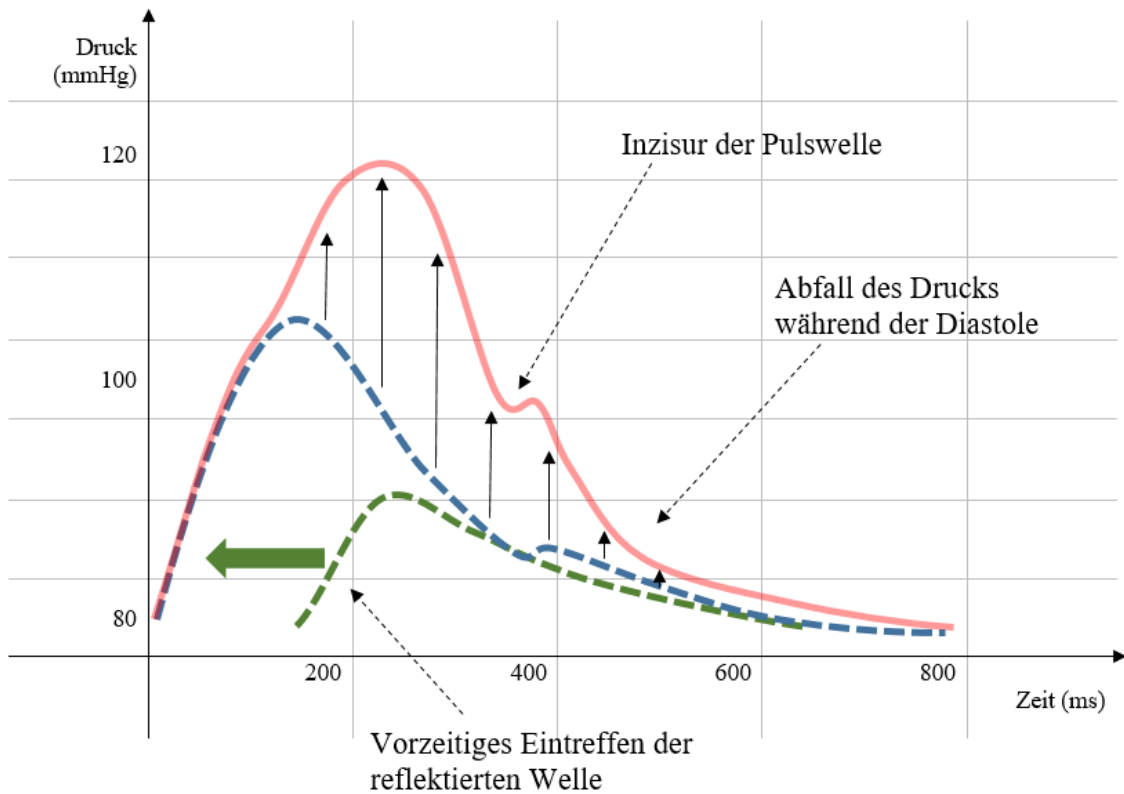


Abb. 4 Entstehung der Pulswelle bei steifen Gefäßen

Die initiale Welle ist als blaue gestrichelte Linie dargestellt. Die reflektierte Welle (grüne gestrichelte Linie) trifft frühzeitig in der Aorta ein (dicker grüner Pfeil). Die stärkste Druckaddition (schwarze Pfeile) findet nun in der Systole statt, wohingegen sie in der Diastole fehlt. Die Inzisierung entspricht dem Zeitpunkt des Schlusses der Aortenklappe. Abbildung modifiziert nach Middeke et al. (2010) und Nelson et al. (2010) [75, 85].

Einleitung

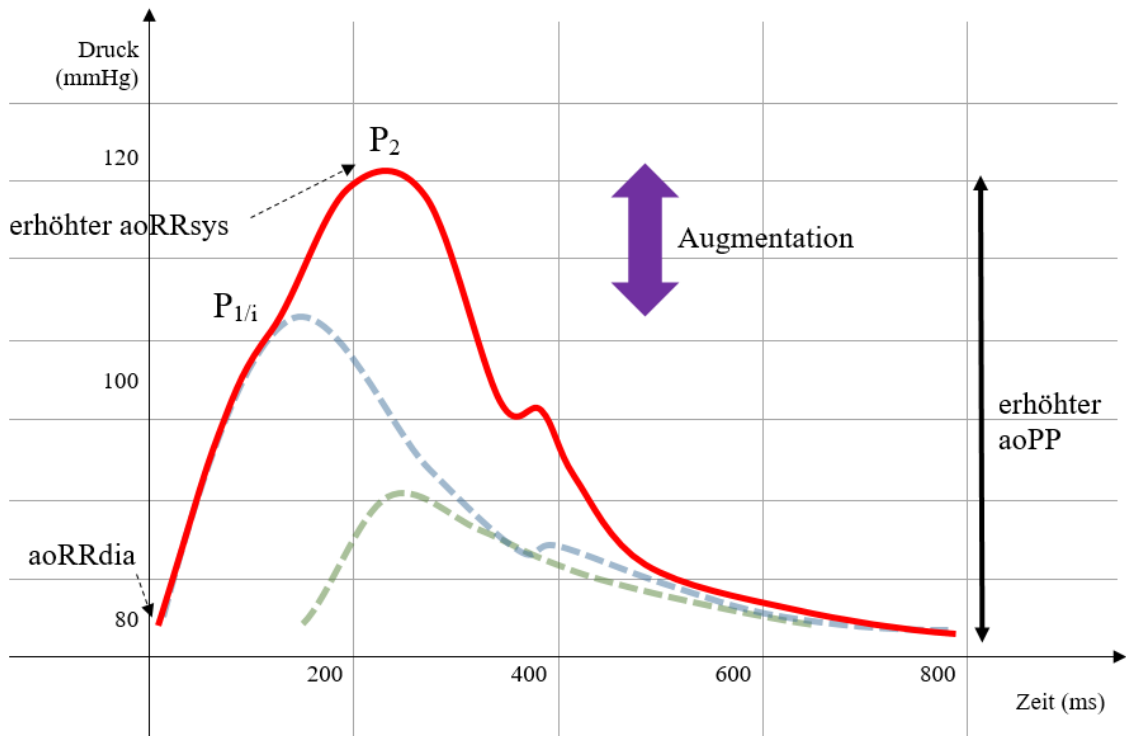


Abb. 5 Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle mit charakteristischen Druckpunkten bei steifen Gefäßen

Die rote Kurve stellt die Pulswelle bei steifen Gefäßen dar. Die initiale Welle (blaue gestrichelte Linie in Abb. 4) und die früh zurückgekehrte reflektierte Welle (grüne gestrichelte Linie in Abb. 4) überlagern sich so, dass es zu einer systolischen Druckerhöhung kommt. Diese Augmentation als Differenz der Druckmaxima der initialen Welle (gekennzeichnet durch P_1 bzw. durch P_i als Eintreffpunkt der retrograden Welle) und der addierten Welle (markiert durch P_2) wird durch den lilafarbenen Pfeil markiert; aoRRsys/dia = zentraler systolischer/diastolischer Blutdruck, aoPP = zentraler Pulsdruck. Abbildung modifiziert nach Middeke et al. (2010) und Nelson et al. (2010) [75, 85].

Die durch einen spätsystolischen, nach dem Inflektionspunkt gelegenen Druckhöhepunkt gekennzeichnete Kontur wird Typ-A-Welle bezeichnet [83]. Durch den progredienten Prozess der Gefäßalterung kann diese Wellenform auch schon im mittleren Alter auftreten. Die Augmentation ist hierbei zwar positiv, nimmt aber noch keinen hohen Wert an. Eine zusätzlich pathologisch verfrühte oder vermehrte Gefäßversteifung kann die Druckerhöhung und damit die Blutdruckwerte stärker ansteigen lassen und mit Hilfe der Pulswelle früh erkannt werden.

Neben der zeitlichen Ankunft der reflektierten Welle am Herzen sind die Wellenamplituden von großer Bedeutung für die zentrale Hämodynamik. Die Höhe der primären Welle wird hauptsächlich durch die Kontraktilität des Herzens bestimmt. Die Amplitude der reflektierten Welle ist dagegen bei ansteigendem systemischen Widerstand durch Arteriosklerose der

peripheren Gefäße erhöht. Somit nimmt die Stärke der Wellenreflexion über die gesamte Lebenszeit hinweg durch die altersbedingt Gefäßversteifung stetig zu [84] und führt zu einem Anstieg des zentralen Drucks. Besonders in einem Alter von über 50 Jahren steigen die Wellenamplituden und die PWV durch erhöhten zentralen Widerstand an [84]. Andere Faktoren, die den Prozess der Gefäßversteifung anregen, können hierzu auch in jüngeren Lebensjahren führen. Eine Endotheldysfunktion kann beispielsweise über eine verringerte Gefäßdilataion eine ausgeprägtere Wellenreflexion bedingen.

Gefäßsteifigkeit kann somit zu einer Kombination von verstärkter Wellenreflexion und einem verfrühten Aufeinandertreffen der primären und sekundären Wellen führen. Die vor allem im hohen Alter stark ansteigende PWV führt dazu, dass die Druckerhöhung hauptsächlich die Systole betrifft und in der Diastole ausbleibt. Die systolische Erhöhung kann wegen gleichzeitig hoher Wellenamplitude stark ausfallen. Dies ist in Abbildung 6 dargestellt.

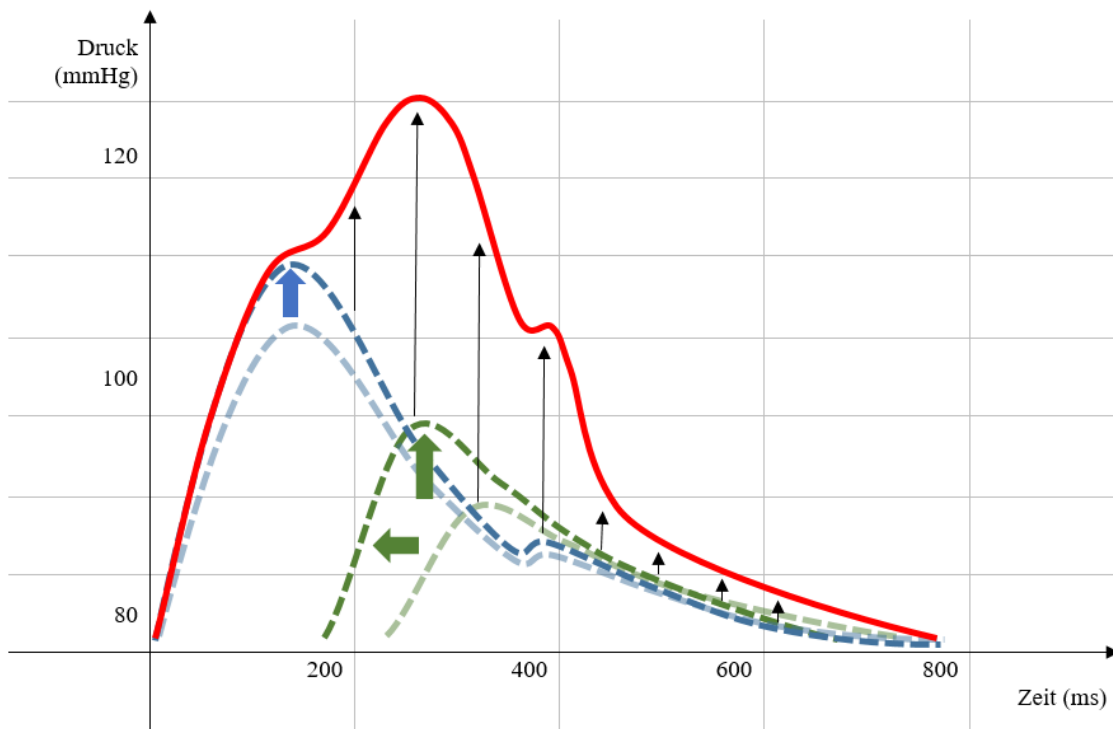


Abb. 6 Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle bei erhöhter Amplitude in Kombination mit dem frühzeitigen Aufeinandertreffen der Wellen

Amplituden der initialen (blaue gestrichelte Linie) und der reflektierten Welle (grüne gestrichelte Linie) sind erhöht (blauer und grüner Pfeil) und die reflektierte Welle trifft früh in der aufsteigenden Aorta ein (grüner waagrechter Pfeil), wodurch die Pulswelle (rote Kurve) aufgrund der frühen und starken Druckaddition (schwarze Pfeile) ein hohes systolisches Maximum und einen schnellen diastolischen Abfall aufweist. Abbildung modifiziert nach Middeke et al. (2010) und Nelson et al. (2010) [75, 85].

Einleitung

Die radialen Pulswellenkonturen im Altersverlauf sind in Abbildung 7 dargestellt. Diese vaskuläre Alterung kann entweder im normalen Alterungsprozess, wie beispielhaft abgebildet zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr, oder durch Pathologien verfrüht auftreten, wobei das vaskuläre Alter nicht mehr dem chronologischen Alter entspricht.

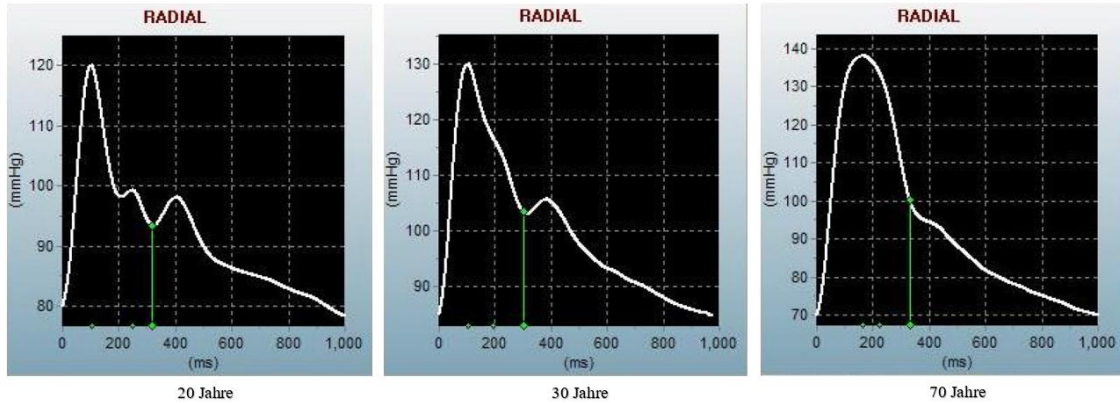


Abb. 7 Die radiale Pulswelle im Altersverlauf

Die Pulswellenkontur verändert sich im Verlauf des Lebens. Die reflektierte Welle trifft früher auf die primäre Welle mit Einfluss auf die Wellenkontur und die Druckwerte. Tritt eine frühzeitige Gefäßalterung auf, entspricht das vaskuläre Alter nicht mehr dem chronologischen. Abbildung aus dem Handbuch des SphygmoCor®-Geräts übernommen [3].

Aus der durch steife Gefäße veränderten Wellenkonfiguration lassen sich die negativen Folgen der verringerten Elastizität auf das Herz-Kreislaufsystem ableiten. Die Folgen des erhöhten systolischen Drucks und des Druckabfalls während der Diastole auf Blutdruck, Koronarperfusion, Herzmorphologie und Komorbiditäten sind in Kapitel 1.2.3 beschrieben. Der direkte Vergleich von zentralen Pulswellen bei elastischer und steifer Gefäßsituation und die Auswirkung auf das kardiovaskuläre System sind in Abbildung 8 zusammengefasst.

Einleitung

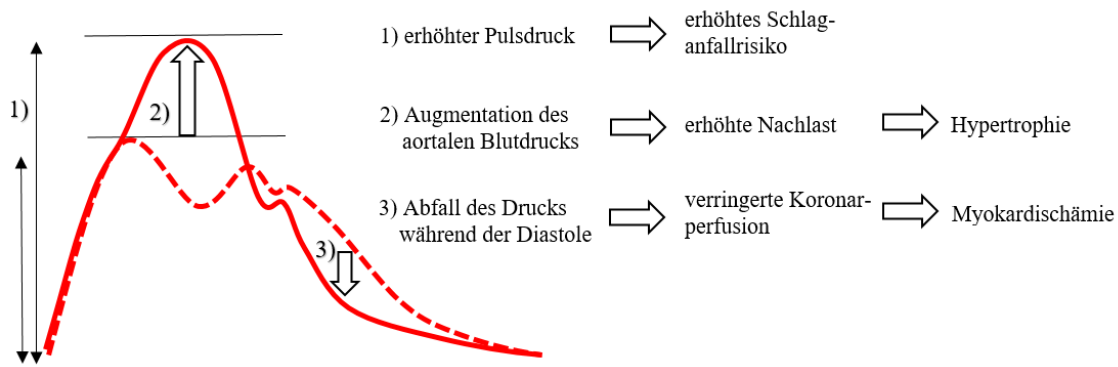


Abb. 8 Kardiovaskuläre Folgen der Pulswellenveränderung durch steife Gefäße

Die Pulswelle bei elastischen Gefäßen (rote gestrichelte Linie) wird durch die Gefäßsteifigkeit verändert und nimmt die Konfiguration der durchgängigen roten Welle an. Die hämodynamischen Veränderungen und Folgen für das Herz-Kreislaufsystem sind rechts dargestellt. Abbildung modifiziert nach Nürnberger et al. (2007) [89].

Die Pulswellenkontur der Aorta hängt unbeeinflusst von pathologischen Veränderungen auch vom Hauptreflexionsort, und daraus resultierend von Körpergröße und Alter, und vom Geschlecht, der Herzfrequenz und von akuten Gefäßwiderstandsveränderungen ab.

Erstens werden neben der diffusen peripheren Reflexion an Verästelungen und Widerstandsgefäßen (vor allem an Arteriolen) in der Forschung Gefäßabschnitte auf Höhe der aortalen Bifurkation und im Inguinalbereich als Ort der hauptsächlichen Wellenreflexion angesehen [60, 117]. Entscheidend ist hierbei der Abstand dieses Ortes zum Herzen, da dies der Distanz entspricht, die die Wellen absolvieren, was wiederum Einfluss auf den Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Welle am Herzen hat. Diese Strecke steigt mit zunehmender Körpergröße. Hierdurch wird das Eintreffen der retrograden Welle in der ascendierenden Aorta verzögert und fällt bei erhaltener elastischer Gefäßfunktion in die Diastole. Aus diesem Grund nimmt die Augmentation mit steigender Körpergröße ab [78]. Zudem beeinflusst der hauptsächlich zentrale Elastizitätsverlust im Alter die Lokalisation der Hauptreflexion. Der Ort der maximalen Reflexion verlagert sich in den Lebensjahren über 60 bis 65 Jahren nach distal, da sich der zentrale Gefäßwiderstand dem peripheren annähert und ihn im hohen Alter sogar übersteigt, wodurch der Gradient der Steifigkeit von zentral nach distal verloren geht [78, 117]. Hiermit geht einher, dass die Druckpulsation weiter in die Peripherie fortgeleitet wird als in jungen Jahren, wodurch Organe stärker von den Druckschwankungen belastet werden.

Zweitens weisen Frauen im Durchschnitt eine stärkere zentrale systolische Druckerhöhung sowie ein größeres Ausmaß der reflektierten Welle auf als Männer. Obwohl dies durch eine

durchschnittlich kleinere Körpergröße erklärt werden könnte, bleibt das weibliche Geschlecht auch nach Adjustierung der Größe ein Einflussfaktor auf die Druckerhöhung [71, 107].

Drittens steht wie die Körpergröße auch die Herzfrequenz in inverser Beziehung zur Augmentation: steigt die Frequenz, kommt es zu einer geringeren Erhöhung des systolischen Drucks, da die Systole verkürzt ist und die reflektierte Welle bei elastischen Gefäßen später bzw. nach dem Ende der Systole am Herzen eintrifft [78, 135]. Im Gegensatz dazu führt eine langsame Herzfrequenz zu einer längeren Systolendauer, wodurch die reflektierte Welle vermehrt in der Systole am Herzen ankommt und die Augmentation steigt.

Auch akute Veränderungen des Systemwiderstandes können ohne Vorliegen einer Pathologie das Ausmaß der Wellenreflexion beeinflussen. Sympathikotonus, Hormone, Medikamente und Endothelfunktion können sich über Änderung des Widerstandes durch Vasokonstriktion oder -dilatation auswirken [31]. Eine akute periphere Gefäßerweiterung führt beispielsweise zu herabgesetztem Widerstand und weniger Reflexion, wodurch die zentrale Wirkung auf den Druck abgeschwächt wird.

