

**Klinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der
Technischen Universität München des Klinikum rechts der Isar**

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

***Auswirkung extremer Ausdauerbelastung
auf die retinale Mikrozirkulation***

Mariana Petrova Dimitrova

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

Doktors der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

- 1 Univ. - Prof. Dr. M. Halle**
- 2 Priv.-Doz. Dr. B. M. Wolfarth**

**Die Dissertation wurde am 23.07.2013 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 29.01.2014 angenommen.**

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	4
Abstract	5
Publikation Dezember 2011.....	6
Einleitung.....	8
1. Marathonlauf – wie schädlich ist Langstreckenlaufen?	8
2. Die retinale Mikrozirkulation	10
2.1 Bedeutung der retinalen Mikrozirkulation als kardiovaskulärer Risikomarker	10
2.2 Retinale Gefäßdurchmesser und körperliche Aktivität	12
3. Die Makrozirkulation.....	14
3.1 Bedeutung der Pulswellenanalyse.....	14
3.2 Pulswellenanalyse und körperliche Aktivität	14
4. Die Inflammation	15
4.1 Bedeutung der Inflammationsmarker bei den kardiovaskulären Erkrankungen.....	15
4.2 Inflammationsmarker nach körperlicher Aktivität	17
5. Studienziel und Fragestellung	19
Methodik.....	20
6. Studiendesign	20
6.1 Probanden und Visiten	21
7. Retinale Gefäßanalyse.....	23

8. Anthropometrie.....	25
9. Inflammationsmarker (hs CRP, IL-6, MPO)	25
10. Statistik.....	26
Ergebnisse	27
11. Baseline, Marathon, Follow-up	27
11.1 Die Studienpopulation.....	27
11.2 Marathonlaufen und retinale Mikrozirkulation – CRAE, CRVE und AVR zu Baseline, nach Marathon und Follow-up	28
11.3 Gefäßdurchmesser und anthropometrische Parameter – Visite 1, 2, 3 .	31
11.3.1 Korrelationen.....	31
11.4 Gefäßdurchmesser und Blutdruck (zentral und peripher) – Visite 1,2,3	31
11.4.1 Korrelationen.....	31
11.4.2 Subgruppenanalyse	36
11.5 Gefäßdurchmesser und Pulswellenanalyse – Visite 1, 2, 3.....	41
11.5.1 Korrelationen.....	41
11.6 Gefäßdurchmesser und Inflammation – Visite 1 ,2 ,3.....	45
11.6.1 Korrelationen.....	45
11.7 Gefäßdurchmesser und Marathonzeiten – Visite 1,2,3	48
11.7.1 Korrelationen.....	48
12. Zusammenfassung	51
13. Diskussion	53
14. Limitationen	56
15. Ausblick	58

LITERATURVERZEICHNIS.....	59
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	67
Danksagung	69

Kurzfassung

Hintergrund: Die Auswirkung körperlicher Extrembelastungen auf kardiovaskuläre und systemisch-inflammatorische Veränderungen ist immer noch unzureichend untersucht. Ziel dieser Studie ist es, diesen Effekt auf mikrovaskulärer Ebene durch die Analyse der Gefäßreaktion am Augenhintergrund zu prüfen.

Methoden und Ergebnisse: Von 109 männlichen Studienteilnehmern bei der Eingangsuntersuchung (V1) beendeten 88 Läufer den Münchner Marathon erfolgreich. Die retinale Mikrozirkulation beruhte auf der statischen Gefäßanalyse mittels Funduskamera und semi-automatischer Software. Die Pulswellenanalyse (PWA) wurde mit Hilfe eines Sphygmographen (SphygmoCor Px) aufgezeichnet. Die Inflammationsmarker wurden aus Blutproben mit einem ELISA bestimmt.

Zur V1 war die arterio-venöse Ratio (AVR) bei den Sportlern ($0,90 \pm 0,07$). Erst am Tag nach dem Marathon ergab sich eine signifikante Erhöhung der AVR auf $0,93 \pm 0,07$, p V1-V3 $< 0,001$. Einen Tag nach dem Marathonlaufen zeigte das Arterienäquivalent (CRAE) signifikant erhöhte Durchmesser (p V1-V3 = $0,013$). Das Venenäquivalent (CRVE) dagegen zeigte eine reaktive Konstriktion, was zu dem signifikanten Anstieg der AVR (p V2-V3 $< 0,001$) zu Visite 3 (V3) führte. Zu Visite 1 (V1) korrelierte die arterio-venöse Ratio signifikant mit den Faktoren peripherer diastolischer Blutdruck ($p = 0,035$), zentraler Blutdruck ($p = 0,041$), Augmentationsindex ($p = 0,013$). Den stärksten Einfluss auf die Augenparameter hatten bei der Visite 2 (V2) die Marathonzeit und der zentrale Blutdruck, bei der V3 die Marathonzeit und der diastolische Blutdruck.

Fazit: Bei Läufern in gutem Fitnesszustand zeigte sich bei der Eingangsuntersuchung eine günstigere Konstellation der retinalen Mikrozirkulation für AVR, CRAE, CRVE. Die Untersuchung der Anpassung der Mikrozirkulation auf eine extreme Akutbelastung (Marathonlaufen) zeigte eine starke Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser von der Marathonzeit und von dem Blutdruck (zentral und peripher).

Schlagwörter: retinale Mikrozirkulation, Extrembelastung, Fitnesszustand

Abstract

Background: The effect of extreme physical strain on cardiovascular and systemic inflammatory changes still has not been studied sufficiently. The aim of this study is to investigate this effect on a microvascular level by analysing the vascular reaction on the ocular fundus.

Methods and results: 88 runners of the 109 male participants of the study, who underwent the initial examination (V1), completed the Munich Marathon successfully. Their retinal microcirculation was based on the static vascular analysis using a fundus camera and semiautomatic software. The pulse wave analysis (PWA) was recorded by means of a sphygmograph (SphygmoCorPx). The inflammation markers were determined by an ELISA from blood samples.

At V1 the arteriovenous ratio (AVR) of the athletes was (0.90 ± 0.07). Only on the day after the marathon was there a significant increase of the AVR to 0.93 ± 0.07 , $p \text{ V1-V3} < 0.001$. One day after the marathon race the artery equivalent (CRAE) diameter was significantly greater ($p \text{ V1-V3} = 0.013$). The venous equivalent (CRVE), however, showed a reactive constriction, which resulted in the significant increase in the AVR ($p \text{ V2-V3} < 0.001$) at round 3 (V3). At round 1 (V1) the arteriovenous ratio significantly correlated with the factors of the peripheral diastolic blood pressure ($p=0.035$), the central blood pressure ($p=0.041$) and the augmentation index ($p=0.013$). At round 2 (V2) the time of the marathon and the central blood pressure had the strongest influence on the eye parameters, at V3 it was the time of the marathon and the diastolic blood pressure.

Conclusion: Runners in good state of fitness showed a more favourable constellation of their retinal microcirculation for AVR, CRAE and CRVE at the initial examination. The study of the adaptation of the microcirculation to extreme acute strain (marathon running) showed a strong dependency of the vascular diameters on the time of the marathon and the blood pressure (central and peripheral).

Keywords: retinal microcirculation, extreme strain, state of fitness

Publikation Dezember 2011

„Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation “

atherosclerosis

EAS Member

Articles & Issues ▾ Collections ▾ For Authors ▾ Journal Info ▾ Subscribe Society Information ▾ More Periodic

Search for in All Fields [Advanced Search](#)

[« Previous](#) Atherosclerosis [Next »](#)
Volume 219, Issue 2, Pages 864-868, December 2011

Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation

[A. Pressler](#) [H. Hanssen](#) [M. Dimitrova](#) [M. Krumm](#) [M. Halle](#) [J. Scherr](#)

Received 28 June 2011; received in revised form 29 August 2011; accepted 31 August 2011. published online 26 September 2011.

[Abstract](#) [Full Text](#) [PDF](#) [Images](#) [References](#)

Abstract

Objective

Previous studies indicate an association between marathon running and premature atherosclerosis. Retinal vessel diameter alterations, in particular narrower arterioles and wider venules, reflect early stages of atherosclerosis, but the influence of marathon on the retinal microcirculation is unknown.

Methods

Retinal vessel diameters were measured in 85 male runners (age 31–60 years; previous marathons 0–56) and in 45 age-matched healthy controls using a static vessel analyzer. In runners, diameters were also measured immediately and 24 h after a marathon. Cardiovascular risk profiles, clinical chemistry and, in a subgroup of 46 runners, peripheral arterial wave reflections were also assessed.

Results

Runners had larger arterioles (median 196 μm (IQR 25) vs. 190(25); $p = 0.068$) and smaller venules (222(25) vs. 224(18); $p = 0.063$) than controls, resulting in a significantly increased arteriolar-to-venular ratio (AVR; 0.89(0.08) vs. 0.85(0.07); $p < 0.001$). In runners, retinal vessel diameters were not associated with body mass index, blood pressure, smoking, lipids or training history, and no differences were observed between the lowest (0.71–0.84) and highest (0.95–1.06) AVR quintiles. The marathon run induced a significant increase of AVR (0.91 (0.09); $p = 0.007$) due to larger arteriolar than venular dilatations, correlating weakly to race duration ($r = 0.32$; $p = 0.003$) and to a lower increase in leucocytes ($r = -0.35$; $p = 0.001$). Vessel diameters normalized 24 h after the race. Augmentation index and pulse pressure decreased significantly after the race, but no associations with retinal vessel diameters were observed.

Conclusion

Marathon running is not associated with an impairment of the retinal microcirculation. These findings contrast previous reports on atherosclerotic alterations of peripheral vessels.

Keywords: [Retinal microcirculation](#), [Arteriolar-to-venular ratio](#), [Marathon](#)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIX	Augmentationsindex
AP	Augmentationsdruck
AVR	Arterio - Venöse Ratio
BMI	Body Mass Index
BU	Bauchumfang
CRAE	Central Retinal Artery Equivalent
CRVE	Central Retinal Venular Equivalent
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HDL	High Density Lipoprotein
hsCRP	high sensitive Capsel Reactive Protein
IL – 6	Interleukin – 6
IL – 10	Interleukin – 10
MPO	Myeloperoxidase
PP	Pulsdruck
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RPE	retinales Pigmentepithel
TNF –α	Tumornekrosefaktor –alpha
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
zBD	zentraler Blutdruck
Δ	Differenz

Einleitung

1. Marathonlauf – wie schädlich ist Langstreckenlaufen?

Die Geschichte des Marathons basiert auf dem historischen Mythos eines Läufers, der der Legende zufolge sich nach dem Sieg der Athener in der Schlacht von Marathon auf den 40 Kilometer langen Weg nach Athen gemacht habe und dort nach der Verkündung der Siegbotschaft tot zusammengebrochen sei.

Die ersten Langstreckenläufe datieren aus dem 18. Jahrhundert. Als Teil der olympischen Laufdisziplinen in der Leichtathletik fand vor 114 Jahren der erste organisierte Laufmarathon statt. Es ist eine steigende Tendenz sowohl bei der Teilnehmerzahl nationaler und internationaler Marathonläufer, als auch bei der Anzahl Marathonveranstaltungen zu verzeichnen. Im Jahr 2007 haben 180 Marathonläufe in Deutschland stattgefunden.

Ein Marathonlauf ist eine extreme Körperbelastung, die Anstieg kardialer Marker (Neilan, T., et al., 2006) und Entzündungsreaktion (Robson-Ansley, P.J., Blannin, A., et al., 2007) hervorruft. Das kann zu myokardialen und zu endothelialen Schäden führen mit befürchteten Komplikationen wie ein akutes Koronarsyndrom oder eine Plaqueruptur. In seltenen Fällen kann es zu belastungsassoziierten Todesfällen kommen, die meistens eine vorbestehende Arteriosklerose als Ursache haben. Die Arteriosklerose ist eine Erkrankung der Arterien, der histologische Veränderungen zugrunde liegen, wie Veränderungen der mesenchymalen Zellen der inneren Gefäßwand (Intima) und der inneren Schichten der mittleren Gefäßwand (Media). Andererseits kann regelmässiges aerobes Ausdauertraining antiinflammatorisch wirken und das kardiovaskuläre Risiko reduzieren (Oberbach, A., Tonjes, A., et al., 2006).

Regelmässiges moderates Laufen verbessert die diastolische Funktion des linken Ventrikels. Gleichzeitig bewirkt regelmäßiges Ausdauertraining eine Ökonomisierung der Herzarbeit mit Absinken des Ruhepulses. Neben der

positiven Wirkung auf die kardiovaskulären Risikofaktoren werden auch die inflammatorischen Marker CRP (Lakka, T.A., Lakka, H.M., et al., 2005), IL-6 (Esposito, K., Pontillo, A., et al., 2003), TNF- α (Nicklas, B.J., You, T., et al., 2005) reduziert.

Der Einfluss körperlicher Extrembelastungen auf das periphere Gefäßsystem ist derzeit unzureichend untersucht. Es ist zu klären wie sich der Laufsport auf die Arteriosklerose auswirkt, ob sich z.B. diese Erkrankung durch Marathonlaufen positiv oder negativ beeinflussen lässt.

Einen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko geben Parameter wie die arterio-venöse Ratio (AVR) der retinalen Mikrozirkulation und der Augmentationsindex, welcher mittels Pulswellenanalyse der grossen Gefäße gemessen wird. Die AVR ist die Grundlage der statischen Gefäßanalyse. Sie lässt sich aus dem Quotienten des arteriellen Gesamtgefäßdurchmessers und des venösen Gesamtgefäßdurchmessers berechnen (Parr, J.C., et al., 1974b; Hubbard, L.D., et al., 1999). Ein kleiner AVR-Wert kommt bei relativ engen arteriellen Gefäßen im Vergleich zu den venösen Gefäßen vor und deutet auf erhöhtes mikro-vaskuläres Risiko. Der Augmentationsindex (AIX) ist ein der gebräuchlichsten Parameter zur Einschätzung der arteriellen, aortalen Gefäßsteifigkeit. Er ist definiert als die Druckdifferenz zweier Pulswellen, der ersten induziert durch die Herzsystole und der zweiten verursacht durch die Reflexion der ersten Pulswelle, geteilt durch den Pulsdruck. Aktuelle Studien (O'Rourke, M.F., Nichols, W.W. et al., 2006) deuten auf einen Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und den kardiovaskulären Ereignissen. Zusammenfassend lässt sich vereinfacht sagen, dass ein hoher AIX und eine niedrige AVR mit einem erhöhten kardiovaskuläre Risiko vergesellschaftet sind.