1.4 Pulswellenanalyse zur Aufdeckung von Gefäßsteifigkeit

1.4.1 Das Messverfahren mittels SphygmoCor®

Die Pulswellenanalyse dient, wie bereits erläutert, der Untersuchung von Auswirkungen der Pulswellenreflexion auf die arterielle Hämodynamik [90] und ermöglicht die Erfassung wichtiger Parameter, die zur Risikostratifizierung von Herz-Kreislaufkrankungen herangezogen werden können. Dies sind hauptsächlich die zentralen Blutdruckverhältnisse inklusive zentralem Pulsdruck und Augmentationsdruck und -index. Diese Parameter geben Informationen über die Elastizität der Gefäße und sind mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert.

Schon 1905 beschäftigte sich der Physiologe Otto Frank mit der Ableitung und Interpretation der Pulswelle. Er erkannte einen einheitlichen Wellenverlauf und konnte die einzelnen Abschnitte der Pulswelle unter anderem anhand der Reflexion erklären [32].

Die moderne Technik erlaubt etablierte nicht-invasive Techniken – tonometrische, sonographische oder oszillometrische – zur Aufzeichnung der Pulswelle, die, nachdem sie zeitweise in Vergessenheit geraten waren, wieder mehr an Bedeutung bei medizinischen Untersuchungen gewinnen [61, 75]. Sie können in eine alltägliche klinische Untersuchung integriert werden und ermitteln über eine Software die oben genannten Parameter.

Das Gerät SphygmoCor® (AtCor Medical, Australien) verwendet zur Erfassung der peripheren Pulswelle die nicht-invasive Applanationstonometrie mittels eines Drucksensors, positioniert

Einleitung

über einer gut exponierten Arterie (häufig die Arteria radialis) mit anschließender computergestützter Analyse. Der Drucksensor befindet sich am Ende eines stiftähnlichen Instruments und wird mit leichtem Druck senkrecht auf die Haut über der maximalen arteriellen Pulsation aufgesetzt. Die Druckschwankungen werden in Echtzeit an den Computer übertragen, wodurch bei korrekter Haltung die fortlaufende periphere Druckwelle auf dem Bildschirm visualisiert wird. Nach mehreren Perioden mit möglichst gleicher Wellenformation und -amplitude wird eine durchschnittliche Pulswelle aus den Wellen der letzten 10 Sekunden angezeigt. Der angegebene Anwenderindex (Operator Index) dient der Qualitätskontrolle. Er repräsentiert die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Messung und wird aus verschiedenen Qualitätsindices, wie durchschnittliche Werte von maximaler Amplitude und Formvariationen während Systole und Diastole der aufgezeichneten Einzelwellen, errechnet. Liegt der Operator Index über 80%, kann die Messung akzeptiert werden [3].

Die Software ermittelt ausgehend von den peripheren Werten der radialen Tonometrie die aortale Pulscurve. Die Kalibrierung erfolgt über zuvor brachial gemessene Blutdruckwerte. Anhand dieser und der charakteristischen Kurvenwerte (Minimum, Gipfel, Inflektionspunkt, Inzisur) werden mittels einer mathematischen Transferfunktion zentrale Werte errechnet [19]. Folgende Parameter werden dabei bestimmt: zentrale Blutdruckwerte inklusive Pulsdruck, Augmentationsdruck und -index, sowie der herzfrequenzkorrigierte Augmentationsindex, die Ejektionsdauer und die „Subendocardial viability ratio“ (auch Buckberg Index genannt). Sowohl die Validität der generalisierten Transferfunktion als auch die Reproduzierbarkeit der Untersuchung mittels SphygmoCor® sind bestätigt [30, 35, 95].

Die Software zeigt zu jedem ermittelten Parameter ein Referenzintervall an. Dieses bezieht sich auf Werte der Normalbevölkerung und ist für die Drücke und den Augmentationsindex individuell an Geschlecht und Alter, für die Ejektionszeit und die SEVR an die Herzfrequenz angepasst [3]. In Abbildung 9 ist die Anzeige der Software dargestellt. Die abgebildete aortale Pulswelle spiegelt die Gefäßsituation eines 38-jährigen Mannes wider. Die Gefäße scheinen altersbedingt schon einen Teil ihrer Elastizität verloren zu haben, weshalb die Wellenkontur tendenziell mehr Ähnlichkeiten mit einer Typ-A- anstatt mit einer Typ-C-Welle aufweist. Jedoch scheint die reflektierte Welle durch noch ausreichende Gefäßdehnbarkeit genügend spät und mit geringer Amplitude auf die primäre Welle zu treffen, so dass es zu keiner starken Erhöhung der Druckwerte und Augmentationsindices kommt. Wichtig bei der Beurteilung der Pulswellenkontur ist somit die Beachtung der resultierenden Druckwerte.

Einleitung

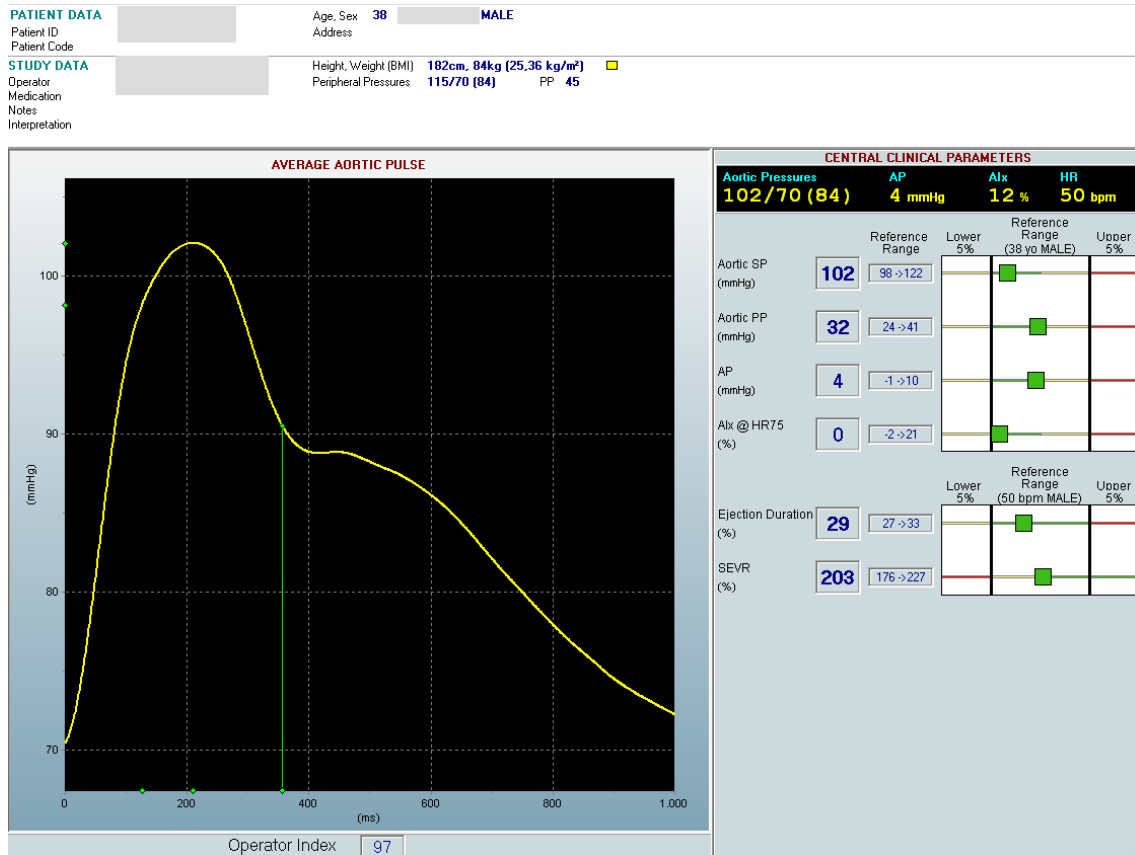


Abb. 9 Anzeige der SphygmoCor®-Software

Darstellung der aortalen Pulswelle mit Angabe der Druckwerte und Augmentationsindices inklusive der auf die Daten des Probanden abgestimmten Referenzbereiche. Original-Abbildung aus den Untersuchungen der Gefäßstudie.

Für den Messvorgang gilt es bestimmte Standardbedingungen zu berücksichtigen, um eine Beeinflussung der Messwerte durch Blutdruckänderungen zu vermeiden [125]. Hierzu zählen Bestimmungen zu Tageszeit, Ruhephase, Ess- und Trinkverhalten und Nikotin- und Alkoholkonsum. Diese wurden bei der Durchführung der vorliegenden Studie eingehalten und werden im zweiten Kapitel erläutert.

1.4.2 Zielparameter der Studie

1.4.2.1 Der zentrale Blutdruck und seine Bedeutung

Die Beurteilung des zentralen Blutdrucks ist Teil der kardiovaskulären Risikoabschätzung, da er die Druckverhältnisse am Herzen und an den Organen besser widerspiegelt als die peripheren Blutdrücke [73, 103]. Einer zentralen Blutdruckerhöhung von einem Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) kann ein kardiovaskulärer Risikoanstieg von 2 bis 3% zugeschrieben werden [74]. Aktuelle Studien empfehlen als Grenzwert zwischen normotensiv und hypertensiv einen zentralen Blutdruck von 130/90 mmHg [22]. Auch strengere Referenzwerte werden geschlechts- und altersabhängig postuliert [44].

Bei der peripheren Blutdruckmessung werden die zentral wirksamen Drücke nicht erfasst [50]. Gefäßveränderungen (von proximal nach distal steigende Steifigkeit, abnehmender Radius und die Erhöhung des systolischen Blutdrucks durch Pulswellenreflexion) führen dazu, dass der brachial gemessene systolische Wert den zentralen Druck bei einem gesunden Menschen übersteigt und ihn somit überschätzt [96]. Die Gefahr hierbei besteht darin, dass ein Anstieg des zentralen Drucks und eine Umkehr des Verhältnisses zwischen zentralem und peripherem Blutdruck nicht bemerkt werden. Hierzu kann es allerdings im Alter kommen, da besonders die herznahen Elastizitätsgefäße und weniger die peripheren Arterien von Versteifungsprozessen betroffen sind [11]. Die geringer ansteigenden peripheren Blutdrücke können daher den zentralen Hypertonus verschleiern.

Der systolische zentrale Druck (aoRRsys in mmHg) resultiert aus der Auswurfkraft des Herzens und entspricht in der Pulscurve dem maximalen Gipfel. Er steigt mit dem Lebensalter, wie in vorherigen Kapiteln ausführlich erläutert, stetig an.

Der diastolische zentrale Druck (aoRRdia in mmHg) entspricht dem niedrigsten Druck während eines Herzzyklus. Nach einem kontinuierlichen Anstieg durch steigenden Gefäßwiderstand bleibt er ab einem Alter von 50 bis 60 Jahren durch zentrale Versteifung und Alterungsprozesse der Gefäße konstant oder sinkt [33]. Im Verlauf des Gefäßsystems ändert sich der diastolische Blutdruck kaum [110].

1.4.2.2 Der zentrale Pulsdruck und seine Bedeutung

Ein weiterer relevanter Parameter zur Beschreibung der Hämodynamik ist der Pulsdruck. Er bezeichnet die Druckdifferenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck und entspricht der Pulswellenamplitude. Er spiegelt die Druckschwankungen, denen Gefäße und Organe ausgesetzt sind, wider und kann als zentraler oder peripherer Pulsdruck angegeben werden. Der

Anstieg des zentralen Pulsdrucks (aoPP in mmHg) wird wegen der Assoziation zu schädlichen Folgen, wie im Kapitel 1.2.3 erläutert, als ein stärkerer Prognosefaktor der Koronaren Herzkrankheit bei Hypertonikern [34] und der kardiovaskulären Mortalität [9] erachtet als die peripheren Blutdruckwerte per se [103]. Dies gilt vor allem im Alter durch steigende Gefäßsteifigkeit und Divergenz von systolischem und diastolischem Blutdruck [33], wodurch der Pulsdruck einen Parameter der Gefäßsteifigkeit darstellt. Vaccarino et al. (2000) erkannten nach Adjustierung für andere Risikofaktoren einen Anstieg des Risikos für eine koronare Herzerkrankung von 12% mit einer Erhöhung des Pulsdrucks von 10 mmHg [123].

Da der diastolische Blutdruck, wie oben beschrieben, im gesamten Gefäßsystem annähernd konstant bleibt und der systolische Blutdruck physiologisch peripher höher ist als zentral, steigt der Pulsdruck in Richtung Peripherie. Diese Begebenheit wird Pulsdruckamplifikation genannt. Gefäßsteifigkeit führt zu einem Anstieg des zentralen systolischen Drucks, wodurch der zentrale Pulsdruck steigt. Daher sinkt bei steifen Gefäßen die Differenz zwischen peripherem und zentralem Pulsdruck und die Pulsdruckamplifikation fällt geringer aus [91].

1.4.2.3 Der Augmentationsdruck und -index und seine Bedeutung

Unter Augmentationsdruck (AP in mmHg) versteht man die Druckerhöhung der primären Welle durch die reflektierte; der Wert entspricht dem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Er lässt sich als Differenz der Druckwerte errechnen, wobei der Maximaldruck der initialen Welle von dem Druck, der durch die Summation mit der reflektierten Welle entsteht, abgezogen wird ($P_2 - P_1$). Da diese Werte nicht mit einer gewöhnlichen Blutdruckmessung erfasst werden können, ist die computergesteuerte Pulswellenanalyse nötig, bei der die Druckpunkte der Pulswellenkontur identifiziert werden können. Der Augmentationsdruck ist unabhängig vom diastolischen Blutdruck und steigt linear mit dem Alter.

Wie in Abbildung 3 erkennbar ist, ist das Druckmaximum der primären Welle im Falle elastischer Gefäße und einer Welle vom Typ C (Abbildung 3) höher als das der addierten Welle, womit die Augmentation einen negativen Wert annimmt. Mit steigendem Lebensalter und bei vorliegender Gefäßsteifigkeit mit einer Kurve vom Typ A (Abbildung 5) ergibt sich eine positive Augmentation, da der primäre Druck unter dem summierten Druck liegt und der systolische Blutdruck tatsächlich augmentiert wird. Falls die Wellen so miteinander verschmelzen, dass selbst der Inflektionspunkt P_i zur Errechnung des Augmentationsdrucks nicht zu identifizieren ist, wird P_i geschätzt oder bei gleichzeitiger Flussmessung der Druck zum Zeitpunkt des maximalen Blutflusses verwendet [52].

Der Augmentationsindex (AIX in %) dient als ein direkter Parameter der Wellenreflexion und über seinen Zusammenhang mit der PWV als indirektes Maß der Gefäßsteifigkeit [138]. Der AIX

Einleitung

ist definiert als das Verhältnis von Augmentationsdruck zu aortalem Pulsdruck ($AIx = \{ [P_2 - P_1] / aoPP \} \times 100$) und wird anhand dieser Formel vom SphygmoCor®-System errechnet [66]. Er gibt somit den prozentuellen Anteil der Druckerhöhung durch die reflektierte Welle an der Druckschwankung an, die von dem Zustand peripherer und zentraler Gefäße abhängt. Analog zum Augmentationsdruck kann der Index positive oder negative Werte annehmen. Bei Gefäßsteifigkeit oder erhöhter Wellenreflexion werden hohe, positive Werte gemessen. Um eine pathologisch verfrühte oder vermehrte Versteifung unabhängig vom Einfluss des Alters erkennen zu können, sind die altersabhängigen Normwerte zu beachten [71]. Über das Lebensalter hinaus nehmen viele weitere Faktoren Einfluss auf den AIx. Da der AIx mittels Pulswelle ermittelt wird, wird er auch von oben erwähnten Parametern, wie der Herzfrequenz, beeinflusst. So sinkt der AIx um 4% bei einer Zunahme der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute [135]. Aus diesem Grund wird bei der Pulswellenanalyse nicht nur der absolute AIx, sondern auch der auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute gemittelte Wert ($AIx@75$ in %) errechnet. Druckwerte und AIx werden von der Amplitude der primären und sekundären Welle, somit neben der Gefäßversteifung von Herzkontraktilität und peripherem Widerstand, und von der PWV beeinflusst. Vor allem bei jungen Männern nimmt der diastolische Blutdruck, der die kontinuierliche Komponente des Blutdrucks widerspiegelt und damit die dauerhafte Wandspannung und Gefäßsteifigkeit bestimmt [87], Einfluss auf den AIx. Je nachdem, wie sich welcher Einflussfaktor ändert und ob eine Gegenregulation erfolgt, verändert sich der Wert des AIx [66]. Zusammenfassend haben somit sowohl das Ausmaß der Wellenreflexion als auch das zeitliche Aufeinandertreffen der primären und der sekundären Welle, abhängig von der PWV, Auswirkungen auf den AIx [133]. Er enthält daher eine Vielzahl relevanter Informationen über die Gefäßsituation. Da die PWV nur den zeitlichen Ablauf erfasst, unterscheidet sich deren Auskunft über die zentrale Hämodynamik von der des AIx. Die durch den AIx direkt beschriebene Wellenreflexion nimmt lebenslang Einfluss auf die zentrale Hämodynamik, wohingegen der Anstieg der PWV und der Abfall des diastolischen Drucks erst ab 50 bis 60 Jahren am stärksten ausfallen. Dies kann den Index stark beeinflussen, der durch den mit sinkendem diastolischen Druck ansteigenden Pulsdruck im hohen Alter ein konstantes Niveau erreicht oder fällt [77]. Hinter dem dadurch niedrigen AIx kann allerdings durch den erhöhten Pulsdruck dennoch ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko verborgen sein. Daher ist der AIx im Alter unter 50 Jahren ein geeigneterer Marker für den Alterungsprozess der Gefäße als im hohen Alter und bei jungen Menschen zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit sensitiver als die PWV [71, 72].

Gefäßversteifung kann als unabhängiger Prognosewert kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sowie allgemeiner Mortalität angesehen werden [64, 127] oder auch als Zwischenstadium dieser Entwicklungen [61]. Nürnberger et al. (2002) zeigten einen Zusammenhang des AIx mit dem kardiovaskulären Risiko [88]. Bei Patienten mit bestehender

Koronarer Herzerkrankung besteht unabhängig von anderen Risikofaktoren eine Assoziation des Augmentationsdrucks mit einem nachteiligem Outcome [23], zudem ist ein erhöhter AIX mit einem steigenden Risiko für die Koronare Herzerkrankung verbunden [134]. Ebenso besteht bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung eine Korrelation des AIX mit der linksventrikulären Masse [68] und der Mortalität [64].

1.4.2.4 Die Ejektionszeit und „Subendocardial Viability Ratio“

Die Ejektionszeit beschreibt die Dauer der Systole, in der das Schlagvolumen aus dem linken Ventrikel ausgeworfen wird. Ihr Ende wird in der aortalen Welle durch die Inzisur (Abbildung 4) gekennzeichnet. Die Ejektionsdauer entspricht der Zeit vom ersten Druckanstieg bis zu dieser Inzisur. Die Geräte der Pulswellenanalyse können auch aus der peripheren Welle die Dauer der Systole abschätzen. Der Anteil der Ejektionszeit an der Dauer eines Herzzyklus wird in Prozent angegeben (EjecDur in %).

Zur Abschätzung der myokardialen Versorgungssituation können die Areale unter der Kurve jeweils während der Ejektionszeit und der Diastole kalkuliert werden. Während der Systole arbeitet das Herz am stärksten und benötigt viel Sauerstoff. Die Fläche unter der systolischen Kurve stellt somit den Energieverbrauch des Herzens dar. Das Areal unter der diastolischen Kurve ist mit dem Druck und der Zeit für die Koronarperfusion und deshalb mit dem Sauerstoffangebot assoziiert. Der Koeffizient von Angebot und Verbrauch, somit die Fläche unter der Kurve während der Diastole geteilt durch die Fläche unter der Kurve während der Systole, wird als „Subendocardial Viability Ratio“ (SEVR) oder Buckberg Index bezeichnet und spiegelt die Versorgungssituation des Myokards wider. Normalerweise liegt der Wert zwischen 130 und 200%, womit eine gute myokardiale Perfusion gewährleistet ist. Ein Betrag unter 45% kann ein Hinweis auf eine Unterversorgung des Subendokards darstellen [15, 45, 116].