2. Die retinale Mikrozirkulation

„Changes to the retinal vessels give a good idea of what is going on in the rest of the body, particularly the heart.“ Dr. Bamini Gopinath¹

2.1 Bedeutung der retinalen Mikrozirkulation als kardiovaskulärer Risikomarker

In der Medizin versteht man unter Mikrozirkulation die Durchblutung und den Austausch von Stoffwechselprodukten in den Mikrogefäßen (kleiner als 100 µm) – Kapillaren, Arteriolen, Venolen. Die kleinsten Gefäße leiten das mit Sauerstoff und Nährstoffen angereicherte Blut zu jeder Körperzelle und transportieren Abfallprodukte ab. Die Gefäßinnenwände können durch Vorerkrankungen und ungesunden Lebensstil (Bluthochdruck, Diabetes, hohe Cholesterinwerte, Rauchen, Bewegungsmangel und Stress) angegriffen werden. Das führt zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques, die den Blutfluss behindern. Das Blut kann die Mikrogefäße nicht mehr ungehindert passieren. So entstehen, ähnlich wie in den grossen Gefäßen vom elastischen Typ, Störungen der Mikrozirkulation und infolgedessen eine Unterversorgung der Körperzellen. Dies kann sogar den Zelltod (Nekrose) herbeiführen.

Die Augennetzhaut ist ein einzigartiger Spiegel der feinsten Blutgefäße des Körpers. Funktionsstörungen der Mikrogefäße gehen häufig Gefäßerkrankungen weit voraus. Die retinale Mikrozirkulation ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung systemischer Krankheiten. Für den Zustand und die Funktion der retinalen Mikrozirkulation sind der Blutfluss, aber auch die Strömungsverhältnisse in Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen von Bedeutung (erweiterte oder verengte Gefäße, hoher oder kleiner Perfusionsdruck). Engere Arterien deuten auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse hin – je enger die Gefäße, desto höher die Gefahr. Studien bestätigen, dass Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation eine Erhöhung des Blutdrucks vorhersagen können (Wong, T.Y., 2004; Ikram, M.K., 2006). Die arterielle Hypertonie – ein traditioneller Risikofaktor für Herzinfarkt – führt zu

¹ Quelle: HealthDay. http://www.health24.com/news/Eye_vision/1-909,62537.asp. Stand: 08.09.2012;

funktionellen und strukturellen Veränderungen im Gefäßsystem. Diese reduzieren die Lebenserwartung und führen zu großen Einschränkungen in der Lebensqualität. Stark betroffen sind die kleinen Gefäße mit einem Durchmesser $< 100 \mu\text{m}$. Die Funktionsstörungen werden hier durch die Endothelzellen vermittelt (kleiden die Kapillaren innen aus). Durch vasokonstriktiv wirkende endotheliale Faktoren steigt der Gefäßtonus und das führt zu einer paradoxen Vasokonstriktion, einer endothelialen Dysfunktion. Die arterielle Hypertonie beschleunigt die Progression der diabetischen Retinopathie und der glaukomatösen Veränderungen. Sie hat großen Einfluss bei der Entstehung von arteriellen und venösen Thrombosen am Auge. Die mikrovaskulären Veränderungen der Retina sind mit der Form der Hypertonie verbunden. Die wichtigste Bedeutung hat aber die positive Korrelation zwischen den Veränderungen der retinalen Mikrogefäße und den Veränderungen der Hirngefäße, der Aorta, der Koronararterien und der Niere (Erb, C., Weisser, B., 2004). Dank der Ähnlichkeit der retinalen und zerebralen Gefäße in anatomischer und physiologischer Sicht, können arteriosklerotische Frühveränderungen der zerebralen Strombahn beurteilt werden (Michelson, G. et al, 2005). Populationsbasierte Studien zeigen die Beziehung zwischen erhöhtem Blutdruck und verengten Arteriolen der Retina (Sharrett, A.R., 1999; Wong, T.Y., 2003; Leung, H., 2003). Aus ähnlichen Studien ist der Zusammenhang zwischen mikrovaskulären Abweichungen und koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Karotisstenosen bekannt (Wong, T.Y., 2001, 2002). Bei Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselerkrankungen und systemischen Entzündungen sind vergrößerte Venendurchmesser und dementsprechend niedrige AVR-Werte festzustellen. So zeigte die Rotterdam-Studie (Ikram, M.K., et al., 2004) den signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten Leukozytenwerten, geringeren HDL-Werten, höherem Gesamtcholesterin und größeren venulären Retinalgefäßdurchmessern. Eine positive Korrelation besteht zwischen venulären Äquivalenten und Übergewicht (Wang, J.J., et al., 2006). Intensives Ausdauertraining dagegen beeinflusst positiv die AVR und senkt somit das Herzrisiko (Hanssen, H. et al., 2008).

2.2 Retinale Gefäßdurchmesser und körperliche Aktivität

„When you look at the retina, it's an indicator of what is going on in your body.“ Dr. Audina Berrocal ²

Beim Blick durch die Pupille des Auges sieht man durch die farblose, transparente Neuroretina hindurch auf das dunkel gefärbte retinale Pigmentepithel (RPE) und auf die darunterliegende, mehr oder weniger dunkel pigmentierte Aderhaut. Diese hintere Innenwand des Augapfels nennt man Augenhintergrund, Fundus oculi (Abbildung 1). Etwa 15° nasal von der optischen Achse liegt die Austrittsstelle des Sehnervs, die Papilla nervi optici. Sie unterscheidet sich durch ihre rosa bis hellrote Farbe vom Braunorange des Fundus. Der Durchmesser der Papille beträgt durchschnittlich etwa 1,5 mm und sie ist individuell geformt, meist rund oder oval.

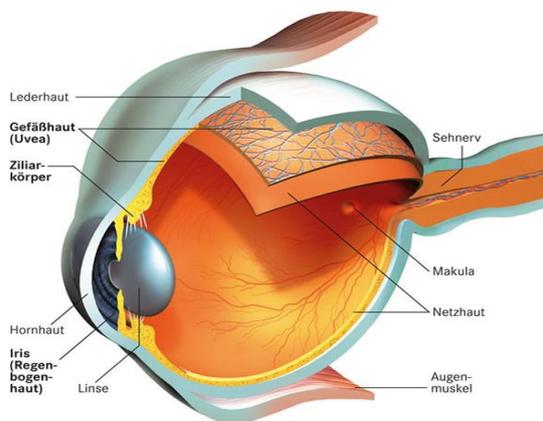


Abbildung 1: Anatomie des Auges³

Mit dem N. opticus ziehen auch die Gefäße in die Augenhöhle. Von der Papille ausgehend sind die Arteriola und Venola centralis retinae zu erkennen. Die sind in ein oberes und unteres „Buschel“ unterteilt und verzweigen sich noch in einen nasalen und einen schläfenseitigen Ast. Bei einer Aufnahme des Augenhintergrundes sind die Arteriolen anhand ihrer helleren Farbe und des zentralen Reflexstreifens von den Venolen zu unterscheiden. Das Verhältnis der Durchmesser beträgt 2:3.

² Quelle: HealthDay. http://www.health24.com/news/Eye_vision/1-909,62537.asp. Stand: 08.09.2012;

³ Internet Quelle: www.apotheken-umschau.de; 29.08.2005, aktualisiert am 02.12.2010
Bildnachweis: W&B/ Jörg Neisel, W&B/ Szczesny (17);

Anhand des Augenhintergrundes sind mikrovaskuläre Veränderungen, wie Folgen des Bluthochdrucks (Hubbard, L.D., Brothers, R.J., et al., 1999), des Diabetes mellitus, der Hyperlipidämie und des Rauchens zu identifizieren. Durch Untersuchung der feinen retinalen Gefäße ist es möglich zu erkennen, ob ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht (Wang, J.J., Liew, G., et al., 2007). Anzeichen dafür sind Gefäßverengungen und Mikroemboli der Netzhautgefäße (Klein, R., Klein, B.E., et al., 1999).

Viele epidemiologische Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen von regelmäßiger körperlicher Belastung auf das kardiovaskuläre System. Bisher gibt es nur Ergebnisse zur moderaten körperlichen Aktivität auf die retinalen Gefäßdurchmesser. Eine etwas intensivere körperliche Belastung während Sport und Arbeit ist mit einer schmalen CRVE verbunden (Tikellis, G., et al., 2010). Die Arteriolen werden beim regelmäßigen Training dagegen weiter (Hanssen, H. et al., 2011). Personen mit diesem Trainingshintergrund sind weniger durch Bluthochdruck und Diabetes gefährdet. Die retinalen Arteriolen sind bei Bluthochdruck sichtbar verengt, die Arteriosklerose führt zu sichtbaren Plaquepartikeln (Wong, T.Y., Knudtson, M.D., et al., 2004). Bei Personen, die einen niedrigeren Level an körperlicher Aktivität aufweisen und die mehr als 2 Stunden am Tag fernsehen, zeigt sich ein erhöhtes Centrales Retinales Venöses Äquivalent (Anuradha, S., et al., 2010). Das regelmäßige Ausdauertraining und die körperliche Fitness beeinflusst positiv die retinale AVR (Hanssen, H. et al., 2011).

Es gibt noch keine Studien, die über den Effekt einer Extrembelastung (Marathonlauf) auf die retinalen Gefäßdurchmesser berichten. In unserer Studie wollten wir analysieren, ob diese Extrembelastung eine positive oder negative Wirkung auf die retinale Mikrozirkulation bei Sportlern (Athleten) hat. Wir stellten die Hypothese auf, dass das Marathonlaufen zu einer Verbesserung der retinalen Mikrozirkulation und somit zu einer Erhöhung der AVR, CRAE und zu einer Minimierung des CRVE führt.

3. Die Makrozirkulation

Die Makrozirkulation im Unterschied zu der Mikrozirkulation betrifft die großen aortalen Blutgefäße vom elastischen Typ. Die Daten der Pulswellenanalyse wurden in dieser Studie im Rahmen einer begleitenden Diplomarbeit erhoben. An dieser Stelle wird in Kürze der Hintergrund der arteriellen Gefäßsteifigkeit dargestellt, um im Ergebnisteil die Parameter der retinalen Mikrozirkulation mit den Daten der Gefäßsteifigkeitsmessung korrelieren zu können.

3.1 Bedeutung der Pulswellenanalyse

Mit zunehmendem Alter und mit dem Grad der Arteriosklerose kommt es zu einer Abnahme der Gefäßelastizität. Dank einer nicht-invasiven Methode (Spyhgmograph®) können über die Pulswellenanalyse spezifische Aussagen über die Gefäßeigenschaften getroffen werden. Diese gut reproduzierbare Methode gewinnt heutzutage in klinischen Studien an Bedeutung. Die gebräuchlichsten Parameter zur Einschätzung der arteriellen Gefäßsteifigkeit sind die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Augmentationsindex (AIX). Die Untersuchung dieser Parameter gibt der kardiovaskulären Präventivmedizin sehr früh die Möglichkeit, pathologische Veränderungen am arteriellen herznahen Gefäßsystem zu entdecken. AIX und PWV sind heute unbestritten unabhängige Risikofaktoren der Arteriosklerose. Der Augmentationsindex ist definiert als die Druckdifferenz zweier Pulswellen, der ersten, induziert durch die Herzsysteme, und der zweiten, verursacht durch die Reflexion der ersten Pulswelle, geteilt durch den Pulsdruck. Dieser Parameter wird vom peripheren Widerstand beeinflusst. Ein Einstieg des peripheren Widerstandes begleitet die endotheliale Dysfunktion (Frühstadium der Arteriosklerose). Somit eignet sich der AIX zur Früherkennung der endothelialen bzw. vaskulären Dysfunktion.

3.2 Pulswellenanalyse und körperliche Aktivität

Regelmäßiger Ausdauersport gilt als Schutzfaktor bezüglich des Risikos, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden. Diese Trainingsform hat einen

positiven Einfluss auf das Körpergewicht, den Cholesterinspiegel und den Blutdruck. Regelmäßige sportliche Aktivität induziert eine Verlangsamung der Pulswellengeschwindigkeit (Otsuki, T., Maeda, S., et al., 2007). So wird die arterielle Dehnbarkeit (Compliance) verbessert. Zusätzlich kann moderates Training die arterielle Versteifung, die im Alter zu erwarten ist, minimieren. Es konnte gezeigt werden, dass Personen, die Ausdauersport betreiben, im Vergleich zu körperlich inaktiven Personen gleichen Alters und Blutdrucks eine geringere arterielle Steife aufweisen (Vaitkevicius, P.V., Fleg, J.L., Engel, J.H., et al., 1993).

4. Die Inflammation

„Entzündung (Inflammation) ist die allgemeine Bezeichnung für eine lokale Ansammlung von Flüssigkeit, Plasmaproteinen und weißen Blutzellen, die durch Verletzungen, Infektionen oder eine lokale Immunreaktion verursacht wird.“ Charles Alderson Janeway, Jr. ⁴

4.1 Bedeutung der Inflammationsmarker bei den kardiovaskulären Erkrankungen

Die Arteriosklerose liegt einer kardiovaskulären Erkrankung zugrunde. Sie ist chronisch-entzündlicher Natur und schädigt die Arteriengefäßinnenhaut. Zirkulierende Abwehrzellen heften sich an die Gefäßwände. Es kommt zu einer Gefäßentzündung. Das hs-CRP und inflammatorische Zytokine wie der TNF- α (Tumor Necrosis Factor) werden in dem entzündlichen Prozess aktiviert und können als biochemische Marker dieser Entzündung herangezogen werden.

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein. Es besteht aus fünf identischen, nicht glykosylierten Untereinheiten. CRP wird in der Leber nach Stimulation durch Interleukin-6 schnell gebildet. Das erhöhte CRP ist ein Indikator für ein steigendes kardiovaskuläres Risiko. Die erhöhten Werte sind bei gesunden Männern und Frauen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für künftige kardiale Ereignisse assoziiert (Auer, J., et al., 2004). Dieses Protein liefert wichtige Informationen über die kurz- und langfristige Prognose von Patienten mit instabiler Angina pectoris (Auer, J., et al., 2004).