Die vorgestellten Werte dienen wegen ihres Informationsgehaltes über die zentrale Hämodynamik als Zielparameter der vorliegenden Studie.

1.5 Ziel der Dissertationsarbeit

Wie in diesem Kapitel dargestellt sind die negativen Folgen erhöhter Gefäßsteifigkeit bekannt und gravierend. Darüber hinaus können die Parameter zur Beschreibung der Gefäßelastizität in einer gut durchführbaren Untersuchung ermittelt werden. Dennoch ist es nicht Bestandteil von Routineuntersuchungen, diese wichtigen Parameter, vor allem bei Risikopatienten, zu erheben. Da extreme körperliche Aktivität als Einflussfaktor der Gefäßsteifigkeit diskutiert wird, eignen sich besonders Marathonläufer zur Identifikation des Einflusses von Ausdauersport auf die arterielle Elastizität. Aufgrund der fehlenden Routineuntersuchung und der potentiellen Gefäßschädigung durch Marathonlaufen werden in dieser Studie die Parameter zur Beschreibung der Gefäßsteifigkeit anhand der Pulswellenanalyse bei einer Stichprobe dieser Sportler gemessen. Ziel der Studie ist die Prüfung der Augmentationsindices der Marathonläufer auf Normwertigkeit. Darüber hinaus wird das Maß an sportlicher Belastung, die bei Marathonläufern hauptsächlich dem Ausdauertraining entspricht, anhand von Leistungsparametern, wie der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Marathonzielzeit, erfasst und auf Assoziationen mit den Pulswellenparametern untersucht. Somit wird der Zusammenhang zwischen Gefäßsteifigkeits- und Leistungsparametern analysiert, um mögliche Auswirkungen der körperlichen Gesamtbelastung durch das Training und den Marathonlauf auf die Gefäßelastizität aufzudecken.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Der Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München startete im September 2013 die randomisierte Enzy-MagIC-Studie [38] mit dem Ziel, eine mögliche Linderung der kurzfristigen Folgen eines Marathons durch Polyphenole zu erforschen. Hierzu wurden Teilnehmer des MÜNCHEN MARATHONS 2013 untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurde im Oktober 2013 die im Folgenden als „Gefäßstudie“ bezeichnete Teilstudie ins Leben gerufen, aus der unter anderem das Thema dieser Dissertationsarbeit – Einfluss eines langjährigen intensiven Ausdauertrainings auf die arterielle Gefäßsteifigkeit von Marathon- und Ultramarathonläufern – entstanden ist. Hierbei wurde eine Pulswellenanalyse an einer Gruppe von Teilnehmern am MÜNCHEN MARATHON 2013 durchgeführt, die Gefäßsteifigkeitsparameter auf ihre Normwertigkeit geprüft und Assoziationen zu Leistungsparametern ermittelt. Die Erlaubnis zur Durchführung der Gefäßstudie war in der Genehmigung der Enzy-MagIC-Studie durch die Ethikkommission beinhaltet. Die Gefäßstudie stellt eine explorative Beobachtungsstudie dar und verfolgt das Ziel, den Einfluss von intensivem Ausdauertraining auf die Gefäßsteifigkeit und -funktion zu ermitteln.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Rekrutierung der Teilnehmer für die Enzy-MagIC-Studie wurde Werbung in deutschen Zeitschriften und Zeitungen, ein Aufruf auf der Internetseite des Lehrstuhls, aktive Ansprache in der Ambulanz der Universitätsklinik und Kontaktaufnahme mit Lauf- und Leichtathletikvereinen in München und Umgebung eingesetzt. 162 Marathonläufer, die einen Start beim MÜNCHEN MARATHON 2013 planten, erklärten sich per Unterschrift zur Teilnahme an der Enzy-MagIC-Studie bereit. Hiervon gaben 100 Läufer ihr freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme an der Gefäßstudie. Somit galten für die Gefäßstudie die Ein- und Ausschlusskriterien der Enzy-MagIC-Studie.

Einschlusskriterien:

- Männer im Alter zwischen 20 und 65 Jahren
- mindestens ein beendeter Halbmarathon in der Vergangenheit
- Absicht zur Teilnahme am MÜNCHEN MARATHON 2013
- Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben.

Ausschlusskriterien:

- bekannte manifeste Herzerkrankung oder Angina pectoris
- bekannte Allergien gegen das Studienmedikament oder Ananas, Papaya oder Kiwi
- bekannte schwere Koagulopathie
- bekannte Laktoseintoleranz
- Einnahme von Antidiabetika oder Antihypertensiva
- akute oder chronische Niereninsuffizienz
- akute oder chronische Lebererkrankungen
- akute oder chronische entzündliche Erkrankungen
- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Immunstatus
- muskuloskeletale oder psychiatrische Erkrankung
- Tumorerkrankung
- und/oder Teilnahme an anderen klinischen Studien.

2.3 Erhebung der Ausgangsdaten

2.3.1 Anamnese und Familienanamnese

Im Rahmen der Enzy-MagIC-Studie wurden im September 2013 zeitnah zur Gefäßstudie anamnestische Informationen erhoben und Voruntersuchungen durchgeführt. Diese Daten wurden teilweise in die Gefäßstudie aufgenommen und werden im Folgenden genannt.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden anamnestisch kontrolliert. Zudem wurde eine Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen erhoben. Als positiv galt diese bei Bericht des Auftretens von akuten oder chronischen kardiovaskulären Störungen, wie der Koronaren Herzerkrankung und eines Schlaganfalls, vor dem 60. Lebensjahr im erweiterten Familienkreis inklusive Onkel, Tanten und Großeltern. Ebenso wurde das Auftreten eines plötzlichen Herztodes vor Vollendung des 60. Lebensjahres im erweiterten Familienkreis abgefragt. Wurde von keinerlei Ereignissen berichtet, wurde die Anamnese als negativ gewertet.

Studienteilnehmer gaben zudem Auskunft über das Vorkommen von Synkopen und über ihren Nikotinkonsum. Dabei wurde zwischen aktiven Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nicht-Rauchern unterschieden.

Darüber hinaus wurden folgende Trainingsparameter in Bezug auf das Lauftraining anhand eines Fragebogens erhoben: durchschnittliche Wochen- und Jahreskilometeranzahl, Anzahl der Wochen, während der sich auf den MÜNCHEN MARATHON 2013 vorbereitet wurde, sowie Anzahl der bisher absolvierten Halbmarathon- (21,0975 km), Marathon- (42,195 km) und Ultramarathonläufe (>42,195 km).

Hinzu kamen folgende Parameter zur Erfassung der Leistung: Zielzeit beim MÜNCHEN MARATHON 2013 (in Stunden:Minuten) und die Ergebnisse einer einige Wochen vor dem Marathon durchgeführten Spiroergometrie. Diese wurden nach einem für alle Teilnehmer standardisiertem Rampenprotokoll auf dem Laufband bis zur maximalen subjektiven Ausbelastung durchgeführt. Als wesentlicher Zielparameter wurde in der vorliegenden Studie die maximal erzielte Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) verwendet, die als globaler Parameter der sogenannten kardiorespiratorischen Fitness den Goldstandard zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit darstellt. Hohe Werte zeigen, dass bei einer Maximalbelastung die Sauerstoffaufnahme und -verwertung stark gesteigert werden kann, was für eine hohe Leistungsfähigkeit spricht. Die VO_{2max} wird entweder als absoluter Wert in Liter pro Minute (L/min) oder als auf das Körpergewicht bezogener relativer Wert in Milliliter pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht (ml/min/kg) angegeben. Auf Details zur Spiroergometrie wird aus Platzgründen in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen, sondern auf entsprechende Fachliteratur verwiesen [5].

2.3.2 Anthropometrische Daten

Das aktuelle Alter wurde anhand des Geburtsdatums in Jahren ermittelt. Hierbei ging das aktuelle Lebensalter zum Zeitpunkt der SphygmoCor®-Untersuchung statt dem, das bei Anamneseerhebung der Enzy-MagIC-Studie vorlag, in die Statistik ein. Die Messung der Körpergröße in Zentimetern (cm) und des Körpergewichts in Kilogramm (kg) erfolgte am Termin der Anamneseerhebung anhand von Standarduntersuchungen im Institut der Sportmedizin. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde anhand der gängigen Formel (Körpergewicht geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Meter, kg/m^2) errechnet.

2.3.3 Laborwerte

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Studienteilnehmern nüchtern und an Vormittagen innerhalb einer Woche im September 2013, in der auch die restlichen Voruntersuchungen stattfanden. Folgende Laborwerte wurden in die Gefäßstudie aufgenommen: Cholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL) und High Density Lipoprotein (HDL) in Milligramm pro Deziliter (mg/dl).

2.4 Untersuchung mittels SphygmoCor®

2.4.1 Untersuchungsbedingungen

Die Gefäßuntersuchungen fanden nach dem MÜNCHEN MARATHON von Oktober 2013 bis Januar 2014 in den Gebäuden des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin in München statt. Somit war eine zeitliche Nähe sowohl zu dem im Oktober absolvierten Marathonlauf, zur Enzy-MagIC-Studie und zur Eingangs-Spiroergometrie als auch zu dem intensiven vorbereitenden Ausdauertraining gewährleistet.

Nach Aufklärung und mündlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Gefäßstudie wurden Termine zwischen 7 und 9 Uhr vereinbart, um circadiane Blutdruck- und Messwertschwankungen zu vermeiden und folgende Bedingungen zur Teilnahme einhalten zu können, die als Standard bei Messungen der Gefäßsteifigkeit gelten:

- Nüchternheit seit dem Abendessen des Vortages; Einnahme von Flüssigkeit in Form von Wasser erlaubt, allerdings nicht von blutdruckbeeinflussenden Getränken, wie beispielsweise Kaffee oder Alkohol.
- Keine Medikamenteneinnahme und kein Nikotinkonsum am Morgen der Untersuchung.
- Keine sportliche Betätigung am Morgen der Untersuchung.

Die Gesamtuntersuchung der Gefäßstudie bestand aus mehreren nicht-invasiven Messungen an den Geräten Vascular Explorer (Fa. Enverdis®, Jena, Deutschland) zur Erhebung des Knöchel-Arm-Index, SphygmoCor® (AtCor Medical, Australien) zur Ableitung und Analyse der Pulswelle und Endopat® (Fa. Itamar, Israel) zur Bestimmung der Gefäßfunktion in selbiger Reihenfolge und dauerte im Schnitt 90 Minuten pro Teilnehmer. Um Untersucherabhängigkeiten zu vermeiden, wurden alle Messungen von insgesamt nur 2 Personen in exakt abgesprochener Reihenfolge und Ausführung vorgenommen, wobei jeder Studienteilnehmer bei allen Messungen von derselben Person untersucht wurde. Nach Erläuterung des Untersuchungsablaufs wurden die Teilnehmer gebeten, eine liegende Position einzunehmen. Die Ruhephase von 10 Minuten wurde bei allen Teilnehmern eingehalten, um Aufregung abzubauen und Blutdruckschwankungen zu verringern. Hierzu wurde auch auf die Dringlichkeit einer entspannten Position hingewiesen und auf eine ruhige Untersuchungssituation geachtet. Um diese zu gewährleisten, war der Raum abgedunkelt und für Außenstehende abgeschottet und es herrschte konstante Raumtemperatur zwischen 21 und 22 Grad Celsius. Der Studienteilnehmer verblieb für die komplette Untersuchung in einer bequemen, liegenden Position mit dem Hinweis, sich möglichst zu entspannen und nicht zu sprechen. Durch das Einhalten dieser standardisierten Untersuchungssituation nach den Vorgaben zur SphygmoCor®-Untersuchung wurden Einflussfaktoren auf den Messvorgang und auf die Messwerte minimiert. Somit herrschte für alle

Teilnehmer zu Beginn der SphygmoCor®-Messung, die zur Erhebung der Parameter der Gefäßsteifigkeit diente, eine maximal vergleichbare Ausgangssituation.

2.4.2 Untersuchungsablauf und Erhebung der Gefäßsteifigkeitsparameter

Zu Beginn der Messung wurde bei allen Teilnehmern der Ausgangsblutdruck erhoben. Diese Messung erfolgte (wie alles Weitere) im Liegen, um den Blutdruck nicht durch Lagerungswechsel zu beeinflussen, aus räumlichen Gründen am rechten Oberarm, mit einer für den jeweiligen Oberarmumfang vorgesehenen Blutdruckmanschette und direktem Hautkontakt. Es wurde die manuelle Methode nach Riva-Rocci angewandt.

Zur Aufzeichnung der Pulswelle und Errechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter wurde das in Kapitel 1.4.1 vorgestellte Gerät SphygmoCor® (Modell SCOR-Px) verwendet.

Bevor die Pulswellenableitungen begannen, wurden folgende Teilnehmerdaten in das Computersystem eingegeben, die der Zuordnung dienten und in die Berechnung der Parameter eingingen: vollständiger Name, Geburtsdatum, Geschlecht, diastolischer und systolischer Blutdruck der zuvor durchgeführten Blutdruckmessung in mmHg, sowie Körpergröße und -gewicht. Die Daten wurden vor Ort durch den Teilnehmer bestätigt.

Durch die Beibehaltung der Ausgangssituation und der andauernden Ruhezeit während der Voruntersuchung konnte die Pulswellenaufzeichnung daraufhin begonnen werden. Beide Untersuchenden waren vor Studienstart mit der Messung vertraut und in ihr geübt.

Die tonometrische Ableitung der Pulswelle erfolgte über der Arteria radialis am rechten Handgelenk. Der rechte Arm des Studienteilnehmers lag locker abgelegt auf der Untersuchungsliege, wobei das Handgelenk durch eine lokale Erhöhung leicht dorsalflektiert wurde. Die Hand der Untersuchenden wurde durch Abstützen des Arms auf der Liege stabilisiert, um Bewegungsartefakte entgegenzuwirken. Ebenso konnte eine flache Atmung der Untersuchenden während der Aufzeichnung bewegungsbedingte Einflüsse auf die Signalübertragung minimieren. Der Messstift wurde mit leichtem Druck senkrecht auf den Punkt der maximalen arteriellen Pulsation aufgesetzt und solange austariert, bis aufeinander folgende Pulswellen mit hoher und gleichbleibender Amplitude und Formation auf dem Computerbildschirm angezeigt wurden und gespeichert werden konnten.

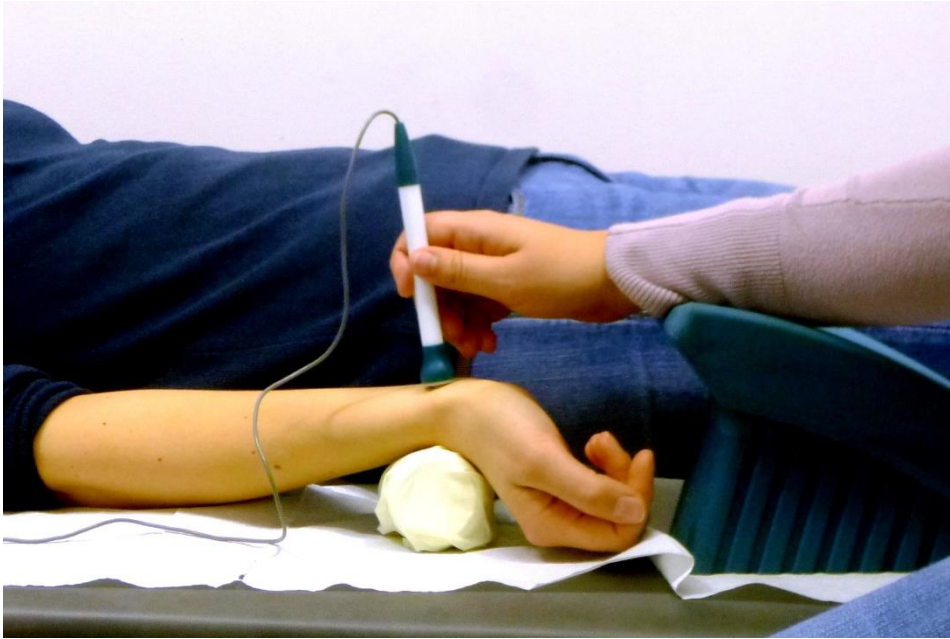


Abb. 10 SphygmoCor®-Untersuchung

Eigene Fotografie zur Darstellung der Untersuchungsposition.

Um möglichst genaue und vergleichbare Messungen zu erhalten, wurden nur Ableitungen mit einem hohen Operator Index von größer oder gleich 90% in die Studie aufgenommen. Bei Nichterreichen dieses Grenzwertes erfolgten weitere Messungen bis der Index dieser Anforderung entsprach. Gelingt dies nicht, wurden zwei Aufzeichnungen mit einem Index von je über 80% gespeichert und die mit dem höheren Index verwendet. Ein Wert über 80% ist nach Vorgaben des Geräteherstellers ebenso akzeptabel.

Das SphygmoCor®-Gerät ermittelte aus der peripheren Tonometrie die aortale Pulskurve und folgende Zielparameter der Studie:

- zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck (aoRRsys und aoRRdia in mmHg)
- zentraler Pulsdruck (aoPP in mmHg)
- Augmentationsdruck (AP in mmHg)
- Augmentationsindex (AIx in %)
- Augmentationsindex gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AIx@75 in %)
- Ejektionsdauer (EjecDur in %)
- Buckberg Index (SEVR in %).

Zusätzlich wurde der Operator Index zur Qualitätskontrolle in Prozent und die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute angegeben.

2.5 Statistische Auswertung

Die in der Studie erhobenen Zielparameter wurden zunächst anhand grafisch-deskriptiver Methoden (Histogramme) sowie Vergleich von Median und Mittelwerten und mittels Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung untersucht. Diese lag für die wesentlichen Endpunkte (u.a. AIX, VO₂max) vor. Aus Gründen einer einheitlichen Darstellung erfolgt daher die Angabe der Parameter jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung. Entsprechend wurden bivariate Korrelationen nach Pearson zur Analyse von Assoziationen zwischen den Zielparametern vorgenommen. Eine Adjustierung auf das Alter wurde anhand partieller Korrelation nach Pearson durchgeführt. Gruppenvergleiche erfolgten mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Als signifikant wurden Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt. Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS Version 22 (IBM, Armonk, NY, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Anthropometrische, anamnestische und laborchemische Daten

Die SphygmoCor®-Messung konnte an allen Teilnehmern der Gefäßstudie erfolgreich durchgeführt werden. Somit gingen die Messwerte aller 100 Marathonläufer in die Statistik ein.

Das durchschnittliche Alter lag bei $44,05 \pm 10,03$ Jahren. Der jüngste Studienteilnehmer war zum Zeitpunkt der Messung 22 Jahre alt, der älteste 64 Jahre. Die durchschnittlichen, in Ruhe erhobenen, peripheren Blutdruckwerte (pRRsys und pRRdia) lagen systolisch bei 122 ± 13 mmHg und diastolisch bei 80 ± 7 mmHg. Die anthropometrischen Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1 Basischarakteristika der Studienpopulation

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	n
Alter (Jahre)	44,05	10,03	100
Gewicht (kg)	75,47	8,99	100
Körpergröße (cm)	179,25	6,06	100
BMI (kg/m ²)	23,46	2,29	100
pRRsys (mmHg)	122	13	100
pRRdia (mmHg)	80	7	100

BMI = Body-Mass-Index; pRRsys/pRRdia = peripherer systolischer/diastolischer Blutdruck.

Die Familienanamnese der Studienteilnehmer bezüglich Koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall erwies sich bei 18% als positiv und bei 80% als negativ. Die restlichen 2% konnten diesbezüglich keine Angaben machen.

In der Studienpopulation befanden sich 95% Nicht-Raucher, 2% ehemalige Raucher und nur 1% Raucher. 2% gaben keine Auskunft über ihr Rauchverhalten. Der Anteil der Raucher an der Gesamtpopulation war derart klein, dass Gruppenvergleiche statistisch nicht zielführend waren und deshalb nicht durchgeführt wurden.