⁴ Janeway, C.A., et al. (2002). Immunologie (5. Auflage). Spektrum: Heidelberg, Berlin;

Neuere Forschungen zeigen, dass eine erhöhte Konzentration des hs-CRP eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Arteriosklerose spielt. Je höher das CRP ist, desto höher das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. Das Protein ist nicht nur ein Risikomarker für Herzinfarkt, sondern auch für Schlaganfall, pAVK und allgemein gefäßbedingte Todesfälle (Pearson, T.A., Mensah, G.A., et al., 2003).

Die Entzündungsreaktionen im Organismus werden von Zytokinen reguliert. **Interleukin 6 (IL-6)** gehört zu dieser Familie. Es hat auch eine Schlüsselrolle in der unspezifischen, angeborenen Immunantwort. In der Entzündungskaskade ist es dem Tumornekrosefaktor-alpha untergeordnet. IL-6 entfaltet vielfältige Aktivitäten. Es ist Differenzierungsfaktor bei B- und T-Zellen, regt die Differenzierung von hämopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark an, führt zusammen mit TNF- α zur Erhöhung der Körpertemperatur, bewirkt die Synthese von CRP in der Leber und setzt Cortisol frei. Die Interleukinwerte sind bei allen Entzündungsreaktionen erhöht. Viele prospektive epidemiologische Studien bestätigen, dass ein erhöhter IL-6-Serumspiegel mit einem größeren Risiko für Gefäßerkrankungen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, verbunden ist. IL-6 wird bei körperlicher Aktivität aus dem quergestreiften Muskel freigesetzt und beeinflusst indirekt den Energiehaushalt während Belastung (Pedersen, B.K., Steensberg, A., Schjerling, P., 2001b).

Ein verlässlicher Indikator für die Entzündungsprozesse ist das Enzym **Myeloperoxidase (MPO)**. Gebildet wird dieses Protein in neutrophilen Granulozyten. Laut Studien wird MPO mit dem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt in Verbindung gebracht. MPO und IL-6 können zusammen eine Ruptur der Plaque und eine folgende Thrombose der Herzkranzgefäße verursachen (Fogoros, R.N., 2003). MPO ist bei der Umwandlung von Chlorid und Wasserstoffperoxid zu Hypochlorid beteiligt und wird während der entzündlichen Prozesse ausgeschieden. Der oxidative Stress und die Entzündung sind andererseits wichtige Faktoren in der Pathogenese und Entwicklung der KHK und des akuten Koronarsyndroms (ACS). Das Enzym beschleunigt die Lipidperoxidation an entzündeten Stellen (Holvoet, P., 1999). Durch MPO wird die NO Bioverfügbarkeit minimiert, d.h. seine gefäßerweiternde und entzündungs-

hemmende Wirkung. MPO greift HDL an. Das kardioprotektive Protein wird umgewandelt und somit inaktiviert (Shao, B., et al., 2006). Die Daten vieler Studien deuten darauf hin, dass MPO ein Marker für Instabilität des Plaques ist – im Gegensatz zu CPR, das ein Marker für die Krankheitsaktivität, für Gefäßentzündungen und für langfristiges Risiko ist (Zhou, T., et al., 2006).

4.2 Inflammationsmarker nach körperlicher Aktivität

„Körperliche Aktivität – synonym werden auch die Begriffe Muskelarbeit, körperliche Betätigung, und Bewegung verwendet – bezeichnet ganz allgemein Körperbewegung durch Muskelkontraktionen, die zu einem Energieverbrauch zusätzlich zum Grundumsatz führt“ (Halle, M., et al., 2008).

Dieser Begriff ist sehr vielfältig. Alle körperlichen Bewegungen, die zu Energieverbrauch führen, können grundsätzlich als körperliche Aktivität bezeichnet werden. Je nach Energieumsatz sind leichte [d. h. < 3 MET (metabolic equivalent of task)], moderate (ca. 3 – 6 MET) und schwere körperliche Aktivität (d. h. > 6 MET) zu unterscheiden. Aufgrund der großen Vielfalt ist körperliche Aktivität schwer zu beurteilen. Zahlreiche Studien belegen ihren Einfluss auf das kardiovaskuläre System und auf die Inflammationsmarker. Körperlich aktive Menschen haben niedrigere Werte für C-reaktives Protein. Die regelmäßige körperliche Aktivität hat positive Wirkung bei Behandlung chronischer Erkrankungen: Herzkreislauferkrankungen, Diabetes Typ 2, Darmkrebs, Brustkrebs, wenn sie jeweils in Verbindung mit „low-grade-inflammation“ stehen (Mathur, N., Pedersen, B.K., 2008; Thomas, N.E., Williams, D.R., 2008). Charakteristisch für die „low-grade-inflammation“ sind die erhöhten Zytokin- und CRP-Werte. Durch die körperliche Aktivität wird die Insulinresistenz vermindert und die arteriosklerotischen Degenerationsprozesse werden verlangsamt (Sommer, F., Graf, C., 2002). Bei exzentrischen Bewegungsformen werden die Zytokine IL-6 und IL-1 ausgeschüttet (Baum, M., Liesen, H., 1997). Es ist auch eine Erhöhung der Plasmakonzentration von den Zytokinen TNF- α , IL-6 und IL-10 zu beobachten (Nieman, D.C., 2000). Als erstes steigt beim Training IL-6 an (Mathur, N., Pedersen, B.K., 2008; Wilund, K.R., 2007). Es folgt ein Einstieg von IL-1 und IL-

10. Eine moderate Reduktion von IL-6 und TNF- α wird bei einer vermehrten körperlichen Aktivität beobachtet (Wilund, K.R., 2007; Thomas, N.E., Williams, D.R., 2008).

Besonders lang währende Ausdauerbelastungen (Marathon, Wettkampfsportarten wie Fußball etc.) können den Körper überbeanspruchen und zu typischen Entzündungszeichen führen – Leukozytose, Lymphopenie, CRP-Erhöhung. Das Immunsystem wird zu sehr belastet. Bei gesunden Personen kommt es aber zu keinen assoziierten Symptomen. Die Veränderungen lassen normalerweise nach einem Tag nach. Kommt es auf Dauer nicht zu einem Gleichgewicht zwischen Belastung und Erholung, kann sich das Immunsystem bzw. der Körper nicht mehr regenerieren. Das wird mit dem vagen Begriff „Übertraining“ bezeichnet.

Bei wenig körperlich aktiven Personen ist eine erhöhte CRP-Konzentration zu finden. Bei körperlich aktiven Personen ist es umgekehrt. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass eine niedrige CRP-Konzentration über den Einfluss der Zytokine IL-6 und TNF- α entstehen kann (Thomas, N.E., Williams, D.R., 2008).

Eine erhöhte MPO-Konzentration ist mit deutlich größerem Risiko von kardialen Ereignissen auch bei normalen Troponinwerten verbunden (Melanson, S.E., 2006). Trotz der diagnostischen und prognostischen Rolle der MPO bei Herzkrankheiten, gibt es wenig Studien über die Auswirkung extremer Körperbelastung (Marathon) auf die MPO-Konzentration. Sehr wahrscheinlich ist die hohe Konzentration dieses Entzündungsmarkers nach Marathon mit einer systemischen inflammatorischen Reaktion verbunden.

Es lässt sich allgemein sagen, dass die regelmäßige moderate körperliche Aktivität zu gesundheitsförderlichen Anpassungsreaktionen im menschlichen Körper führt, insbesondere in der Muskulatur und im Herz-Kreislaufsystem. Die Auswirkungen extremer körperlicher Aktivität sind dagegen nur unzureichend untersucht, deuten aber auf eine erhebliche Belastung des Herzkreislauf-Systems und des Bewegungsapparates hin.

5. Studienziel und Fragestellung

Im Rahmen der Marathon-Studie aus dem Jahr 2008 des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München wurden die Auswirkungen der Extrembelastung eines Marathons auf das kardiovaskuläre System der Läufer untersucht. Primäres Ziel meiner Arbeit war es, den Effekt dieser Extrembelastung auf die retinalen Gefäße zu analysieren. Es wurden die retinalen Gefäßdurchmesser am Augenhintergrund mittels Funduskamera vor und nach einer Marathonbelastung analysiert.

Methodik

6. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine offene, prospektive Interventionsstudie. Für die Studie wurden 109 Probanden in eine Vorauswahl rekrutiert und in die Studie einbezogen.

Einschlusskriterien waren:

- Geschlecht: männlich
- Alter: 30 bis 60 Jahre
- mindestens ein erfolgreich absolvierter Halbmarathon / Marathon
- schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien waren:

- manifeste Herzerkrankung, Angina pectoris
- insulinabhängiger Diabetes mellitus (DM)
- medikamentöse Mehrfachtherapie eines DM Typ 2 oder Hypertonie
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
- muskuloskelettale Erkrankungen
- psychiatrische Erkrankung oder Klaustrophobie

Bei der Eingangsuntersuchung wurden Erhebungen zu möglichen Vorerkrankungen und zur Medikamenteneinnahme gemacht und eine Sportanamnese erstellt. Die Versuchspersonen wurden körperlich untersucht, um mögliche Erkrankungen und gesundheitliche Risiken, die einer Marathonbelastung entgegenstünden, auszuschließen.

Die vorliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit den gültigen Anforderungen und entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (letzte Revision 1996) durchgeführt.

Der zuständigen Ethikkommission der Technischen Universität München wurden das Studienprotokoll, die Teilnahmeaufklärung und Einwilligungserklärung zur Begutachtung vorgelegt. Die Kommission erteilte eine Genehmigung zur Durchführung der Studie.

6.1 Probanden und Visiten

Die Probanden wurden an drei verschiedenen Terminen untersucht. Die Visite 1 (Eingangsuntersuchung) fand sechs Wochen vor dem Marathon im Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar, Connollystrasse 32, 80809 München, statt. Jeder Proband hatte einen persönlichen Untersuchungstermin. Zur Eignungsfeststellung und Gesundheitsuntersuchung wurden Anamnesegespräch und kardiovaskuläre Diagnostik (Anthropometrie, Ruhe – EKG, Blutentnahme, Pulswellenanalyse, Augenhintergrunduntersuchung) durchgeführt. Der zweite Termin (Visite 2) erfolgte am 12.10.2008 nach dem Zieleinlauf beim München Marathon. Es lief eine erneuerte kardiovaskuläre Diagnostik. Zielvorgabe war, dass jeder Läufer spätestens zwei Stunden nach Zieleinlauf mit den Untersuchungen fertig war. Die Visite 3 wurde in der Werner-von-Linde-Halle durchgeführt. Es wurde die gleiche Untersuchungsreihenfolge wie am Wettkampftag eingehalten. Die Erhebung und Messung der studienrelevanten klinischen Parameter vor, während und nach dem Marathon sind der Tabelle 1- Untersuchungsmethoden und Untersuchungsreihenfolge zu entnehmen.

Untersuchungsmethoden	Visite 1 (V1) 1 bis 2 Wochen vor Marathon	Visite 2 (V2) 30-60 Min. nach Marathon	Visite 3 (V3) Ein Tag nach dem Marathon
Retinale Gefäßanalyse (AVR)	X	X	X
Allgemeine Anamnese, körperliche Untersuchung, Lifestylefragebogen, Anthropometrie	X		
Pulswellenanalyse	X	X	X
Kardiale Marker	X	X	X
Inflammatorische Marker	X	X	X

Tabelle 1- Untersuchungsmethoden und Untersuchungsreihenfolge

7. Retinale Gefäßanalyse

Die retinale Gefäßanalyse zur Untersuchung der strukturellen Veränderungen der Netzhautgefäße beruht auf der statischen Gefäßanalyse. Diese ermöglicht die Bestimmung der Gefäßdurchmesser der Arteriolen und Venolen im Augenhintergrund, somit die Berechnung der Arterio-Venöse Ratio (AVR). Die AVR errechnet sich aus den Quotienten der CRAE und CRVE und gibt somit das Größenverhältnis zwischen retinalen Arteriolen und Venolen an (Wert < 1: Arteriolen sind kleiner, Wert > 1: Venolen sind kleiner) (Parr, J.C., et al., 1974b; Hubbard, L.D., et al., 1999). Die Erstellung der Bilder der statischen Gefäßanalyse erfolgte mit dem System Analysis (SVA-T) der Firma Imedos GmbH, Jena. Dieses System stellte eine nicht – invasive Messung der Gefäßdurchmesser dar. Es war kein Weittropfen der Augen notwendig. Komponente dieses Systems sind eine Funduskamera und ein modernes Bildverarbeitungsprogramm. Ein Beispiel ist in Abbildung 2: Augenhintergrundaufnahme dargestellt.



Abbildung 2: Augenhintergrundaufnahme (eigene Quelle)

Bei allen drei Visiten wurden von jedem Probanden für die statische Analyse bei abgedunkeltem Raum jeweils drei Bilder vom rechten Auge erstellt. Dies geschah bei einem Winkel von 45 Grad und einer Positionierung der Papille im Zentrum des Bildes, um die zentralen Retinalen Arteriolen - und

Venolenäquivalente zu messen. Durch Bildung der Quotienten aus CRAE und CRVE konnte anschließend die AVR berechnet werden. Die Auswertung erfolgte mithilfe einer speziellen Analysesoftware (Visualis, Fa. Imedos). Nach Bestimmung der Messzone, ca. 0,5 bis 1 Papillendurchmesser vom Papillenrand entfernt, erfolgte die Identifizierung der retinalen Arteriolen und Venolen innerhalb des Messbereichs (siehe Abbildung 3).