Ergebnisse

Weitere anamnestische Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Laborchemische Daten wurden ebenfalls von allen 100 Studienteilnehmern erhoben und sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 2 Anamnestische Daten

Parameter		Häufigkeit (%)	n
Familienanamnese – Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall	positiv	18	100
	negativ	80	100
	unbekannt	2	100
Familienanamnese – plötzlicher Herztod	positiv	6	100
	negativ	92	100
	unbekannt	2	100
Synkopen	positiv	1	100
	negativ	96	100
	unbekannt	3	100
Nikotinabusus	Nichtraucher	95	100
	Raucher	1	100
	Ehemalige Raucher	2	100
	unbekannt	2	100

positiv = es liegt ein Ereignis vor; negativ = es liegen keine Ereignisse vor.

Tab. 3 Laborwerte

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	n
Cholesterin (mg/dl)	208	38	100
HDL (mg/dl)	61	14	100
LDL (mg/dl)	135	31	100

LDL = Low Density Protein; HDL = High Density Protein.

3.1.2 Trainings-und Leistungsparameter

Die Studienteilnehmer absolvierten in der Vorbereitung zum Marathon im Mittel 60 ± 24 Trainingskilometer pro Woche. Als Laufdistanz im laufenden Jahr wurden durchschnittlich 1628 ± 978 km angegeben. Im Mittel dauerte die unmittelbare Vorbereitungszeit auf den MÜNCHEN MARATHON 2013 35 ± 8 Wochen. Die Läufer hatten bereits 11 ± 15 Marathonläufe absolviert. Diese und weitere Trainingsdaten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tab. 4 Trainingsparameter

Parameter	Mittelwert	Standard- abweichung	n
Durchschnittliche Wochen-km	60	24	100
Durchschnittliche Jahres-km	1628	978	100
Anzahl Vorbereitungswochen	35	8	100
Anzahl HMT	8	14	100
Anzahl MT	11	15	100
Anzahl UMT	1	5	100

HMT = Halbmarathon; MT = Marathon; UMT = Ultramarathon.

Die Leistungsparameter sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Marathon-Zielzeit der Studienteilnehmer betrug beim MÜNCHEN MARATHON 2013 3 Stunden und 45 Minuten ± 32 Minuten. Der schnellste Läufer absolvierte den Marathon innerhalb 2 Stunden und 24 Minuten, der langsamste benötigte 5 Stunden und 13 Minuten. Die Spiroergometrie ergab eine durchschnittliche $VO_2\max$ von $3,8 \pm 0,5$ L/min absolut, mit maximal 5,01 L/min und minimal 2,29 L/min. Relativ bezogen auf das Körpergewicht lag die $VO_2\max$ im Durchschnitt bei $50,6 \pm 7,5$ ml/min/kg mit einem Maximum von 72,37 ml/min/kg und einem Minimum von 33,49 ml/min/kg. Im Folgenden wird, falls nicht weiter ausgeführt, der Relativwert der $VO_2\max$ genannt.

Tab. 5 Leistungparameter

Parameter	Mittelwert	Standard- abweichung	n
Zielzeit (Stunden:Minuten)	3:45	0:32	100
VO ₂ max abs (L/min)	3,8	0,5	100
VO ₂ max rel (ml/min/kg)	50,6	7,5	100

VO₂max abs/rel = absolute/relative maximale Sauerstoffaufnahme.

3.1.3 Gefäßsteifigkeitsparameter

Bei den SphygmoCor®-Messungen wurde ein Operator Index von $96 \pm 3\%$ erreicht. Hierbei wurde bei 18% der Messungen ein Index von 100% erlangt; bei nur 3% musste ein Wert zwischen 80 und 90% akzeptiert werden. Der zentrale Blutdruck lag bei 111 ± 13 mmHg systolisch und bei 80 ± 7 mmHg diastolisch. Der Pulsdruck nahm Werte um 31 ± 10 mmHg an.

Der Augmentationsindex, der Hauptzielparameter der Studie, betrug $16,88 \pm 12,63\%$, gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute $6,95 \pm 12,63\%$.

Der Augmentationsdruck lag bei 6 ± 5 mmHg und der zentrale Pulsdruck bei 31 ± 10 mmHg. Weitere Messwerte der SphygmoCor®-Untersuchung sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tab. 6 Messwerte der SphygmoCor®-Untersuchung

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	n
Operator Index (%)	96	3	100
aoRRsys (mmHg)	111	13	100
aoRRdia (mmHg)	80	7	100
aoPP (mmHg)	31	10	100
AP (mmHg)	6	5	100
AIx (%)	16,88	12,63	100
AIx@75 (%)	6,95	12,63	100
EjecDur (%)	31	3	100
SEVR (%)	201	32	100
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	54	7	100

aoRRsys/aoRRdia = aortaler systolischer/diastolischer Blutdruck; aoPP = aortaler Pulsdruck; AP = Augmentationsdruck; AIx = Augmentationsindex; AIx@75 = Augmentationsindex gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; EjecDur = Ejektionsdauer (ejection duration); SEVR = Subendocardial Viability Ratio.

3.2 Korrelationsanalyse und Adjustierung für das Lebensalter

3.2.1 Assoziationen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und anthropometrischen und laborchemischen Daten

Im Folgenden wird der Zusammenhang der anthropometrischen und laborchemischen Daten mit den Gefäßsteifigkeitsparametern vorgestellt. Daten dieser Assoziationen sind den Tabellen 7 und 8 zu entnehmen.

Das Alter zeigte eine moderate, aber höchst signifikante Korrelation mit dem AIx ($r = 0,599$; $p < 0,001$), dem AIx@75 ($r = 0,597$; $p < 0,001$), dem aoPP ($r = 0,312$; $p < 0,002$) und dem aoRRsys ($r = 0,284$; $p = 0,004$).

Der BMI zeigte eine sehr schwach positive, signifikante Korrelation mit dem AIx ($r = 0,197$; $p = 0,05$), dem AP ($r = 0,257$; $p = 0,01$), dem aoPP ($r = 0,276$; $P = 0,005$) und dem aoRRsys ($r = 0,249$; $p = 0,012$). Die Signifikanz blieb für die Korrelation mit AP, aoPP und aoRRsys auch

nach Altersadjustierung erhalten, wohingegen der signifikante Zusammenhang mit dem AIx nicht bestehen blieb (siehe Tabelle 9).

Ebenso wiesen Cholesterin und LDL eine schwache, aber signifikante Korrelation mit AIx und AP auf, jedoch blieben die Signifikanzen nach Altersadjustierung nicht erhalten.

Der periphere Blutdruck wies eine teilweise starke und höchst signifikante ($p \leq 0,001$) Korrelation mit den zentralen Blutdrücken sowie mit den Parametern der Gefäßsteifigkeit auf.

Für SEVR und Ejektionszeit fanden sich kaum Assoziationen mit anderen Parametern.

3.2.2 Assoziationen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und Trainings- und Leistungsparametern

AIx und AIx@75 zeigten mit dem Leistungsparameter VO₂max eine schwach negative, signifikante Korrelation ($r = -0,306$; $p = 0,002$). Auch AP ($r = -0,283$; $p = 0,004$) und aoPP ($r = -0,219$; $p = 0,029$) wiesen eine schwach negative, signifikante Korrelation mit der VO₂max auf. Die Adjustierung für das Alter hob allerdings alle Signifikanzen der Korrelation von VO₂max und den Pulswellenparametern auf (siehe Tabellen 7, 8 und 9).

Die Anzahl der absolvierten (Ultra-) Marathonläufe hing nicht mit den Zielvariablen AIx und AIx@75 zusammen (siehe Tabelle 7). Die Anzahl der Halbmarathonläufe zeigte außer einer signifikanten, aber nur gering positiven Assoziation zum aoPP keine weiteren Assoziationen. Die durchschnittlichen Wochenkilometer zeigten allein mit dem AIx einen schwach positiven, signifikanten Zusammenhang, allerdings nicht mit dem AIx@75 und anderen Steifigkeitsparametern.

Die zentralen Blutdruckwerte zeigten keine signifikanten Korrelationen mit den Leistungs- und Trainingsparametern VO₂max, Zielzeit, Anzahl der Marathonläufe und durchschnittliche Wochenkilometer (siehe Tabelle 8).

Ergebnisse

Tab. 7 Assoziationen mit AIx, AIx@75, aoPP und AP

Parameter	AIx		AIx@75		aoPP		AP	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	0,599	<0,001	0,597	<0,001	0,312	0,002	0,549	<0,001
Gewicht	0,016	0,871	-0,021	0,833	0,168	0,094	0,075	0,459
BMI	0,197	0,050	0,174	0,084	0,276	0,005	0,257	0,010
Cholesterin	0,296	0,003	0,314	0,001	0,103	0,306	0,246	0,014
HDL	0,020	0,840	0,035	0,732	-0,095	0,347	-0,028	0,784
LDL	0,304	0,002	0,311	0,002	0,123	0,222	0,261	0,009
pRRsys	0,392	<0,001	0,451	<0,001	0,828	<0,001	0,610	<0,001
pRRdia	0,335	0,001	0,404	<0,001	0,177	0,078	0,317	0,001
VO ₂ max abs	-0,312	0,002	-0,341	0,001	-0,134	0,183	-0,258	0,009
VO ₂ max rel	-0,306	0,002	-0,306	0,002	-0,219	0,029	-0,283	0,004
Zielzeit	0,017	0,874	0,031	0,777	0,107	0,323	0,056	0,606
Anzahl HMT	0,117	0,248	0,089	0,380	0,217	0,030	0,177	0,078
Anzahl MT	0,121	0,231	0,126	0,212	0,058	0,566	0,121	0,231
Anzahl UMT	0,148	0,141	0,126	0,211	0,039	0,702	0,118	0,243
Durchschn. Wochen-km	0,237	0,017	0,181	0,072	0,020	0,846	0,177	0,078

r = Korrelationskoeffizient; p = statistische Relevanz; fett gedruckt = signifikanter Wert; AIx = Augmentationsindex; AIx@75 = Augmentationsindex gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; aoPP = aortaler Pulsdruck; AP = Augmentationsdruck; BMI = Body-Mass-Index; HDL = High Density Protein; LDL = Low Density Protein; pRRsys/pRRdia = peripherer systolischer/diastolischer Blutdruck; VO₂max abs/rel = absolute/relative maximale Sauerstoffaufnahme; HMT = Halbmarathon; MT = Marathon; UMT = Ultramarathon; durchschn. = durchschnittliche.

Ergebnisse

Tab. 8 Assoziationen mit aoRRsys, aoRRdia, EjecDur und SEVR

Parameter	aoRRsys		aoRRdia		EjecDur		SEVR	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	0,284	0,004	0,098	0,333	-0,011	0,911	-0,026	0,795
Gewicht	0,093	0,355	-0,034	0,736	-0,050	0,621	-0,010	0,924
BMI	0,249	0,012	0,114	0,257	-0,011	0,911	-0,025	0,805
Cholesterin	0,153	0,128	0,127	0,208	0,114	0,258	-0,114	0,259
HDL	-0,024	0,811	0,082	0,420	0,044	0,660	-0,039	0,703
LDL	0,150	0,135	0,097	0,338	0,095	0,347	-0,098	0,334
pRRsys	0,934	<0,001	0,604	<0,001	0,116	0,251	-0,237	0,018
pRRdia	0,678	<0,001	0,982	<0,001	0,182	0,069	-0,129	0,200
VO ₂ max abs	-0,085	0,402	0,029	0,772	-0,053	0,603	0,061	0,546
VO ₂ max rel	-0,140	0,164	0,026	0,799	-0,014	0,890	0,057	0,571
Zielzeit	0,031	0,778	0,065	0,549	0,065	0,548	0,101	0,353
Anzahl HMT	0,155	0,124	-0,010	0,923	-0,125	0,215	0,079	0,434
Anzahl MT	0,031	0,758	-0,030	0,764	0,034	0,738	0,026	0,796
Anzahl UMT	-0,002	0,984	-0,049	0,626	-0,078	0,441	0,050	0,620
Durchschn. Wochen-km	0,001	0,991	-0,041	0,684	-0,203	0,043	0,205	0,041

r = Korrelationskoeffizient; p = statistische Relevanz; fett gedruckt = signifikanter Wert; aoRRsys/aoRRdia = aortaler systolischer/diastolischer Blutdruck; EjecDur = Ejektionsdauer (ejection duration); SEVR = Subendocardial Viability Ratio; BMI = Body-Mass-Index; HDL = High Density Protein; LDL = Low Density Protein; pRRsys/pRRdia = peripherer systolischer/diastolischer Blutdruck; VO₂max abs/rel = absolute/relative maximale Sauerstoffaufnahme; HMT = Halbmarathon; MT = Marathon; UMT = Ultramarathon; durchschn. = durchschnittliche.

Tab. 9 Adjustierung für das Lebensalter

Parameter	AIx		AIx@75		aoPP		AP		aoRRsys	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BMI	0,141	0,163	0,113	0,267	0,247	0,014	0,217	0,031	0,220	0,028
VO ₂ max abs	0,086	0,399	0,037	0,714	0,075	0,462	0,116	0,251	0,117	0,250
VO ₂ max rel	0,124	0,221	0,122	0,228	-0,026	0,795	0,105	0,301	0,056	0,585

r = Korrelationskoeffizient; p = statistische Relevanz; fett gedruckt = signifikanter Wert; AIx = Augmentationsindex; AIx@75 = Augmentationsindex gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; aoPP = aortaler Pulsdruck; AP = Augmentationsdruck; aoRRsys = aortaler systolische Blutdruck; BMI = Body-Mass-Index; VO₂max abs/rel = absolute/relative maximale Sauerstoffaufnahme.

3.2.3 Weitere Korrelationen

Die VO₂max abs korrelierte mit der Zielzeit schwach negativ, aber hoch signifikant (r = -0,287; p = 0,007). Der Relativwert der VO₂max wies eine stark negative Korrelation auf (r = -0,635; p < 0,001).

Korrelationen zwischen den VO₂max-Werten und der Anzahl der absolvierten Marathonläufe waren schwach negativ korreliert und nur teilweise signifikant.

Unter den 100 Studienteilnehmern befanden sich 14 Läufer, die bereits mindestens einen Ultramarathon absolviert hatten. Das Alter dieser Subgruppe lag im Mittel 5 Jahre, der durchschnittliche AIx 5,5% über dem der reinen Marathonläufer. Im Vergleich waren die Unterschiede hinsichtlich VO₂max abs, Zielzeit und AIx zwischen der Subgruppe und der Restpopulation auf dem 5% Niveau gerade nicht signifikant (siehe Tabelle 10).

Ergebnisse

Tab. 10 Vergleich der Ultramarathonabsolventen mit der restlichen Population

Parameter	UMT-Absolventen n = 14		Nicht-UMT-Absolventen n = 86		p
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	
Alter (Jahre)	48	9	43	10	0,088
VO ₂ max abs (L/min)	3,73	0,48	3,78	0,55	0,719
Zielzeit (Stunden:Minuten)	3:28	0:33	3:48	0:31	0,051
AIx (%)	21,6	10,2	16,1	12,9	0,129

p = statistische Relevanz; UMT = Ultramarathon; VO₂max abs = absolute maximale Sauerstoffaufnahme;
AIx = Augmentationsindex.

4 Diskussion

4.1 Kernergebnisse

Veränderte Gefäßelastizität bei Marathonläufern ist ein häufiges und wiederkehrendes Thema vieler aktueller Studien und wurde unter verschiedenen Untersuchungsmodalitäten erforscht. Unterschiede lagen hierbei in Messzeitpunkten, Parameterauswahl, Population und Kontrollgruppe. Ziel der vorliegenden Gefäßstudie war die Untersuchung der Pulswellenparameter von Marathonläufern hinsichtlich ihrer Normwertigkeit. Anders als bei einigen Studien [99, 129] wurden hierbei die Messungen nicht kurz vor und nach einem Marathonlauf durchgeführt, sondern der chronische Zustand der Gefäße wurde in der Zeit nach dem Wettkampf untersucht.

Der mittlere Augmentationsindex (AIx) der Studienpopulation mit dem Altersdurchschnitt von $44,05 \pm 10,03$ Jahren lag bei $16,88 \pm 12,63\%$, der Augmentationsindex bezogen auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AIx@75) bei $6,95 \pm 12,63\%$. Der Augmentationsdruck (AP) nahm einen mittleren Wert von 6 ± 5 mmHg und der aortale Pulsdruck (aoPP) von 31 ± 10 mmHg an. Somit lagen die Augmentationsindices inklusive AP und aoPP der im Mittel 44,05-jährigen Läufer ($\pm 10,03$ Jahre) der Gefäßstudie sogar unterhalb der Referenzwerte für Männer der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren [71]. Ebenso normwertig lag der aortale systolische Blutdruck (aoRRsys) mit 111 ± 13 mmHg vor [22, 44].

Sekundär wurde der Einfluss von anthropometrischen Daten und Laborwerten auf die Gefäßsteifigkeitsparameter erforscht. Ausschließlich das Alter zeigte eine höchst signifikante positive Korrelation mit dem AIx und dem AIx@75, dem aoPP und dem aoRRsys. BMI und Laborwerte zeigten keine klinisch relevanten Korrelationen.

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen Trainings- und Leistungsparametern und den Parametern der Pulswellenanalyse untersucht. Zentrale Blutdruckwerte, AIx, AIx@75, AP und aoPP standen nach Adjustierung für das Alter in keinem Zusammenhang mit der VO_2max . Ebenso wenig signifikant erwiesen sich Assoziationen mit Trainingskilometern und der Zielzeit. Somit ließ sich kein relevanter Einfluss von Leistungsparametern und Trainingshistorie auf die Parameter der Pulswellenanalyse finden.

Der Vergleich von Läufern mit Erfahrung im Ultramarathon und den restlichen Marathonläufern ergab keine signifikanten Unterschiede von VO_2max , Zielzeit, AIx und Alter zwischen den beiden Gruppen.

Aufgrund normwertig vorliegender Werte für AIx, aoRRsys, aoPP und AP ist davon auszugehen, dass das Marathonlaufen inklusive Vorbereitung Prozesse, die zur Gefäßsteifigkeit führen, nicht

beschleunigt oder verstärkt. Bei den untersuchten Läufern bestand eine physiologische zentrale Hämodynamik; zudem war auffällig, dass die AIX-Werte sogar niedriger als viele der Referenzwerte gleichaltriger, nicht explizit sportlich aktiver Populationen waren. Es zeigte sich zudem keine Korrelation zwischen Trainings- und Leistungsparametern und den Zielparametern. Der Haupteinflussfaktor auf die Zielparameter war – unabhängig von den Trainings- und Leistungsparametern – das Lebensalter.

4.2 Studienvergleich: Population

Die Population der Gefäßstudie wird nun mit Teilnehmern einschlägiger Studien, die Marathonläufer zu ihren Populationen zählten, verglichen, um zu zeigen, dass die Stichprobe der Gefäßstudie mit Marathonläufern anderer Studien und deren Messwerten vergleichbar ist.

Die Teilnehmer der vorliegenden Gefäßstudie stellten eine Gruppe von Marathonläufern dar, die mit Marathonkollektiven anderer Studien vergleichbar ist [17, 99, 101, 111, 129]. Hinsichtlich des Alters entsprach die Population der Gefäßstudie mit $44,05 \pm 10,03$ Jahren dem mittleren Alter anderer Studien (38 ± 9 [129] bis $49,3 \pm 6,6$ Jahre [17]). Die BMI-Werte waren in den vorherigen Studien nahezu identisch mit dem BMI der Gefäßstudienteilnehmer. Die mittleren Ruheblutdruckwerte lagen in den anderen Studien systolisch zwischen $122,2 \pm 8$ mmHg [101] und $127,2 \pm 8,3$ mmHg [17] und diastolisch zwischen $74 \pm 6,8$ mmHg [17] und $78,9 \pm 5,9$ mmHg [101] und sind daher mit dem peripheren Blutdruck in der vorliegenden Studie von $122 \pm 13 / 80 \pm 7$ mmHg vergleichbar.

Trainingsdauer und -intensität wurden in den Vergleichsstudien mit unterschiedlichen Parametern erfasst. Daher können die Daten der Gefäßstudie nur mit vereinzelt Studien verglichen werden. Die mittlere Zielzeit der Marathonläufer der Gefäßstudie (3 Stunden 45 Minuten \pm 32 Minuten) war nahezu identisch mit der Studie von Scherr et al. (2011; 3 Stunden 47 Minuten \pm 26 Minuten [111]) und ähnlich der medianen Zeit der Population von Pressler et al. (2011; 3 Stunden 55 Minuten [99]). Die wöchentliche Kilometeranzahl von 60 ± 24 km pro Woche lag zwischen den Werten der Populationen von Scherr et al. (2011; $54,1 \pm 21,8$ km pro Woche [111]) und Burr et al. (2014; 88 ± 27 km pro Woche [17]), wobei die hohe Kilometeranzahl der Studienteilnehmer bei Burr et al. (2014) daraus resultieren könnte, dass Ultramarathonläufer untersucht wurden. Bei Pressler et al. (2011) lag der Median bei 50 km pro Woche [99].

Als Leistungsparameter diente in der vorliegenden Gefäßstudie die $VO_2\max$, die durch Ausdauertraining erhöht wird [48]. Die Marathonläufer der vorliegenden Studie hatten eine erhöhte $VO_2\max$ im Vergleich zu Studienpopulationen, die nur gelegentlich laufen ($50,6 \pm 7,5$ ml/min/kg versus $36,8 \pm 4,5$ bis $38,8 \pm 5,0$ ml/min/kg [46] und 42 ± 1 ml/min/kg [119]). Der Wert ist vergleichbar mit dem gleichaltriger Ausdauersportler bei Tanaka et al. (2000;

52 ± 1 ml/min/kg [119]) und drückt eine gute körperliche Ausdauerfähigkeit aus. Somit ist das Studienkollektiv der Gefäßstudie hinsichtlich der Daten der Marathonläufer mit denen anderer Studien vergleichbar und die vorliegenden Daten lassen Rückschlüsse auf Marathonläufer im Allgemeinen zu.

4.3 Studienvergleich: Ergebnisse

4.3.1 Normwertigkeit der Parameter der Pulswellenanalyse

Die Ergebnisse der Pulswellenanalyse der vorliegenden Studie werden im Folgenden zuerst mit Referenzwerten normotensiver, nicht explizit Marathon-laufender Populationen verglichen. Es liegen viele Studien vor, in denen altersbezogene Referenzwerte für den AIX ermittelt wurden. Die vom Gerätehersteller angegebenen AIX-Werte, die in einer gemischtgeschlechtlichen Population von 405 Personen zwischen 18 und 86 Jahren ohne Ausschlusskriterien erhoben wurden, lauten für 40-Jährige 10,73% und für 50-Jährige 18,43% [2]. McEniery et al. (2005) untersuchten 4001 gesunde normotensive Probanden, darunter 1969 Männer, und erhoben den durchschnittlichen AIX jeder Altersgruppe. Dieser lag bei Männern im Alter von 40 bis 49 Jahren bei $19 \pm 10\%$ [71]. Für die gleiche Altersstufe erhielten Chung et al. (2010) einen mittleren zentralen AIX von $28,9 \pm 10,3\%$ in einer gemischtgeschlechtlichen Population, wodurch der AIX vermutlich wegen des Frauenanteils höher ausfiel als bei McEniery et al. (2005; [24, 71]). Mitchell et al. (2004) maßen hingegen im Rahmen der „Framingham Heart Study“ niedrigere AIX-Werte bei gesunden, im Durchschnitt 56-jährigen Männern (AIX $9 \pm 12\%$ [78]). Nelson et al. (2010) zeigten in einer Metaanalyse, dass zwar keine einheitlichen Grenzwerte festgelegt sind, aber viele AIX-Messungen von normotensiven Männern vorliegen und als Vergleichswerte dienen können [85]. In deren Rahmen lagen die in der vorliegenden Studie gemessenen Indices (AIX $16,88 \pm 12,63\%$). Für den auf die Herzfrequenz gemittelten AIX ergaben sich in einer Studie Normwerte um $17,7 \pm 4,4\%$ für Männer zwischen 35 und 49 Jahren (Gefäßstudie: AIX@75 $6,95 \pm 12,63\%$ [98]).

Die gemessenen Werte von AP (6 ± 5 mmHg) und aoPP (31 ± 10 mmHg) entsprachen ebenso den Referenzwerten von McEniery et al. (2005) für Männer der vorliegenden Altersgruppe (AP 7 ± 4 mmHg; aoPP 34 ± 6 mmHg [71]) und sind vergleichbar mit den Werten der untersuchten Studien der Metaanalyse von Nelson et al. (2010; [85]). Unter Berücksichtigung der einzelnen Blutdruckwerte kann festgestellt werden, dass die niedrigen Pulsdrücke der in der Gefäßstudie untersuchten Marathonläufer nicht aus einem erhöhten diastolischen Druck resultierten, sondern sowohl systolische als auch diastolische Drücke niedrig waren, und der aoPP somit als günstig zu bewerten ist.

Somit lagen die Augmentationsindices inklusive aoPP und AP der im Mittel 44,05-jährigen Läufer ($\pm 10,03$ Jahre) der Gefäßstudie sogar unterhalb der Referenzwerte normotensiver, nicht explizit sporttreibender Populationen.

Auch der aoRRsys der in der vorliegenden Studie untersuchten Sportler lag mit 111 ± 13 mmHg im Normbereich und ähnlich der Messwerte der im Rahmen der „Framingham Heart Study“ untersuchten, gesunden Männer (aoRRsys 115 ± 12 mmHg [78]). Nelson et al. (2010) gaben an, Werte größer als 124 mmHg seien mit einem höheren kardiovaskulärem Risiko und einer erhöhten Mortalität assoziiert [85]. Herbert et al. (2014) verglichen vorliegende Messungen und gaben als Referenzwert des aoRRsys für 40- bis 49-jährige Männer ohne relevante Risikofaktoren wie Hypertension und Diabetes mellitus 106 mmHg an [44].

Normwertige Augmentationsindices von Marathonläufern werden auch durch andere Studien, deren Populationen ebenfalls aus Marathonläufern bestanden, bestätigt.

Vlachopoulos et al. (2010) untersuchten 49 Marathonläufer, davon 42 Männer, und führten die Messung der Gefäßsteifigkeit am Tag vor der Teilnahme am „Athens Classic Marathon“ durch [129]. Das Durchschnittsalter der Marathonläufer lag bei 38 ± 9 Jahren. Als Kontrollgruppe dienten 46 Personen, hiervon 40 Männer, im Alter von 37 ± 5 Jahren, die lediglich freizeithlich aktiv waren. Im Gegensatz dazu wurden in der Gefäßstudie mehr als doppelt so viele und nur männliche Läufer untersucht, die Messwerte allerdings mit Referenzwerten verglichen. Obwohl Vlachopoulos et al. (2010) nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden, lassen sich die Studienergebnisse wegen des über 85-prozentigen Männeranteils mit den Resultaten der Gefäßstudie vergleichen.

Vlachopoulos et al. (2010) erhoben den AIx zur Beschreibung der Pulswellenreflexion und die SEVR als Parameter der Koronarperfusion – beides ebenfalls mittels SphygmoCor® [129]. Die vorliegende Studienpopulation wies ähnliche periphere und zentrale Blutdruckwerte auf wie die Marathonläufer von Vlachopoulos et al. (2010; pRRsys/dia: Gefäßstudie $122 \pm 13 / 80 \pm 7$ mmHg; Vlachopoulos et al. $126 \pm 15 / 78 \pm 10$ mmHg; aoRRsys/dia: Gefäßstudie $111 \pm 13 / 80 \pm 7$ mmHg; Vlachopoulos et al. $113 \pm 15 / 79 \pm 10$ mmHg). Die zentralen Blutdruckwerte der Läufer beider Studien lagen im Normbereich unter 130/90 mmHg [22]. Die zentralen Pulsdrücke beider Studien stimmen nahezu mit dem Wert von McEniery et al. (2005) überein und liegen normwertig vor (aoPP: Gefäßstudie 31 ± 10 mmHg; Vlachopoulos et al. 34 ± 7 mmHg; McEniery et al. 34 ± 6 mmHg [24, 71, 129]).

Vlachopoulos et al. (2010) fanden keinen signifikanten Unterschied des AIx und des AIx@75 zwischen den Sportlern und der Kontrollgruppe (Marathonläufer: AIx $13,8 \pm 12,2\%$, AIx@75 $8,2 \pm 12,2\%$; Kontrollgruppe: AIx $13,9 \pm 9,8\%$, AIx@75 $10,3 \pm 9,5\%$ [129]). Die Werte aus der Gefäßstudie lagen für den AIx bei $16,88 \pm 12,63\%$ und für den AIx@75 bei $6,95 \pm 12,63\%$ und

somit einerseits absolut höher, andererseits gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute niedriger als bei Vlachopoulos et al (2010). Alle vorliegenden Werte lagen nahe den Normwerten für 40- bis 49-Jährige und nahmen sogar niedrigere Werte an [24, 71, 98]. Daher kamen beide Studien zu dem Ergebnis, dass bei Marathonläufern keine erhöhten Augmentationsindices vorliegen.

Einen Unterschied fanden Vlachopoulos et al. (2010) hinsichtlich der SEVR. Sie lag bei den Marathonläufern bei $181,0 \pm 49,3\%$, wohingegen die Kontrollgruppe nur Werte von $159,4 \pm 27,0\%$ erreichte [129]. Zu beachten ist, dass der Unterschied zu der Kontrollgruppe nach der Adjustierung für die Herzfrequenz, die bei den Sportlern reduziert war, nicht signifikant blieb. Dahingegen zeigte sich in der vorliegenden Studie eine SEVR von sogar $201 \pm 32\%$, die somit im oberen Bereich lag [116]. Die hohen SEVR-Werte der Marathonläufer sprechen für ein vorteilhaft vermehrtes Sauerstoffangebot des Herzens. Insgesamt betrachtet stimmen die Ergebnisse beider Studien bezüglich der Parameter der Pulswellenanalyse überein.

Taylor et al. (2014) untersuchten eine gemischtgeschlechtliche Population an MarathonläuferInnen im Vergleich zu ihren nicht (marathon-)laufenden LebenspartnerInnen und führten eine AIx-Messung mittels SphygmoCor® durch [120]. Die Population der LäuferInnen war mit 46 ± 13 Jahren nur wenig älter als die der vorliegenden Gefäßstudie, allerdings ist der 50-prozentige Frauenanteil zu beachten. Sowohl der zentrale systolische Blutdruck mit 130 ± 18 mmHg also auch der AIx@75 mit $14 \pm 11\%$ und der AP mit 11 ± 8 mmHg lagen normwertig, wenn auch etwas höher als in der vorliegenden Studie vor (Gefäßstudie: aoRRsys 111 ± 13 mmHg, AIx@75 $6,95 \pm 12,63\%$, AP 6 ± 5 mmHg).

Auch Pressler et al. (2011) führten eine AIx-Messung bei Marathonläufern durch [99]. Das mediane Alter der untersuchten Marathonläufer lag bei 44 Jahren, identisch dem mittleren Alter der Gefäßstudienteilnehmer. Im Median wurden 50 Wochenkilometer im Training absolviert (Gefäßstudie: 60 ± 24 km pro Woche). Der AIx@75 lag im Median bei 5,17%, der AP bei 4,5 mmHg. In der Gefäßstudie waren AIx@75 ($6,95 \pm 12,63\%$) und AP (6 ± 5 mmHg) vergleichbar niedrig, womit in beiden Studien ein normwertiger bis reduzierter AP und AIx@75 vorlagen (Referenzwerte: AP 7 ± 4 mmHg in der Gruppe der 44- bis 49-Jährigen [71]; AIx@75 $17,7 \pm 4,4\%$ bei 35- bis 49-jährigen Männern [98]).

Knez et al. (2008) präsentierten ähnliche Ergebnisse, obwohl Ultratriathleten statt Marathonläufer untersucht wurden [56]. Der AIx betrug in der gemischtgeschlechtlichen, im Mittel 34-jährigen Population der Sportler $6 \pm 12\%$, was unter dem Normwert von $12 \pm 13\%$ für die untersuchte Altersgruppe zwischen 30 und 39 Jahren lag [71], aber dem Wert der Kontrollgruppe, bestehend aus freizeitleich aktiven Personen, entsprach. Es wurde ein erhöhter Wert der SEVR bei den Sportlern ($226 \pm 42\%$) im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($198 \pm 46\%$) gefunden, wie auch bei

Vlachopoulos et al. (2010; [129]) und in der Gefäßstudie verglichen mit Normwerten. Somit kamen auch Knez et al. (2008) zu dem Schluss, dass sich Ausdauersport nicht negativ auf den AIX auswirkt und bei der Population eine günstig erhöhte SEVR vorlag.

Des Weiteren liegen Messungen des AIX bei Ausdauersportlern, nicht spezifisch Marathonläufern, vor. Vaitkevicius et al. (1993) verglichen schon 1993 den AIX von 14 ausdauertrainierten Männern im Alter von durchschnittlich 54 Jahren mit dem im Mittel Gleichaltriger, die einen bewegungsarmen Lebensstil führten [124]. Die Läufer hatten niedrigere AIX-Werte als die Nicht-Sportler, jedoch höhere als die junge Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend zeigt dieser Studienvergleich, dass die AIX-Messungen bei Marathonläufern recht einheitliche Ergebnisse ergaben, die durch die vorliegende Gefäßstudie bestätigt werden können. Dies lässt die Annahme zu, dass Marathonlaufen nicht mit einer Erhöhung der Parameter der Pulswellenanalyse und somit nicht mit einer vermehrten Gefäßversteifung einhergeht. Im Vergleich mit den Referenzwerten der Studien von McEniery et al. (2005), Posokhov et al. (2014) und Chung et al. (2010) lagen die Werte von AIX und AIX@75 der untersuchten Marathonläufer sogar unterhalb der Referenzwerte [24, 71, 98]. Neben dem AIX fanden sich auch aORRsys, AP und aoPP der Marathonläufer der vorliegenden Studie unterhalb der pathologischen Grenzen. Da kein Wert pathologisch erhöht vorlag, kann bei dieser Population auf eine physiologische zentrale Situation geschlossen werden.

4.3.2 Assoziation mit Leistungsparametern

Neben der Normwertigkeit wurde der Zusammenhang zwischen Parametern der Pulswellenanalyse und der Leistungsfähigkeit untersucht. Dabei wurde das Trainingsausmaß anhand der Wochen- und Jahreskilometer, der Anzahl an absolvierten Marathonläufen und des Leistungsparameters $VO_2\max$ bestimmt. Die Eignung der $VO_2\max$ als Leistungsparameter wurde durch die negative Korrelation mit der Zielzeit bestätigt. Die Subgruppe der Ultramarathonabsolventen wies eine schnellere Zielzeit als die restliche Population auf. Der etwas höhere AIX der Läufer mit Ultramarathonerfahrung ist am ehesten auf das im Mittel 5 Jahre höhere Alter zurückzuführen. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten die Unterschiede hinsichtlich $VO_2\max$ abs, Zielzeit und AIX zwischen der Subgruppe und der Restpopulation keine Signifikanzen. Es fanden sich somit weder in der Gesamtpopulation, noch im Vergleich der Marathonläufer mit und ohne Ultramarathonerfahrung signifikante Zusammenhänge der Leistungsparameter und des AIX, da auch Korrelationen mit der $VO_2\max$ nach Altersadjustierung an Signifikanz verloren.

Im Gegensatz dazu fanden Vaitkevicius et al. (1993) nicht bei Marathonläufern, jedoch bei älteren Ausdauersportlern einen inversen Zusammenhang von AIX und $VO_2\max$ [124]. Auch in Studien

von Vlachopoulos et al. (2010) und Burr et al. (2014) zeigten sich Assoziationen zwischen Trainingsdaten und dem AIx der (Ultra-) Marathonläufer [17, 129]. Vlachopoulos et al. (2010) erfassten das Training und die Leistung unter anderem anhand der Anzahl der Trainingsjahre und identifizierten eine Assoziation mit dem AIx ($r = 0,388$; $p = 0,009$; [129]). Als Limitation ihrer Studie gaben sie an, nicht die $VO_2\text{max}$ als möglicherweise informativeren Parameter zur Erfassung der kardiovaskulären Fitness gemessen zu haben. Burr et al. (2014) waren detaillierte Trainingsinformationen von 9 Studienteilnehmer bekannt. Bei der Bewertung der Studie ist diese geringe Populationsgröße zu beachten. Es wurde ein Zusammenhang zwischen einer niedrigeren Compliance und einer längeren Distanz pro Trainingseinheit gefunden [17]. Vlachopoulos et al. (2010) und Burr et al. (2014) bekräftigen daher die Annahme einer u-förmigen Dosis-Antwort-Assoziation von sportlicher Ausdauerbelastung und kardiovaskulärer Gesundheit.

Gegen diese Annahme sprechen jedoch die Daten der vorliegenden Gefäßstudie. Es stellen sich keine Assoziationen der Parameter der Pulswellenanalyse mit den Leistungsparametern $VO_2\text{max}$, Zielzeit und Trainingskilometer dar. Somit wurden keine Unterschiede zwischen leistungsfähigeren und weniger leistungsfähigen Läufern hinsichtlich der Gefäßsteifigkeit gefunden.

4.3.3 Interpretation der Ergebnisse aus der Pulswellenanalyse

Trotz der Ergebnisübereinstimmung der Augmentationsindices gibt es Differenzen in der Interpretation dieser Werte hinsichtlich der Gefäßsteifigkeit. Die Problematik ergibt sich aus dem Vorhandensein verschiedener Parameter, die zur Beschreibung der Gefäßsteifigkeit herangezogen werden können, wie die PWV [71, 129], der AIx [71] und der „Cardio-Ankle Vascular Index“ [101]. Obwohl der AIx von der PWV beeinflusst wird, liegen Studienergebnisse vor, die zwar erhöhte Werte für die PWV, allerdings unveränderte AIx-Werte aufweisen [129]. Untersuchungen von McEniery et al. (2005) liefern jedoch Erkenntnisse, nach denen der AIx bei Personen unter 50 Jahren einen geeigneteren Parameter zur Beschreibung der Gefäßsteifigkeit darstellt als die PWV, die sich wiederum in höheren Jahren besser eigne [71]. Aus diesem Grund ist es in der vorliegenden Studie mit einem Altersdurchschnitt von $44,05 \pm 10,03$ Jahren sinnvoll, den AIx zur Gefäßsteifigkeitsbestimmung heranzuziehen [71]. Daher weisen die niedrigen AIx-Werte der Gefäßstudie auf ein Fehlen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit der untersuchten Marathonläufer hin. Aufgrund der Tatsache, dass das Alter als Hauptursache für die Entstehung steiferer Gefäße gilt [20, 28], wurde in der vorliegenden Studie eine Altersadjustierung durchgeführt. Da sich die Signifikanzen der Korrelationen zwischen Leistungsparametern und AIx nach Altersadjustierung aufhoben, stellte das Lebensalter in der vorliegenden Gefäßstudie den einzigen Einflussfaktor auf den AIx dar. Somit ergab sich ermittelt durch Korrelationsanalyse der Leistungs- und Pulswellenparameter weder ein Hinweis auf einen Anstieg der

Gefäßsteifigkeit durch extremen Ausdauersport im Sinne eines u-förmigen Verlaufs, wie beispielsweise von Burr et al. (2014) für möglich erachtet [17], noch ein Hinweis darauf, dass der Ausdauersport die Gefäßsteifigkeit senken könnte. Dennoch fällt durch den oben beschriebenen Vergleich der AIX-Werte mit Referenzwerten auf, dass die AIX-Werte der untersuchten Sportler nicht nur normwertig vorlagen, sondern eher niedrigere und somit günstigere Werte annahmen als bei den normotensiven, nicht explizit sporttreibenden und gleichaltrigen Populationen anderer Studien. Aufgrund möglicher Einflüsse verschiedener Studiendesigns, Messbedingungen und Populationszusammensetzungen kann hieraus jedoch keine klare Aussage über einen möglichen lindernden Einfluss von Ausdauersport auf die Gefäßsteifigkeit getroffen werden.