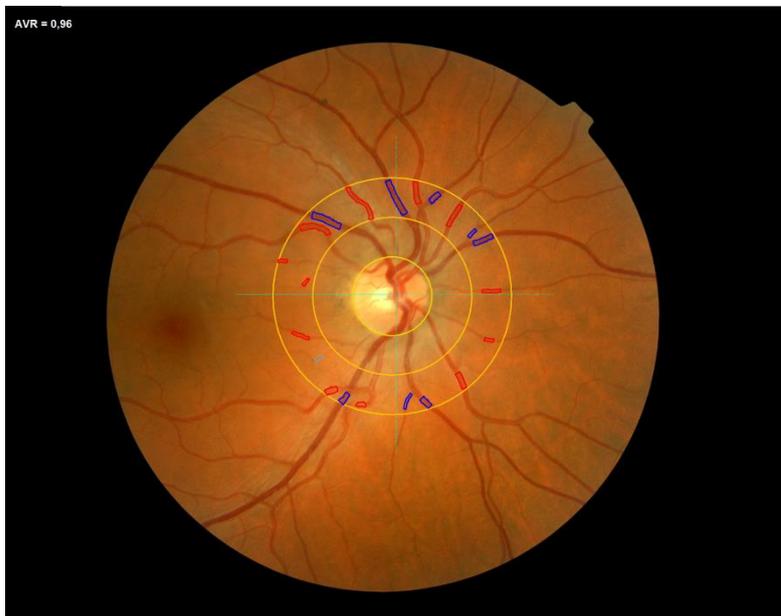


Abbildung 3: Vermessung des Augenhintergrundes (eigene Quelle)

Davor wurde die Papille markiert, und somit ergaben sich automatisch drei konzentrische Ringe. Durch zwei aufeinander senkrecht stehende Geraden mit Schittpunkt im Zentrum der Papille wurden der Augenhintergrund und die festdefinierten Ringabschnitte in vier gleich große Quadranten aufgeteilt. Jedes Gefäß mit Durchmesser ab 45 μm konnte im äußeren Ring als Arterie (rot) oder Vene (blau) markiert werden. Das Programm ermittelte anhand der roten und blauen Markierungen die Mittelwerte der CRAE und CRVE und berechnet wie beschrieben daraus die AVR. Alle Daten vom rechten Auge wurden gemittelt. Die sich daraus ergebenden Werte wurden verwendet für die Berechnung der gesamten mittleren Ratio jedes Probanden zur jeweiligen Visite. Die Normgrenze der AVR liegt entsprechend der ARIC Studie bei dem Wert $\geq 0,82$. Ein AVR-Wert unterhalb dieser Grenze wurde als vermindert eingestuft (Hubbard, L.D., Brothers, R.J., et al., 1999).

8. Anthropometrie

Nach Aufklärung der bisherigen Krankheitsgeschichte der Läufer und deren körperlicher Routineuntersuchung wurden die anthropometrischen Daten erfasst. Für die Marathonstudie 2008 wurden Gewicht und Größe (Bestimmung des Body-Maß-Index), Körperfettanteil (Caliper-Messung) und peripherer Blutdruck (Riva Rocci-Messung an der rechten oberen Extremität) berücksichtigt. Die Werte für Größe und Gewicht sowie Körperfettanteil wurden nur bei der Eingangsuntersuchung (Visite 1) gewonnen. Die Blutdruckmessung erfolgte bei allen drei Visiten. Anhand des bei der Voruntersuchung ausgefüllten Fragebogens wurden die Daten zu Bildung, Beruf, Rasse, Vorerkrankungen, allgemein gesundheitlichen Risikofaktoren (Rauchen, Alkoholkonsum), medikamentöse Therapie und ein ausführliches Sportlerprofil erfasst.

9. Inflammationsmarker (hs CRP, IL -6, MPO)

Zu Beginn jeder Visite wurden von jedem Probanden ca. 70ml Blut aus der gestauten Ellenbogenvene entnommen.

Die IL-6, IL-10 und das CRP wurden im Deutschen Herzzentrum München, Labor für Klinische Chemie ausgewertet. Hier kam der Analysator AU 2700 (OLYMPUS Germany, Beckman Coulter, Krefeld, Germany) für die biochemische Bestimmung des CRP zur Anwendung. Die Zytokine IL-6, IL-10 wurden mithilfe der Immunoassay-Analyse (Immulite System – Siemens Healthcare, Eschborn, Germany) bestimmt. Die Referenzwerte für hs-CRP liegen bei 0,7 – 800mg/l. Die analytische Sensitivität liegt für IL – 6 bei 2ng/l und für IL – 10 bei 1ng/l.

Die Bestimmung der MPO wurde ebenso im Labor des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Es wurde das verbreitete Verfahren ELISA (Immundiagnostik AG) angewendet. Der Referenzbereich lag bei 70 – 1200µg/l.

10. Statistik

Alle hier behandelten Daten (anthropometrische Daten, Daten der Pulswellenanalyse, Werte der kardialen und inflammatorischen Marker sowie die Daten der statischen Gefäßanalyse) wurden zunächst in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Die statistische Analyse erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS 17.0 und 18.0. Die Daten wurden in Rahmen der deskriptiven Statistik vorwiegend als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Median präsentiert. Zunächst wurden sie auf Normalverteilung untersucht.

Um die Zusammenhänge der verschiedenen Parameter untereinander darstellen zu können, wurden die Korrelationen nach Pearson und nach Spearman verwendet. Die erste ist bei zwei normalverteilten (stetigen) Werten anwendbar. Die zweite ist eine Rangkorrelation, die den monotonen Zusammenhang zweier Variablen untersucht, und eignet sich für Analyse auf Korrelation aufgrund der geringen Anfälligkeit bei Extremwerten. In den Fällen, wo keine Normalverteilung der Daten vorlag, wurde die Korrelation nach Spearman durchgeführt.

Um Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der Visiten 1, 2 und 3 zu vergleichen, wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewandt. Es soll festgestellt werden, ob sich die Augenhintergrundparameter durch den Marathon systemisch verändert haben. Bei klinisch interessanten Subgruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt, um einen signifikanten Unterschied darzustellen.

Mithilfe linearer Regressionsanalyse wurde untersucht, ob die unabhängigen Variablen einen Einfluss auf die Ergebnisse der statischen Gefäßanalyse haben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ galt als statistisch signifikant und eine von $p < 0,01$ als hoch signifikant angesehen.

Ergebnisse

11. Baseline, Marathon, Follow-up

11.1 Die Studienpopulation

109 männliche Studienteilnehmer ($44 \pm 6,6$ Jahre, im Alter von 30 – 60 Jahren) konnten rekrutiert werden und durchliefen die erste Untersuchungsreihe (Visite 1). Aufgrund von Ausfällen blieben noch 88 Teilnehmer, die den Münchner Marathon erfolgreich beendeten und an Visite 2 und Visite 3 teilnehmen konnten.

Die Teilnehmer hatten einen Bauchumfang von $82,6 \pm 5,8$ cm, sowie einen BMI von $23,6 \pm 2,0$ kg/m² und einen Körperfettanteil von $14,1 \pm 3,2$ %. Der schnellste Läufer absolvierte die 42,217 km in 2 h 47 min, der langsamste in 5 h 37 min. Im Schnitt benötigten die 88 Probanden 3 h 54 min \pm 33 min. Die Herzfrequenz war bei V1 51/min. Sie stieg bei V2 auf 90/min an und sank wie erwartet bei V3 wieder, nämlich auf 61/min. Nach dem Marathon blieb der Puls deutlich höher als bei V1. Der gemessene systolische periphere Blutdruck lag bei Visite 1 im Mittelwert mit $123 \pm 10,9$, der diastolische Blutdruck lag bei $79 \pm 6,8$ (Tabelle 2: Zentraler Blutdruck, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz - Gesamtstichprobe).