Aus niedrig vorliegenden AIX-Werten schlossen auch Vaitkevicius et al. (1993) auf eine verminderte Gefäßsteifigkeit bei Ausdauersportlern [124]. Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass starker Ausdauersport den Complianceverlust, also den Verlust der Dehnbarkeit der Gefäße, verhindern kann [119, 126]. Tanaka et al. (2000) erhoben durch direkte Compliance-Messung an den Karotiden eine erhöhte arterielle Compliance bei Sportlern, die mindestens fünf Mal pro Woche starkes Ausdauertraining betrieben und an Laufwettkämpfen teilnahmen [119]. Es wurden drei Populationen bestehend aus vorwiegend sitzenden, freizeithlich aktiven und ausdauertrainierten Personen miteinander verglichen. Auch in dieser Studie sank die Gefäßdehnbarkeit im Alter. Dies zeigte sich jedoch bei den Ausdauertrainierten schwächer ausgeprägt als bei den weniger intensiv sporttreibenden Personen. Die zentrale Gefäßelastizität war bei älteren Ausdauertrainierten um 40% höher als bei der gleichaltrigen vorwiegend sitzenden Vergleichsgruppe.

Bezogen auf Marathonläufer bekräftigten auch Radtke et al. (2014) das Vorliegen physiologischer Gefäßelastizität bei dieser Gruppe von Sportlern [101]. Hierzu ermittelten sie den „Cardio-Ankle Vascular Index“, um die arterielle Steifigkeit blutdruckunabhängig messen zu können. Die untersuchten Läufer waren Teilnehmer an einem 10-Meilen-Lauf (ungefähr 16 km) und wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Absolventen von weniger oder einem Marathon, von mehr als einem Marathon und als dritte Gruppe zusammengefasst Läufer von Ultramarathons, 78-km-, 100-km-Läufen und Teilnehmer an Triathlons über lange Distanzen. Die Gruppe der regelmäßigen Marathonläufer umfasst 19 Männer im Alter von $46,3 \pm 7,9$ Jahren. Die Anzahl absolvierter Marathonläufe lag im Median bei 3. Es wurden jeweils 10 Halbmarathons und 10-Meilen-Läufe beendet. Im Vergleich zur Gefäßstudie lag also eine deutlich kleinere, aber ebenso durchweg männliche Population vor, wobei die Anzahl der Halbmarathonläufe (10 ± 16) mit der der vorliegenden Gefäßstudie (8 ± 14) vergleichbar ist, die Anzahl der Marathonläufe in der Gefäßstudie dagegen deutlich höher lag (Radtke et al. 3 ± 7 [101]; Gefäßstudie 11 ± 15). Der Parameter „Cardio-Ankle Vascular Index“ zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht und wurde nur durch das Alter beeinflusst. Somit kamen Radtke

et al. (2014) zu dem Schluss, dass keine erhöhte Gefäßsteifigkeit bei Marathonläufern vorliegt. Zudem wurde auch in dieser Studie die Determination des Gefäßsteifigkeitsausmaßes durch das Alter beobachtet [101]. Diese Schlussfolgerungen bestätigen die Ergebnisse der AIx-Messungen und das Resümee der Gefäßstudie.

Auch Taylor et al. (2014) fanden keine erhöhten AP-, AIx@75- und aoRRsys-Werte bei MarathonläuferInnen im Vergleich zu deren nicht-laufenden PartnerInnen [120]. In Verbindung mit weiteren, bei den Läufern niedriger vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Körpergewicht und Blutfette, bestätigt die Studie von Taylor et al. (2014), dass Ausdauertraining das kardiovaskuläre Risikoprofil positiv beeinflussen kann. Allerdings zeigten sich keine Unterschiede bei der zusätzlich gemessenen, zur Beschreibung der Atherosklerose dienenden Intima-Media-Dicke zwischen den Marathonläufern und deren Vergleichsgruppe. Aus diesem Grund gehen Taylor et al. (2014) davon aus, dass Ausdauersport zwar das kardiovaskuläre Risikoprofil verbessert, jedoch weder einen lindernden noch einen verstärkenden Einfluss auf den altersabhängigen Progress der Atherosklerose hat. Auch Möhlenkamp et al. (2008) fanden heraus, dass bei Marathonläufern zwar ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil vorliegt, jedoch keine Unterschiede der koronararteriellen Kalzifizierung im Vergleich zu Kontrollgruppen [81]. In der Studie von Möhlenkamp et al. (2008) stand die Gefäßkalzifizierung in keiner Beziehung zur körperlichen Aktivität. Daher postulierten Möhlenkamp et al. (2008) und Taylor et al. (2014), dass Laufsport nicht vor dem Progress der Atherosklerose schützt [81, 120].

Darüber hinaus gehen andere Autoren sogar von einer erhöhten Gefäßsteifigkeit bei Marathonläufern aus. Vlachopoulos et al. (2010) verwendeten bei einer im Mittel 38 ± 9 Jahre alten Population den AIx allein zur Beschreibung der Wellenreflexion [129]. Die bei diesen Autoren zusätzlich erhobene PWV ergab hohe Werte bei Marathonläufern im ruhenden Zustand, woraus auf eine erhöhte Gefäßversteifung geschlossen wurde, ohne dass der AIx erhöht vorlag. Die Vermutung über das Vorhandensein einer erhöhten Gefäßsteifigkeit wurde von Burr et al. (2014) bei Ultramarathonläufern bekräftigt [17]. Sie untersuchten 18 Ultramarathonläufer im mittleren Alter von $49,3 \pm 6,6$ Jahren hinsichtlich ihrer arteriellen Compliance, tonometrisch gemessen und mathematisch errechnet. Es ergab sich eine niedrigere zentrale Compliance der Gefäße von Ultramarathonläufern im Vergleich zu Normwerten altersgleicher normal-aktiver Personen. Zu beachten ist hierbei das Kollektiv bestehend aus Ultramarathonläufern und die sehr geringe Populationsgröße. Der hieraus entstandene Rückschluss auf eine erhöhte arterielle Steifigkeit bei Ultramarathonläufern entspricht dem Resümee von Vlachopoulos et al. (2010) über eine erhöhte Gefäßsteifigkeit bei Marathonläufer gemessen mittels PWV [129].

Zusammenfassend bleibt es aufgrund unterschiedlicher Parameter zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit (PWV, AIx, CAVI, Intima-Media-Dicke) problematisch, eine pauschale Aussage über die Gefäßsteifigkeit von Marathonläufern zu treffen. Da die PWV den AIx

beeinflusst, allerdings die beiden Werte in Studien nicht konkordant vorliegen, könnten die negativen Auswirkungen einer möglicherweise erhöhten PWV durch andere sportbedingte Anpassungsvorgänge des Gefäßsystems eventuell abgeschwächt und sogar aufgehoben werden, wodurch es zur Normwertigkeit des AIx und der zentralen Drücke kommen könnte. Da in der vorliegenden Studie nicht nur der AIx normwertig vorliegt, sondern auch aoRRsys, aoPP und AP, ist allerdings von einer physiologischen zentralen Hämodynamik der Marathonläufer auszugehen.

4.4 Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Gefäßsteifigkeit und ihrer Parameter bei Sportlern

Problematisch bei der Beurteilung des Einflusses von Ausdauersport auf die Gefäße könnten Art, Inhalt, Ausmaß und Häufigkeit des Trainings sein. In der vorliegenden Studie fehlten exakte Daten zu Trainingsmodalitäten, wie beispielsweise Dauer und Intensität einzelner Lauftrainingseinheiten. Es liegt eine Metaanalyse von Studien über die Auswirkung von Trainingsmodalitäten von Aerobic auf die Pulswellenreflexion vor [1]. Hierbei zeigte sich, dass Aerobic im Allgemeinen zu einer Verbesserung des AIx führt. Laut der Metaanalyse führt eine hohe Trainingsintensität eher einen Abfall des AIx herbei, wohingegen die Dauer einer Trainingseinheit und die Trainingsfrequenz pro Woche mit einem Anstieg, somit mit einer Verschlechterung des AIx zusammenhängen. Jedoch lässt auch diese Metaanalyse keine endgültige Aussage über die Zusammenhänge von Trainingsmodalitäten und den Parametern der Pulswellenanalyse speziell bei Marathonläufern zu.

Die verschiedenen Möglichkeiten das Training und die Leistung der Sportler zu erfassen erschweren den Vergleich der Assoziationen der unterschiedlichen Studien. Es bleibt derzeit festzustellen, dass sich in der vorliegenden Gefäßstudie eher niedrige Werte der Pulswellenanalyse fanden und sich kein Zusammenhang des Leistungsparameters mit denen der Pulswellenanalyse ergab.

Die Untersuchung des Einflusses von Ausdauertraining auf die Gefäße birgt zudem weitere Schwierigkeiten, da Veränderungen, die der Sport bewirkt, akut oder chronisch vorliegen und je nach Intensität, Dauer des sportlichen Stimulus und Art der Betätigung variieren können. Dies wird an dem Beispiel der inflammatorischen Reaktion deutlich [37, 132]. Während Inaktivität zu einer Erhöhung von Entzündungswerten führen kann, wirkt regelmäßiger, moderater Sport auf lange Sicht antiinflammatorisch und kann vor chronischen Erkrankungen und Infektionen schützen. Unmittelbar nach sportlicher Belastung, wie Trainingseinheiten oder der Absolvierung eines Marathons, existiert parallel zu der antiinflammatorischen Reaktion jedoch eine Phase, in der Entzündungswerte, beispielsweise das C-reaktive Protein, ansteigen. Die Stärke dieser inflammatorischen Reaktion scheint von Dauer, Intensität und Regelmäßigkeit der Belastung

abzuhängen [51, 115]. Da der inflammatorische Prozess in Verbindung mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit steht, kann davon ausgegangen werden, dass die hämatologischen Vorgänge durch die sportliche Belastung Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit haben und möglicherweise unterschiedliche akute und chronische Folgen aufzeigen, wie in den Studien von Vlachopoulos et al. (2010; [129]) und Pressler et al. (2011; [99]) durch Messungen vor und nach Marathonläufen gezeigt wurde. Da dies darüber hinaus von dem Ausmaß der sportlichen Aktivität abzuhängen scheint, bleibt es bei den inhomogenen Kollektiven der Marathonläufer schwierig die Einflüsse auf die Gefäßelastizität zu erfassen. Es ist möglich, dass sich kleinste Unterschiede auf die arterielle Elastizität auswirken.

Zudem beeinflussen Folgen der sportlichen Aktivität die Faktoren, die den AIx bestimmen, was dessen Beurteilung erschwert. Die Herzfrequenz von Ausdauersportlern ist herabgesetzt [18] und lag in der Gefäßstudie bei 54 ± 7 Schlägen pro Minute. Vor dem Hintergrund der Pulswellenanalyse führt dies dazu, dass die reflektierte Welle in der Systole am Herzen eintrifft und deshalb den systolischen Druck erhöht. Der Druck während der Diastole fällt und die Koronarperfusion verschlechtert sich. Somit würde eine Wellenkonfiguration vom Typ A vorliegen und der AIx erhöht sein. Dennoch wies die Population der vorliegenden Studie niedrige AIx- und hohe SEVR-Werte sowie normale zentrale Blutdruckwerte auf. Demnach müssen weitere Faktoren Einfluss auf die Wellenkontur genommen haben. Die PWV wurde nicht mittels SphygmoCor®-Messung erfasst. Eine erhöhte PWV, wie sie bei Vlachopoulos et al. (2010, [129]) vorlag, müsste jedoch nach dem Modell der Pulswelle zu einer systolischen Druckerhöhung führen. Die Auswirkung auf den AIx ist schwer zu beurteilen, da dieser durch das Verhältnis von Augmentation und Pulsdruck bestimmt wird, und sowohl die Höhe der Augmentation als auch der diastolische Druck je nach PWV und Reflexionsausmaß stark variieren können. Hinzu kommt die Wellenreflexion, die je nach vorliegendem Gefäßwiderstand zu verschiedenen Werten der Augmentation führen kann. Ist der Widerstand niedrig, wie es bei Ausdauertrainierten der Fall sein kann [29], fällt das Ausmaß der reflektierten Welle gering aus. Dies wiederum kann trotz niedriger Herzfrequenz und hoher PWV zu einer Wellenkonfiguration führen, die nicht mit einer systolischen Druckerhöhung einhergeht.

4.5 Stärken und Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie wies einige Stärken bezüglich der Durchführung und der Aussagekraft der Messwerte auf.

Die Größe der Studienpopulation von 100 Teilnehmern lag deutlich über der Anzahl aus Vergleichsstudien ($n = 49$ [129]; $n = 51$ [101]). Somit konnten Daten von einer deutlich größeren Gruppe von Repräsentanten ausgewertet werden.

Diskussion

Die Studie wies zudem einen sehr hohen Operator Index von $96 \pm 3\%$ auf, woraus auf eine hohe Messqualität geschlossen werden kann. Außerdem wurden die Messungen an den 100 Studienteilnehmern von nur zwei Untersuchenden durchgeführt, wobei jeder Teilnehmer nur von einer Person betreut wurde. Somit sind Untersucherabhängigkeiten weitestgehend ausgeschlossen. Die für die SphygmoCor®-Untersuchung empfohlenen Standardbedingungen wurden eingehalten. Vor allem auf die ruhige Umgebung und die Ruhephase vor der Messung wurde geachtet, um möglichst gleiche Ausgangssituationen zu erhalten.

Der Vergleich der Populationen ergibt ein mit anderen Studien vergleichbares Kollektiv an Marathonläufern. Zudem garantierten die Studienkriterien und Voruntersuchungen den Ausschluss von Personen mit manifesten Herzerkrankungen und therapiebedürftiger Hypertonie. Daher stellte die Population gesunde Marathonläufer dar.

Als Leistungsparameter wurden die beim MÜNCHEN MARATHON 2013 erreichte Zielzeit und die $VO_2\max$ verwendet. Die stark negative signifikante Korrelation zwischen Zielzeit und dem Relativwert der $VO_2\max$ zeigte, dass die $VO_2\max$ einen geeigneten Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit darstellt. Von der Verwendung der Anzahl der absolvierten Marathonläufe als Leistungsparameter wurde abgesehen, da die Anzahl der Läufe schwach und nicht signifikant mit dem Relativwert der $VO_2\max$ korrelierte und somit hieraus nicht auf die Fitness eines Läufers geschlossen werden konnte.

Trotz der vorliegenden Stärken liegen Limitationen der Studie vor.

Obwohl alle vorgegeben Kriterien eingehalten wurden, stellte die Studienpopulation ein in gewissen Faktoren inhomogenes Kollektiv dar, das sich bezüglich Training und Anzahl der absolvierten Marathonläufe unterschied. Da die Korrelation zwischen $VO_2\max$ abs und der Anzahl der absolvierten Marathonläufe schwach ausfiel, konnten Teilnehmer, die bereits viele Marathons gelaufen waren, nicht pauschal als besonders fit bezeichnet werden. Dennoch konnte ein Vergleich von Läufern mit und ohne Ultramarathonerfahrung durchgeführt werden, bei dem keine Unterschiede der Messwerte festgestellt wurden. Dies bestätigt, dass die Inhomogenität bezüglich Laufhistorie und -leistung nicht allzu groß war und keinen Einfluss auf die Messwerte hatte.

Nicht erhoben wurden Trainingsdetails, wie beispielsweise hinsichtlich eines absolvierten Krafttrainings. Dies wäre insofern interessant gewesen, da auch die Auswirkung von Krafttraining auf die Gefäßsteifigkeit diskutiert wird [43, 79]. In der Gefäßstudie konnte somit nicht berücksichtigt werden, ob eventuell zusätzlich abgeleistetes Krafttraining Einfluss auf den A_{Ix} genommen und die Werte beeinflusst haben könnte.

Die Messung des peripheren Blutdrucks wurde manuell durchgeführt, wodurch Messfehler nicht ausgeschlossen werden können. Da die SphygmoCor®-Messung mittels dieser Druckwerte

kalibriert wird, könnten falsche periphere Ruheblutdruckwerte die Zielwerte verfälscht haben. Dennoch wurden Messfehler durch für alle Teilnehmer geltende Standardmessbedingungen (Messung am rechten Oberarm, liegend, nach festgelegter Ruhezeit, mit passender Manschette und direktem Hautkontakt) möglichst gering gehalten.

Die Untersuchung fand im Zeitraum von Mitte Oktober 2013 bis Januar 2014 statt, wobei die komplette Anamnese im September 2013 erhoben wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Trainingsgewohnheiten nach dem MÜNCHEN MARATHON geändert haben könnten und dies möglicherweise Einfluss auf die später ermittelten Zielwerte gehabt haben könnte. Zudem ist es möglich, dass manche Läufer in dem Zeitraum zwischen dem MÜNCHEN MARATHON und ihrem Untersuchungstermin bereits weitere Wettkämpfe gelaufen waren, was die Anzahl absolvierter Marathons falsch wiedergegeben haben könnte.

Eine weitere Limitation liegt im Messparameter Augmentationsindex. Seine Beeinflussung durch verschiedene Faktoren und die altersbedingte Änderung der Druckwerte, die den AIx definieren, erschweren eine pauschale Aussage über die Gefäßsteifigkeit. Einige Wissenschaftler zweifeln aktuell zudem an seiner Aussagekraft über die Wellenreflexion, da er diese zu unterschätzen scheint [26, 133]. Die Aufteilung der Pulswelle in ihre einzelnen Komponenten und die Beurteilung derer Druckwerte scheint eine angemessene Alternative darzustellen. Dennoch sind Studien nicht außer Acht zu lassen, die zeigen, dass der AIx bei bestimmten Populationen als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dienen und ein wichtiger Vorhersagewert sein kann [23, 64, 68, 71, 88, 134]. Zudem sind neben dem AIx in der vorliegenden Studie auch zentrale Blutdruckwerte und der Augmentationsdruck normwertig.

4.6 Fazit

In der vorliegenden Gefäßstudie konnte, wie in vergleichbaren Untersuchungen [101, 129], keine Erhöhung des AIx bei Marathonläufern festgestellt werden. Die erschwerte Beurteilung des Parameters bei Sportlern wurde ausführlich diskutiert. Die Pulswelle und der AIx werden von vielen Einflussfaktoren bestimmt, die sich in ihrer Auswirkung gegenseitig addieren oder abschwächen können. Gerade Ausdauersport hat einen großen Einfluss auf das kardiovaskuläre System, die Geschwindigkeit des Herzschlags, Anpassungsvorgänge des Gefäßsystems und inflammatorische Prozesse und damit auf viele Faktoren, die die Parameter der Gefäßsteifigkeit und der Hämodynamik beeinflussen. Leichter zu beurteilen sind allerdings der zentrale Blutdruck und der Pulsdruck, die die zentrale hämodynamische Situation beschreiben. In der vorliegenden Studie wurden neben dem AIx auch die Druckwerte auf Normwertigkeit geprüft. Die hierbei bestätigte Normwertigkeit der Druckwerte in Kombination mit den niedrigen Werten der Parameter der Pulswellenanalyse spricht für eine günstige altersentsprechende Gefäßsituation und

physiologische zentrale Hämodynamik bei den untersuchten Marathonläufern und gegen eine Gefäßversteifung durch Ausdauersport.

Aufgrund der Messung der $VO_2\text{max}$, eines aussagekräftigen Parameters zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit, konnten in der vorliegenden Studie mögliche Unterschiede zwischen leistungsfähigeren und weniger leistungsfähigen Sportlern zusätzlich zu Korrelationen mit weiteren Leistungs- und Trainingsparametern untersucht werden. Hierbei zeigten sich nach Adjustierung für das Alter keine signifikanten Assoziationen von AIX und Leistungsparametern. Dies bestätigt die Aussage über die fehlende Beeinflussung der Gefäßsteifigkeit durch intensives Marathonlaufen. Daher stellte das Alter auch bei den untersuchten Marathonläufern den einzigen nachweisbaren Einflussparameter auf den AIX dar. Mit einer mehr als doppelt so großen Population im Vergleich zu anderen Studien nimmt die Gefäßstudie einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Gefäßsituation von Marathonläufern ein.

4.7 Aussicht

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Studien muss die Gefäßsteifigkeit bei Extremsportlern weiterhin untersucht werden. Dabei sollte beispielsweise zwischen Freizeitsportlern und -läufern, Marathonläufern und Ultramarathonläufern unterschieden werden. Für Marathonstudien müssen mehr und detailliertere Angaben zur Trainingshistorie erhoben werden, um Einflüsse einzelner Trainings- und Leistungsparameter mit den Assoziationen anderer Werte vergleichen zu können. Bestmöglich sollte das Kollektiv bezüglich Anzahl der absolvierten Läufe, Alter zu Laufbeginn und Trainingsgewohnheiten homogen sein und in Langzeitstudien untersucht werden. Neue blutdruckunabhängige Parameter zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit und der Druckwerte der Pulswelle, die besser mit dem Ausmaß der Reflexion zusammen zu hängen scheinen, könnten die Unterschiede der verschiedenen Studienergebnisse besser erklären.

Zudem bleibt die Frage nach einem Ausmaß an Sport, das zu eventuellen Schäden führen kann, weiterhin unbeantwortet. Verschiedene Beanspruchungen des Körpers scheinen sich auf unterschiedliche Weise auf die Gefäße auszuwirken. Studien, die Athleten einer Sportart anhand einheitlicher Parameter zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit und zur Erfassung von Trainingsmodalitäten und Leistungsfähigkeit untersuchen, sollten mit Ergebnissen von Studien mit gleichem Studiendesign und denselben Parametern verglichen werden, die Sportler anderer Disziplinen untersucht haben. So kann der Einfluss von Extremsport auf die Gefäße erforscht werden. Ebenso wie Sport in Maßen zu einer Verringerung des oxidativen Stress führen kann [113] und während Ultramarathonläufen eine Erhöhung dessen gefunden wurde [55], könnte der

Diskussion

Unterschied der Belastung auch auf die Gefäßsteifigkeit verschiedenen Einfluss haben, weshalb gerade die Belastungsstärke genauer definiert werden muss.

Daher kann aktuell keine pauschale Empfehlung zum Training der Marathonläufer hinsichtlich Art und Gesamtdauer des Trainings, Dauer und Distanz pro Trainingseinheit und Anzahl der Wettkämpfe ausgesprochen werden. Keineswegs scheint es nötig, regelmäßiges Laufen einzustellen, da Sport das kardiovaskuläre Risikoprofil positiv beeinflusst. Zudem unterstützt die vorliegende Studie die Annahme, dass eine erhöhte Wellenreflexion und Gefäßsteifigkeit nicht mit dem Marathonlaufen assoziiert sind. Dennoch sollte der einzelne individuelle Sportler vor dem Hintergrund, dass es auch zu negativen Auswirkungen auf Herz und Gefäße kommen kann, abwägen, wie häufig und bis zu welchem Alter er sich dieser extremen körperlichen Belastung aussetzen möchte.

Zusammenfassung

Divergierende Ergebnisse bezüglich der Frage, ob Marathonlaufen und andere Ausdauersportarten zu einer arteriellen Gefäßsteifigkeit führen, gaben den Anlass zur Durchführung der Gefäßstudie. Hierbei wurden drei Messungen zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit und -funktion an 100 Marathonläufern durchgeführt, wobei der Augmentationsindex als direkter Parameter der Wellenreflexion und indirekter Messwert der Gefäßsteifigkeit erhoben wurde. Ziel der vorliegenden Studie war die Prüfung des Augmentationsindex von Marathonläufern auf Normwertigkeit und die Untersuchung möglicher Assoziationen zu Trainings- und Leistungsparametern, um den Zusammenhang von Ausdauersport und Gefäßveränderungen zu erforschen.

Zwischen Oktober 2013 und Januar 2014 wurden 100 männliche Teilnehmer des MÜNCHEN MARATHONS 2013 am Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München untersucht. Die Studienpopulation wurde anhand der Teilnehmer der Enzy-MagIC-Studie rekrutiert, deren Ein- und Ausschlusskriterien übernommen wurden. Männer zwischen 20 und 65 Jahren, die mindestens einen Halbmarathon in der Vergangenheit beendet und die Absicht zur Teilnahme am MÜNCHEN MARATHON 2013 hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine bekannte manifeste Herzerkrankung oder Angina pectoris, bekannte Allergien gegen das Studienmedikament der Enzy-MagIC-Studie oder Ananas, Papaya oder Kiwi, eine bekannte schwere Koagulopathie, eine bekannte Laktoseintoleranz, die Einnahme von Antidiabetika oder Antihypertensiva, eine akute oder chronische Niereninsuffizienz, eine akute oder chronische Lebererkrankungen, akute oder chronische entzündliche Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Immunstatus, muskuloskeletale oder psychiatrische Erkrankungen, Tumorerkrankungen und die Teilnahme an anderen klinischen Studien.

Die Messungen wurden unter Standardbedingungen und unter Minimierung von Störfaktoren (Untersucherabhängigkeit, circadiane und orthostatische Blutdruckschwankungen, Ruhestörungen) vorgenommen. Mittels SphygmoCor® wurde über Applanationstonometrie die radiale Pulswelle aufgezeichnet. Über eine validierte Transferfunktion wurden die aortale Pulswelle und zentrale Druckwerte (aortaler systolischer und diastolischer Blutdruck [aoRRsys/dia], aortaler Pulsdruck [aoPP]) ermittelt und die Parameter der Pulswellenanalyse errechnet: Augmentationsindex (AIx), der Augmentationsindex gemittelt auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AIx@75), Augmentationsdruck (AP), sowie die „Subendocardial Viability Ratio“ (SEVR).

Zusammenfassung

Der Augmentationsindex und sein auf die Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute gemittelter Wert sowie der Augmentationsdruck lagen mit $16,88 \pm 12,63\%$, $6,95 \pm 12,63\%$ und 6 ± 5 mmHg im Normbereich und sind vergleichbar mit den Werten von Marathonläufern anderer Studien. Ebenso normwertig lagen zentrale Blutdruckwerte vor (aoRRsys 111 ± 13 mmHg, aoRRdia 80 ± 7 mmHg, aoPP 31 ± 10 mmHg). Die „Subendocardial Viability Ratio“ erwies sich mit $201 \pm 32\%$ als hoch und lässt auf ein vorteilhaftes myokardiales Sauerstoffangebot schließen. Das Training wurde anhand der Anzahl von Wochen- und Jahreskilometern, Vorbereitungswochen und absolvierter (Halb-/Ultra-) Marathonläufen erfasst. Als Leistungsparameter wurde die spiroergometrisch ermittelte maximale Sauerstoffaufnahme relativ und absolut ($VO_2\text{max rel/abs}$), sowie die Zielzeit beim MÜNCHEN MARATHON verwendet. Assoziationen zwischen den Pulswellenparametern und den Trainings- und Leistungswerten ergaben nach Altersadjustierung keine Signifikanzen.

In der vorliegenden Studienpopulation zeigte sich keine Erhöhung der Parameter der Pulswellenanalyse bei Marathonläufern und es bestanden keine Zusammenhänge der Zielparameter mit den Trainings- und Leistungsparametern. Bei physiologisch vorliegender Hämodynamik nahm vor allem das Alter Einfluss auf die Zielparameter.

Literaturverzeichnis

- 1 Ashor, A.W.; Lara, J.; Siervo, M.; Celis-Morales, C.; Mathers, J.C.; Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 9 (2014) 1–15.
- 2 AtCor Medical Pty Ltd (Hrsg.); Reference values for SphygmoCor Px
- 3 AtCor Medical Pty Ltd (Hrsg.); Research applications manual: central blood pressure using pulse wave analysis, arterial stiffness using pulse wave velocity, heart rate variability, continuous central blood pressure measurement
- 4 Avolio, A.P.; Chen, S.-G.; Wang, R.-P.; Zhang, C.-L.; Li, M.-F.; O'Rourke, M.F.; Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 68 (1983) 50–58.
- 5 Balady, G.J.; Arena, R.; Sietsema, K.; Myers, J.; Coke, L.; Fletcher, G.F.; Forman, D.; Franklin, B.; Guazzi, M.; Gulati, M.; Keteyian, S.J.; Lavie, C.J.; Macko, R.; Mancini, D.; Milani, R.V.; Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 122 (2010) 191–225.
- 6 Barnes, J.N.; Trombold, J.R.; Dhindsa, M.; Lin, H.-F.; Tanaka, H.; Arterial stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 109 (2010) 1102–1108.
- 7 Bassenge, E.; Physiologie der Koronardurchblutung. In: "Herzkrankheiten", Roskamm, H.; Neumann, F.-J.; Kalusche, D.; Bestehorn, H.-P. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2004, 5. Aufl., 79–102.
- 8 Belz, G.G.; Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drug Ther* 9 (1995) 73–83.
- 9 Benetos, A.; Rudnichi, A.; Safar, M.; Guize, L.; Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 32 (1998) 560–564.
- 10 Bijnen, F.C.H.; Caspersen, C.J.; Mosterd, W.L.; Physical inactivity as a risk factor for coronary heart disease: a WHO and International Society and Federation of Cardiology position statement. *Bulletin of the World Health Organization* 72 (1994) 1–4.
- 11 Bortolotto, L.A.; Hanon, O.; Franconi, G.; Boutouyrie, P.; Legrain, S.; Girerd, X.; The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension* 34 (1999) 889–892.
- 12 Bramwell, J.; Hill, A.V.; The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Containing Papers of a Biological Character* 93 (1922) 298–306.
- 13 Brandes, R.; Busse, R.; Kreislauf. In: "Physiologie des Menschen", Schmidt, R. F.; Lang, F.; Heckmann, M. (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag, Heidelberg, 2010, 31. überarb. und aktual. Aufl., 572–626.
- 14 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.; Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology* 251 (2009) 50–57.
- 15 Buckberg, G.D.; Fixler, D.E.; Archie, J.P.; Hoffman, J.I.E.; Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 30 (1972) 67–81.
- 16 Burr, J.F.; Boulter, M.; Beck, K.; Arterial stiffness results from eccentrically biased downhill running exercise. *J Sci Med Sport* 18 (2015) 230–235.

Literaturverzeichnis

- 17 Burr, J.F.; Drury, C.T.; Phillips, A.A.; Ivey, A.; Ku, J.; Warburton, D.E.R.; Long-term ultra-marathon running and arterial compliance. *J Sci Med Sport* 17 (2014) 322–325.
- 18 Carter, J.B.; Banister, E.W.; Blaber, A.P.; Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 33 (2003) 33–46.
- 19 Chen, C.-H.; Nevo, E.; Fetcs, B.; Pak, P.H.; Yin, F.C.P.; Maughan, W.L.; Kass, D.A.; Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 95 (1997) 1827–1836.
- 20 Chen, M.A.; Kawakubo, M.; Colletti, P.M.; Xu, D.; LaBree Dustin, L.; Detrano, R.; Azen, S.P.; Wong, N.D.; Zhao, X.-Q.; Effect of age on aortic atherosclerosis. *J Geriatr Cardiol* 10 (2013) 135–140.
- 21 Chen, Y.; Serfass, R.C.; Mackey-Bojack, S.M.; Kelly, K.L.; Titus, J.L.; Apple, F.S.; Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1749–1755.
- 22 Cheng, H.-M.; Chuang, S.-Y.; Sung, S.-H.; Yu, W.-C.; Pearson, A.; Lakatta, E.G.; Pan, W.-H.; Chen, C.-H.; Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J Am Coll Cardiol* 62 (2013) 1780–1787.
- 23 Chirinos, J.A.; Zambrano, J.P.; Chakko, S.; Veerani, A.; Schob, A.; Willens, H.J.; Perez, G.; Mendez, A.J.; Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 45 (2005) 980–985.
- 24 Chung, J.W.; Lee, Y.S.; Kim, J.H.; Seong, M.J.; Kim, S.Y.; Lee, J.B.; Ryu, J.K.; Choi, J.Y.; Kim, K.S.; Chang, S.G.; Lee, G.H.; Kim, S.H.; Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy korean subjects. *Korean Circ J* 40 (2010) 165.
- 25 Daut, J.; Herzmechanik. In: "Physiologie des Menschen", Schmidt, R. F.; Lang, F.; Heckmann, M. (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag, Heidelberg, 2010, 31. überarb. und aktual. Aufl., 539–564.
- 26 Davies, J.E.; Baksi, J.; Francis, D.P.; Hadjiloizou, N.; Whinnett, Z.I.; Manisty, C.H.; Aguado-Sierra, J.; Foale, R.A.; Malik, I.S.; Tyberg, J.V.; Parker, K.H.; Mayet, J.; Hughes, A.D.; The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298 (2010) 580–586.
- 27 Diabetes Prevention Program Research Group; Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 (2002) 393–403.
- 28 Ehmke, H.; Das Kreislaufsystem. In: "Physiologie", Klinker, Rainer; Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagel, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010, 6. vollst. überarb. Aufl., 174–223.
- 29 Fagard, R.H.; Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 33 (2006) 853–856.
- 30 Filipovský, J.; Svobodová, V.; Pecen, L.; Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 18 (2000) 1033–1040.
- 31 Fok, H.; Jiang, B.; Clapp, B.; Chowienczyk, P.; Regulation of vascular tone and pulse wave velocity in human muscular conduit arteries: selective effects of nitric oxide donors to dilate muscular arteries relative to resistance vessels. *Hypertension* 60 (2012) 1220–1225.
- 32 Frank, O.; Der Puls in den Arterien. *Z Biol* 46 (1905) 441–553.
- 33 Franklin, S.S.; Gustin, W.; Wong, N.D.; Larson, M.G.; Weber, M.A.; Kannel, W.B.; Levy, D.; Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 96 (1997) 308–315.

Literaturverzeichnis

- 34 Franklin, S.S.; Khan, S.A.; Wong, N.D.; Larson, M.G.; Levy, D.; Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease?: the Framingham Heart Study. *Circulation* 100 (1999) 354–360.
- 35 Frimodt-Moller, M.; Nielsen, A.H.; Kamper, A.-L.; Strandgaard, S.; Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23 (2008) 594–600.
- 36 Gleeson, M.; Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 103 (2007) 693–699.
- 37 Gleeson, M.; Bishop, N.C.; Stensel, D.J.; Lindley, M.R.; Mastana, S.S.; Nimmo, M.A.; The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 11 (2011) 607–615.
- 38 Grabs, V.; Nieman, D.C.; Haller, B.; Halle, M.; Scherr, J.; The effects of oral hydrolytic enzymes and flavonoids on inflammatory markers and coagulation after marathon running: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC sports science, medicine and rehabilitation* 6 (2014) 8.
- 39 Greenwald, S.E.; Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* 211 (2007) 157–172.
- 40 Hashimoto, J.; Imai, Y.; O'Rourke, M.F.; Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 20 (2007) 378–384.
- 41 Hashimoto, J.; Westerhof, B.E.; Westerhof, N.; Imai, Y.; O'Rourke, M.F.; Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 26 (2008) 1017–1024.
- 42 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.; Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116 (2007) 1081–1093.
- 43 Heffernan, K.S.; Yoon, E.S.; Sharman, J.E.; Davies, J.E.; Shih, Y.-T.; Chen, C.-H.; Fernhall, B.; Jae, S.Y.; Resistance exercise training reduces arterial reservoir pressure in older adults with prehypertension and hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 36 (2013) 422–427.
- 44 Herbert, A.; Cruickshank, J.K.; Laurent, S.; Boutouyrie, P.; Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *European Heart Journal* 35 (2014) 3122–3133.
- 45 Hoffman, J.I.E.; Buckberg, G.D.; The Myocardial Oxygen Supply:Demand Index Revisited. *Journal of the American Heart Association* 3 (2013) e000285.
- 46 Hottenrott, K.; Ludyga, S.; Schulze, S.; Effects of high intensity training and continuous endurance training on aerobic capacity and body composition in recreationally active runners. *J Sport Sci Med* 11 (2012) 483–488.
- 47 Isnard, R.N.; Pannier, B.M.; Laurent, S.; London, G.M.; Diebold, B.; Safar, M.E.; Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 13 (1989) 399–405.
- 48 Jones, A.M.; Carter, H.; The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med* 29 (2000) 373–386.
- 49 Kakiyama, T.; Matsuda, M.; Koseki, S.; Effect of physical activity on the distensibility of the aortic wall in healthy males. *Angiology* 49 (1998) 749–757.

Literaturverzeichnis

- 50 Karamanoglu, M.; O'Rourke, M.F.; Avolio, A.P.; Kelly, R.P.; An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 14 (1993) 160–167.
- 51 Kasapis, C.; Thompson, P.D.; The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. *J Am Coll Cardiol* 45 (2005) 1563–1569.
- 52 Kelly, R.; Hayward, C.; Avolio, A.; O'Rourke, M.; Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 80 (1989) 1652–1659.
- 53 Kemal Erol, M.; Yilmaz, M.; Oztasyonar, Y.; Sevimli, S.; Senocak, H.; Aortic distensibility is increasing in elite athletes. *Am J Cardiol* 89 (2002) 1002–1004.
- 54 Kingwell, B.A.; Waddell, T.K.; Medley, T.L.; Cameron, J.D.; Dart, A.M.; Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40 (2002) 773–779.
- 55 Knez, W.L.; Coombes, J.S.; Jenkins, D.G.; Ultra-endurance exercise and oxidative damage: Implications for cardiovascular health. *Sports Med* 36 (2006) 429–441.
- 56 Knez, W.L.; Sharman, J.E.; Jenkins, D.G.; Coombes, J.S.; Central hemodynamics in ultra-endurance athletes. *J Sci Med Sport* 11 (2008) 390–395.
- 57 Kratz, A.; Lewandrowski, K.B.; Siegel, A.J.; Chun, K.Y.; Flood, J.G.; Van Cott, E.M.; Lee-Lewandrowski, E.; Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *Am J Clin Pathol* 118 (2002) 856–863.
- 58 Kühl, M.; Altern und Tod. In: "Physiologie", Klinker, Rainer; Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagel, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010, 6. vollst. überarb. Aufl., 877–885.
- 59 Lakatta, E.G.; Levy, D.; Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises, Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 107 (2003) 139–146.
- 60 Latham, R.D.; Westerhof, N.; Sipkema, P.; Rubal, B.J.; Reuderink, P.; Murgo, J.P.; Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 72 (1985) 1257–1269.
- 61 Laurent, S.; Cockcroft, J.; van Bortel, L.; Boutouyrie, P.; Giannattasio, C.; Hayoz, D.; Pannier, B.; Vlachopoulos, C.; Wilkinson, I.; Struijker-Boudier, H.; Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27 (2006) 2588–2605.
- 62 Laurent, S.; Katsahian, S.; Fassot, C.; Tropeano, A.-I.; Gautier, I.; Laloux, B.; Boutouyrie, P.; Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 34 (2003) 1203–1206.
- 63 Liao, D.; Arnett, D.K.; Tyroler, H.A.; Riley, W.A.; Chambless, L.E.; Szklo, M.; Heiss, G.; Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC Study. *Hypertension* 34 (1999) 201–206.
- 64 London, G.M.; Blacher, J.; Pannier, B.; Guerin, A.P.; Marchais, S.J.; Safar, M.E.; Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38 (2001) 434–438.
- 65 London, G.M.; Guerin, A.P.; Marchais, S.J.; Pannier, B.; Safar, M.E.; Day, M.; Metivier, F.; Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50 (1996) 600–608.
- 66 Magometschnigg, D.; Arterieller Blutdruck und die Elastizität der Arterienwand: Augmentationsindex (AIx) und Pulswellengeschwindigkeit (PWV): Ein Vergleich von zwei Messgeräten. *Wien Med Wochenschr* 155 (2005) 404–410.
- 67 Magometschnigg, D.; Arterielle Wandsteifigkeit: ein neuer bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor. *Wien Med Wochenschr* 158 (2008) 373–378.

Literaturverzeichnis

- 68 Marchais, S.J.; Guerin, A.P.; Pannier, B.M.; Levy, B.I.; Safar, M.E.; London, G.M.; Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. *Hypertension* 22 (1993) 876–883.
- 69 Mattace-Raso, F.U.S.; van der Cammen, T.J.M.; Hofman, A.; van Popele, N.M.; Bos, M.L.; Schalkenkamp, M.A.D.H.; Asmar, R.; Reneman, R.S.; Hoeks, A.P.G.; Breteler, M.M.B.; Witteman, J.C.M.; Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 113 (2006) 657–663.
- 70 McEniery, C.M.; Wilkinson, I.B.; Avolio, A.P.; Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34 (2007) 665–671.
- 71 McEniery, C.M.; Yasmin; Hall, I.R.; Qasem, A.; Wilkinson, I.B.; Cockcroft, J.R.; Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol* 46 (2005) 1753–1760.
- 72 McEniery, C.M.; Yasmin; Maki-Petaja, K.M.; McDonnell, B.J.; Munnery, M.; Hickson, S.S.; Franklin, S.S.; Cockcroft, J.R.; Wilkinson, I.B.; The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension* 56 (2010) 591–597.
- 73 McEniery, C.M.; Yasmin; McDonnell, B.; Munnery, M.; Wallace, S.M.; Rowe, C.V.; Cockcroft, J.R.; Wilkinson, I.B.; Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 51 (2008) 1476–1482.
- 74 Middeke, M.; Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse: Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Dtsch med Wochenschr* 135 (2010) 4–15.
- 75 Middeke, M.; Pulswellenanalyse: Renaissance einer alten Methode als moderner Biomarker der Gefäßsteifigkeit. *Dtsch med Wochenschr* 135 (2010) 3.
- 76 Middeke, M.; Otto Frank, der Dynamiker. *Dtsch med Wochenschr* 137 (2012) 2706–2711.
- 77 Mitchell, G.F.; Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk. *Artery Research* 3 (2009) 56–64.
- 78 Mitchell, G.F.; Parise, H.; Benjamin, E.J.; Larson, M.G.; Keyes, M.J.; Vita, J.A.; Vasan, R.S.; Levy, D.; Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 43 (2004) 1239–1245.
- 79 Miyachi, M.; Kawano, H.; Sugawara, J.; Takahashi, K.; Hayashi, K.; Yamazaki, K.; Tabata, I.; Tanaka, H.; Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* 110 (2004) 2858–2863.
- 80 Mohiaddin, R.H.; Underwood, S.R.; Bogren, H.G.; Firmin, D.N.; Klipstein, R.H.; Rees, R.S.O.; Longmore, D.B.; Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J* 62 (1989) 90–96.
- 81 Möhlenkamp, 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.; Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J* 29 (2008) 1903–1910.
- 82 Morris, J.N.; Crawford, M.D.; Coronary heart disease and physical activity of work: evidence of a national necropsy survey. *Brit Med J* (1958) 1485–1496.
- 83 Murgo, J.P.; Westerhof, N.; Giolma, J.P.; Altobelli, S.A.; Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 62 (1980) 105–116.

Literaturverzeichnis

- 84 Namasivayam, M.; McDonnell, B.J.; McEniery, C.M.; O'Rourke, M.F.; Does wave reflection dominate age-related change in aortic blood pressure across the human life span? *Hypertension* 53 (2009) 979–985.
- 85 Nelson, M.R.; Stepanek, J.; Cevette, M.; Covalciuc, M.; Hurst, R.T.; Tajik, A.J.; Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc* 85 (2010) 460–472.
- 86 Nichols, W.W.; O'Rourke, M.F.; Vlachopoulos, C.; McDonald, D.A.; McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles. Hodder Arnold, London, 2011, 6. Aufl.
- 87 Nürnberger, J.; Dammer, S.; Opazo Saez, A.; Philipp, T.; Schäfers, R.F.; Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens* 17 (2003) 153–158.
- 88 Nürnberger, J.; Keflioglu-Scheiber, A.; Opazo Saez, A.M.; Wenzel, R.R.; Philipp, T.; Schäfers, R.F.; Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 20 (2002) 2407–2414.
- 89 Nürnberger, J.; Kribben, A.; Philipp, T.; Erbel, R.; Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* 32 (2007) 379–386.
- 90 Nürnberger, J.; Mitchell, A.; Wenzel, R.R.; Philipp, T.; Schäfer, R.F.; Pulswellenreflexion: Bestimmung, Einflussgrößen, Analyse und Anwendungsoptionen. *Dtsch med Wochenschr* 129 (2004) 97–102.
- 91 O'Rourke, M.F.; Blazek, J.V.; Morreels, C.L.; Krovetz, L.J.; Pressure wave transmission along the human aorta: changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ Res* 23 (1968) 567–579.
- 92 O'Rourke, M.F.; Hashimoto, J.; Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50 (2007) 1–13.
- 93 O'Rourke, M.F.; Nichols, W.W.; Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 45 (2005) 652–658.
- 94 Patel, R.S.; Al Mheid, I.; Morris, A.A.; Ahmed, Y.; Kavtaradze, N.; Ali, S.; Dabhadkar, K.; Brigham, K.; Hooper, W.C.; Alexander, R.W.; Jones, D.P.; Quyyumi, A.A.; Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis* 218 (2011) 90–95.
- 95 Pauca, A.L.; O'Rourke, M.F.; Kon, N.D.; Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 38 (2001) 932–937.
- 96 Pauca, A.L.; Wallenhaupt, S.L.; Kon, N.D.; Tucker, W.Y.; Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 102 (1992) 1193–1198.
- 97 Perk, J.; De Backer, G.; Gohlke, H.; Graham, I.; Reiner, Z.; Verschuren, M.; Albus, C.; Benlian, P.; Boysen, G.; Cifkova, R.; Deaton, C.; Ebrahim, S.; Fisher, M.; Germano, G.; Hobbs, R.; Hoes, A.; Karadeniz, S.; Mezzani, A.; Prescott, E.; Ryden, L.; Scherer, M.; Syvanne, M.; Scholte Op Reimer, W.J.M.; Vrints, C.; Wood, D.; Zamorano, J.L.; Zannad, F.; European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33 (2012) 1635–1701.
- 98 Posokhov, I.; Kuznetsova, T.; Korneva, V.; Bryantseva, E.; Barkan, V.; Orlov, A.; Rogoza, A.; The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *VHRM* (2014) 247.
- 99 Pressler, A.; Hanssen, H.; Dimitrova, M.; Krumm, M.; Halle, M.; Scherr, J.; Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation. *Atherosclerosis* 219 (2011) 864–868.

Literaturverzeichnis

- 100 Qureshi, A.I.; Suri, M.F.K.; Mohammad, Y.; Guterman, L.R.; Hopkins, L.N.; Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the National Health and Nutrition Survey. *Stroke* 33 (2002) 2781–2788.
- 101 Radtke, T.; Schmidt-Trucksäss, A.; Brugger, N.; Schäfer, D.; Saner, H.; Wilhelm, M.; Ultra-endurance sports have no negative impact on indices of arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol* 114 (2014) 49–57.
- 102 Rehill, N.; Beck, C.R.; Yeo, K.R.; Yeo, W.W.; The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness. *Br J Clin Pharmacol* 61 (2006) 767–773.
- 103 Roman, M.J.; Devereux, R.B.; Kizer, J.R.; Lee, E.T.; Galloway, J.M.; Ali, T.; Umans, J.G.; Howard, B.V.; Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 50 (2007) 197–203.
- 104 Roy, C.S.; The elastic properties of the arterial wall. *J Physiology* 3 (1881) 125–159.
- 105 Rubin, J.; Nambi, V.; Chambless, L.E.; Steffes, M.W.; Juraschek, S.P.; Coresh, J.; Sharrett, A.R.; Selvin, E.; Hyperglycemia and arterial stiffness: the atherosclerosis risk in the communities study. *Atherosclerosis* 225 (2012) 246–251.
- 106 runabout MÜNCHEN MARATHON GmbH (Hrsg.); Ergebnisse - MÜNCHEN MARATHON. <http://www.muenchenmarathon.de/ergebnisse/>; 18.04.2015.
- 107 Russo, C.; Jin, Z.; Palmieri, V.; Homma, S.; Rundek, T.; Elkind, M. S. V.; Sacco, R.L.; Di Tullio, M. R.; Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension* 60 (2012) 362–368.
- 108 Ryden, L.; Grant, P.J.; Anker, S.D.; Berne, C.; Cosentino, F.; Danchin, N.; Deaton, C.; Escaned, J.; Hammes, H.-P.; Huikuri, H.; Marre, M.; Marx, N.; Mellbin, L.; Ostergren, J.; Patrono, C.; Seferovic, P.; Uva, M.S.; Taskinen, M.-R.; Tendera, M.; Tuomilehto, J.; Valensi, P.; Zamorano, J.L.; Achenbach, S.; Baumgartner, H.; Bax, J.J.; Bueno, H.; Dean, V.; Erol, C.; Fagard, R.; Ferrari, R.; Hasdai, D.; Hoes, A.W.; Kirchhof, P.; Knuuti, J.; Kolh, P.; Lancellotti, P.; Linhart, A.; Nihoyannopoulos, P.; Piepoli, M.F.; Ponikowski, P.; Sirnes, P.A.; Tamargo, J.L.; Torbicki, A.; Wijns, W.; Windecker, S.; Backer, G. de; Ezquerra, E.A.; Avogaro, A.; Badimon, L.; Baranova, E.; Betteridge, J.; Ceriello, A.; Funck-Brentano, C.; Gulba, D.C.; Kjekshus, J.K.; Lev, E.; Mueller, C.; Neyses, L.; Nilsson, P.M.; Perk, J.; Reiner, Z.; Sattar, N.; Schachinger, V.; Scheen, A.; Schirmer, H.; Stromberg, A.; Sudzhaeva, S.; Viigimaa, M.; Vlachopoulos, C.; Xuereb, R.G.; ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 34 (2013) 3035–3087.
- 109 Saba, P.S.; Roman, M.J.; Pini, R.; Spitzer, M.; Ganau, A.; Devereux, R.B.; Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993) 1873–1880.
- 110 Safar, M.E.; Lacolley, P.; Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293 (2007) H1–H7.
- 111 Scherr, J.; Braun, S.; Schuster, T.; Hartmann, C.; Möhlenkamp, S.; Wolfarth, B.; Pressler, A.; Halle, M.; 72-h kinetics of high-sensitive Troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sport Exer* 43 (2011) 1819–1827.
- 112 Schrader, J.; Gödecke, A.; Kelm, M.; Das Herz. In: "Physiologie", Klinke, Rainer; Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagel, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010, 6. vollst. überarb. Aufl., 133–171.
- 113 Seals, D.R.; Edward F. Adolph distinguished lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol* 117 (2014) 425–439.

Literaturverzeichnis

- 114 Shadwick, R.E.; Mechanical design in arteries. *J Exp Biol* 202 (1999) 3305–3313.
- 115 Siegel, A.J.; Stec, J.J.; Lipinska, I.; Van Cott, Elizabeth M.; Lewandrowski, K.B.; Ridker, P.M.; Tofler, G.H.; Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol* 88 (2001) 918–920.
- 116 Skinner, S.L.; Barin, E.; Gallery, E.D.; Beattie, J.; Avolio, A.; Kamen, P. (Hrsg.); A clinical guide: pulse wave analysis
- 117 Sugawara, J.; Hayashi, K.; Tanaka, H.; Distal shift of arterial pressure wave reflection sites with aging. *Hypertension* 56 (2010) 920–925.
- 118 Sutton-Tyrrell, K.; Najjar, S.S.; Boudreau, R.M.; Venkitachalam, L.; Kupelian, V.; Simonsick, E.M.; Havlik, R.; Lakatta, E.G.; Spurgeon, H.; Kritchevsky, S.; Pahor, M.; Bauer, D.; Newman, A.; Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 111 (2005) 3384–3390.
- 119 Tanaka, H.; Dinunno, F.A.; Monahan, K.D.; Clevenger, C.M.; DeSouza, C.A.; Seals, D.R.; Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102 (2000) 1270–1275.
- 120 Taylor, B.A.; Zaleski, A.L.; Capizzi, J.A.; Ballard, K.D.; Troyanos, C.; Baggish, A.L.; D'Hemecourt, P.A.; Dada, M.R.; Thompson, P.D.; Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners. *BMJ Open* 4 (2014) 1–6.
- 121 Thompson, P.D.; Bucher, 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.; 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 (2003) 3109–3116.
- 122 Thune, I.; Njølstad, I.; Løchen, M.-L.; Førde, O.H.; Physical activity improves the metabolic risk profiles in men and women. *Arch Intern Med* 158 (1998) 1633.
- 123 Vaccarino, V.; Holford, T.R.; Krumholz, H.M.; Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 130–138.
- 124 Vaitkevicius, P.V.; Fleg, J.L.; Engel, J.H.; O'Connor, F.C.; Wright, J.G.; Lakatta, L.E.; Yin, F.C.P.; Lakatta, E.G.; Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 88 (1993) 1456–1462.
- 125 van Bortel, L.M.; Duprez, D.; Starmans-Kool, M.J.; Safar, M.E.; Giannattasio, C.; Cockcroft, J.; Kaiser, D.R.; Thuillez, C.; Clinical applications of arterial stiffness, task force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 15 (2002) 445–452.
- 126 van de Laar, R. J.; Ferreira, I.; van Mechelen, W.; Prins, M.H.; Twisk, J.W.; Stehouwer, C.D.; Lifetime vigorous but not light-to-moderate habitual physical activity impacts favorably on carotid stiffness in young adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Hypertension* 55 (2009) 33–39.
- 127 Vlachopoulos, C.; Aznaouridis, K.; Stefanadis, C.; Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 55 (2010) 1318–1327.
- 128 Vlachopoulos, C.; Dima, I.; Aznaouridis, K.; Vasiliadou, C.; Ioakeimidis, N.; Aggeli, C.; Toutouza, M.; Stefanadis, C.; Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 112 (2005) 2193–2200.
- 129 Vlachopoulos, C.; Kardara, D.; Anastasakis, A.; Baou, K.; Terentes-Printzios, D.; Tousoulis, D.; Stefanadis, C.; Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *Am J Hypertens* 23 (2010) 974–979.

Literaturverzeichnis

- 130 Wagenseil, J.E.; Mecham, R.P.; Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J of Cardiovasc Trans Res* 5 (2012) 264–273.
- 131 Wallace, S.M.L.; Yasmin; McEniery, C.M.; Maki-Petaja, K.M.; Booth, A.D.; Cockcroft, J.R.; Wilkinson, I.B.; Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 50 (2007) 228–233.
- 132 Walsh, N.P.; Gleeson, M.; Shephard, R.J.; Gleeson, M.; Woods, J.A.; Bishop, N.C.; Fleshner, M.; Green, C.; Pedersen, B.K.; Hoffman-Goetz, L.; Rogers, C.J.; Northoff, H.; Abbasi, A.; Simon, P.; Position statement, Part one: Immune function and exercise. *Exercise immunology review* 17 (2011) 6–63.
- 133 Wang, K.-L.; Cheng, H.-M.; Sung, S.-H.; Chuang, S.-Y.; Li, C.-H.; Spurgeon, H.A.; Ting, C.-T.; Najjar, S.S.; Lakatta, E.G.; Yin, Frank C P; Chou, P.; Chen, C.-H.; Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension* 55 (2010) 799–805.
- 134 Weber, T.; Auer, J.; O'Rourke, M.F.; Kvas, E.; Lassnig, E.; Berent, R.; Eber, B.; Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 109 (2004) 184–189.
- 135 Wilkinson, I.B.; MacCallum, H.; Flint, L.; Cockcroft, J.R.; Newby, D.E.; Webb, D.J.; The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiology* 525 (2000) 263–270.
- 136 Wilkinson, I.B.; Prasad, K.; Hall, I.R.; Thomas, A.; MacCallum, H.; Webb, D.J.; Frenneaux, M.P.; Cockcroft, J.R.; Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 39 (2002) 1005–1011.
- 137 Wilson, M.; O'Hanlon, R.; Prasad, S.; Deighan, A.; MacMillan, P.; Oxborough, D.; Godfrey, R.; Smith, G.; Maceira, A.; Sharma, S.; George, K.; Whyte, G.; Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *J Appl Physiol* 110 (2011) 1622–1626.
- 138 Yasmin; Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 92 (1999) 595–600.
- 139 Yasmin; McEniery, C.M.; Wallace, S.; Mackenzie, I.S.; Cockcroft, J.R.; Wilkinson, I.B.; C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler thromb vasc biol* 24 (2004) 969–974.

Lebenslauf

06.02.2017

Name: Tasja Friedrichs

Geburtsort, -tag: München, 26.01.1991

Nationalität: deutsch

SCHUL- UND HOCHSCHULAUSBILDUNG

12/2016	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut
10/2012 - 12/2016	Technische Universität, München; Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: gut
10/2010 - 08/2012	Ludwig-Maximilians-Universität, München; Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: gut
10/2010 - 12/2016	Studium der Humanmedizin, München
09/2001 - 06/2010	Gymnasium Max-Josef-Stift, München, Abitur, Note 1,4

DISSERTATION

09/2013 - 05/2016	Dissertation am Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin bei Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle: „Einfluss eines langjährigen intensiven Ausdauertrainings auf die arterielle Gefäßsteifigkeit von Marathon- und Ultramarathonläufern“
-------------------	--

PRAKTISCHES JAHR

	Ausbildungskonzept Allgemeinmedizin, Dillingen
06/2016 - 10/2016	<i>Chirurgie</i> – Kreisklinik St. Elisabeth, Dillingen
03/2016 - 06/2016	<i>Allgemeinmedizin</i> – Praxis Dr. Baamann/Dr. Braun, Dillingen
11/2015 - 03/2016	<i>Innere Medizin</i> – Kreisklinik St. Elisabeth, Dillingen

Lebenslauf

FAMULATUREN

08/2014	<i>Orthopädie</i> , Facharztpraxis für Orthopädie, Kinderorthopädie und Sportmedizin, Dr. Gaulrapp, München
03/2014	<i>Gynäkologie</i> , Sanglah Hospital, Denpasar, Bali, Indonesien
09/2013	<i>Allgemeinmedizin</i> , Allgemeinarztpraxis Josefsburg, Dres. med. Zirpel, Wefelscheid, Weidenhöfer und Schlenger, München
03/2013	<i>Anästhesie</i> , Klinikum rechts der Isar, München

BERUFLICHE ERFAHRUNG und ZUSATZ-QUALIFIKATIONEN

05/2015	studentische Hilfskraft, OSCE Gynäkologie, Technische Universität, Klinikum rechts der Isar, München
11/2014, 05/2015	studentische Hilfskraft, Seminarvorlesung Allgemeinmedizin, Technische Universität, Klinikum rechts der Isar, München
2013	studentische Assistenz im ambulanten Aufwachraum des IsarAOP, München
2012	Teilnahme am Sonographie-Tutorium und Anästhesie-Simulator-Training, Klinikum rechts der Isar, München
2008 - 2016	Nachhilfe in den Fächern Latein, Mathematik, Physik, 6.-12. Klasse

PRAKTIKA

2009	Tiermedizin, Pferdeklunik München-Riem, München, einwöchig
2009	Journalismus, Hubert-Burda-Media, München, zweiwöchig
2008	International Delegation Unit, Siemens AG, Camberley, UK, dreiwöchig

SPRACHEN, HOBBIES UND INTERESSEN

Deutsch – Muttersprache

Englisch – fließend

Reitsport, Wassersport (Wellenreiten, stand up paddling), Reisen

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle, Inhaber des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München, für die Erlaubnis, meine Dissertationsarbeit an seinem Institut zu erstellen, sowie für die Überlassung dieses überaus interessanten Themas.

Ganz besonders danke ich meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Axel Pressler für seine Unterstützung und aktive Mithilfe bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie, ebenso für seine hervorragende Betreuung und ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft während des Verfassens der Arbeit.

Danken möchte ich auch den Kollegen des Instituts, unter anderem Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Scherr für die gute Zusammenarbeit und die Überlassung der Daten aus der Enzy-MagIC-Studie und Frau Dr. med. Christiane Suchy für ihre Unterstützung. Ebenso geht mein Dank an die Mitarbeiter des Lehrstuhls für die angenehme Arbeitsatmosphäre und stetige Hilfsbereitschaft auch bei technischen Problemen, sowie an Sophia Dallinger für die hervorragende Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gehört den Studienteilnehmern für Ihre Zeit, Geduld und Kooperation.

Außerdem danke ich meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums und meiner gesamten Familie sowie meinem Freund für die Unterstützung und Geduld während meiner Arbeit an dieser Dissertation. Vor allem bei meiner Schwester bedanke ich mich für ihre wertvollen Tipps beim Verfassen der Doktorarbeit.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass es sich bei der von mir eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel „Einfluss eines langjährigen intensiven Ausdauertrainings auf die arterielle Gefäßsteifigkeit von Marathon- und Ultramarathonläufern“ um eine von mir selbstständig verfasste Arbeit handelt. Jegliche Recherchen und schriftliche Ausführungen erfolgten durch mich. Die Graphiken und Tabellen wurden eigenständig, ggf. in Anlehnung an die jeweils angegebenen Quellen, erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe meines Betreuers Priv.-Doz. Dr. med. Axel Pressler.

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich sämtliche in der oben genannten Arbeit verwendeten fremden Quellen als solche kenntlich gemacht habe.

München, den 06.02.2017

Tasja Friedrichs