Parameter	Visite 1 (V1) 1 bis 2 Wochen vor Marathon	Visite 2 (V2) 30-60 Min. nach Marathon	Visite 3 (V3) Ein Tag nach dem Marathon	PV1- V2	PV2- V3	PV1- V3
Zentraler Blutdruck (mmHg)	111+10,6	107+10,4	110+12,5	0,004	0,195	0,299
Systolischer Blutdruck (mmHg)	123+10,9	119+12,4	127+12,0	0,009	<0,001	0,008
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79+6,8	76+7,7	80+7,3	<0,001	0,001	1,00
Herzfrequenz (Schläge/min)	51+9,4	90+10,3	61+10,8	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 2: Zentraler Blutdruck, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz - Gesamtstichprobe

11.2 Marathonlaufen und retinale Mikrozirkulation – CRAE, CRVE und AVR zu Baseline, nach Marathon und Follow-up

Die Untersuchung der retinalen Mikrozirkulation ergab eine signifikante Erhöhung der AVR von $0,90 \pm 0,07$ auf $0,91 \pm 0,07$ von Visite 1 zu Visite 2. Bei Visite 3 stieg die AVR weiter an. Das CRAE stieg von $194,4 \pm 19,2$ auf $210,7 \pm 18,5$ von Visite 1 zu Visite 2. Das arterielle Äquivalent fiel einen Tag nach dem Marathon deutlich ab, war allerdings etwas höher als beim Ausgangsniveau. Das CRVE stieg von Visite 1 zu Visite 2 (von $218,2 \pm 19$ auf $233,3 \pm 21,2$). Bei Visite 3 sank der Wert unter das Ausgangsniveau ab (Tabelle 3: AVR, CRAE und CRVE - Gesamtstichprobe).

Parameter	Visite 1 (V1) 1 bis 2 Wochen vor Marathon	Visite 2 (V2) 30-60 Min. nach Marathon	Visite 3 (V3) Ein Tag nach dem Marathon	PV1-V2	PV2-V3	PV1-V3
AVR	0,90+0,07	0,91+0,07	0,93+0,07	0,009	<0,001	<0,001
CRAE(μm)	194+19,2	211+18,5	200+24,2	<0,001	<0,001	0,013
CRVE (μm)	218+19,0	233+21,2	210+28,8	<0,001	<0,001	0,003

Tabelle 3: AVR, CRAE und CRVE - Gesamtstichprobe

Nach dem Marathon wurde eine Verbesserung der AVR erreicht, sowohl durch die signifikante Erhöhung des CRAE wie auch durch eine signifikante venöse Konstriktion Abbildung 4 .

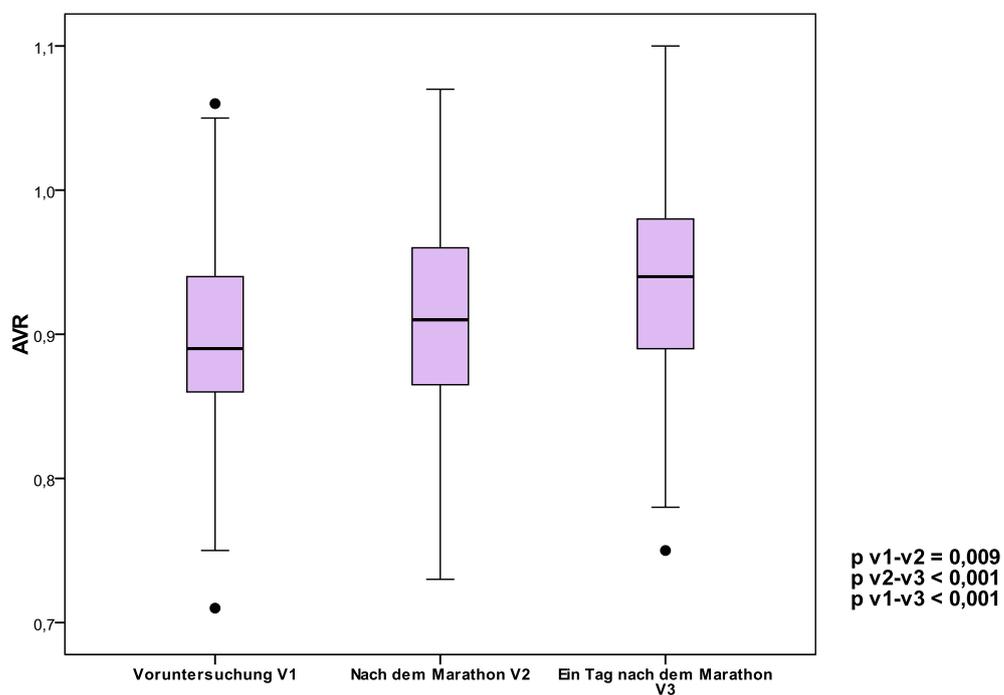


Abbildung 4: Darstellung der AVR zu V1, V2 und V3

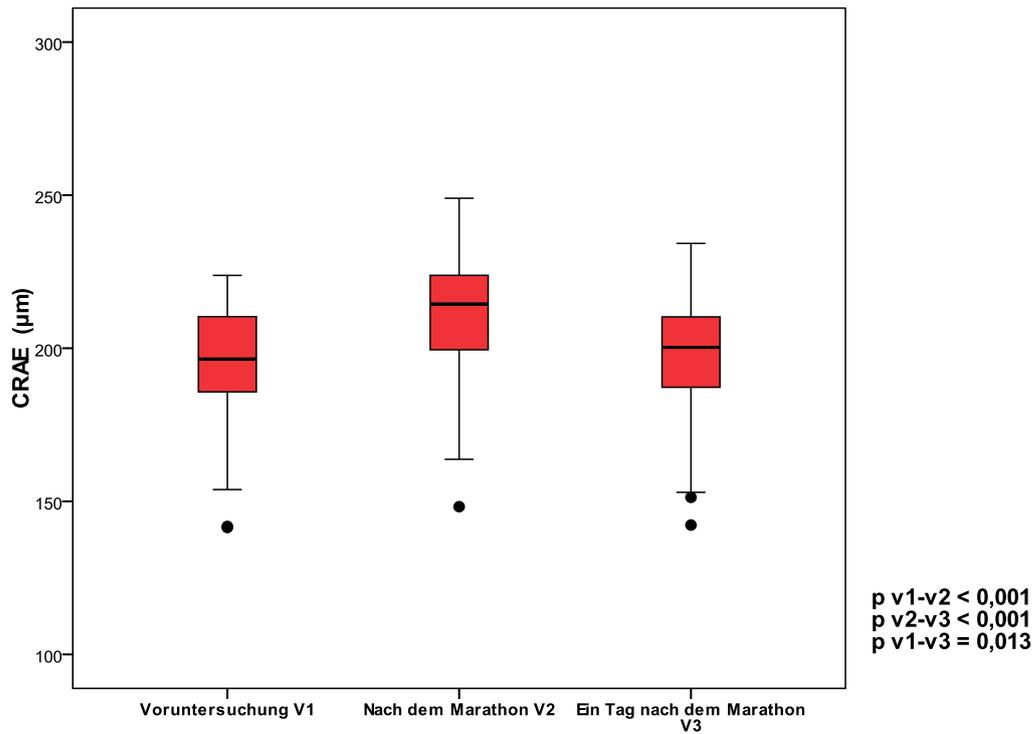


Abbildung 5: Darstellung des CRAE (µm) zu V1, V2 und V3

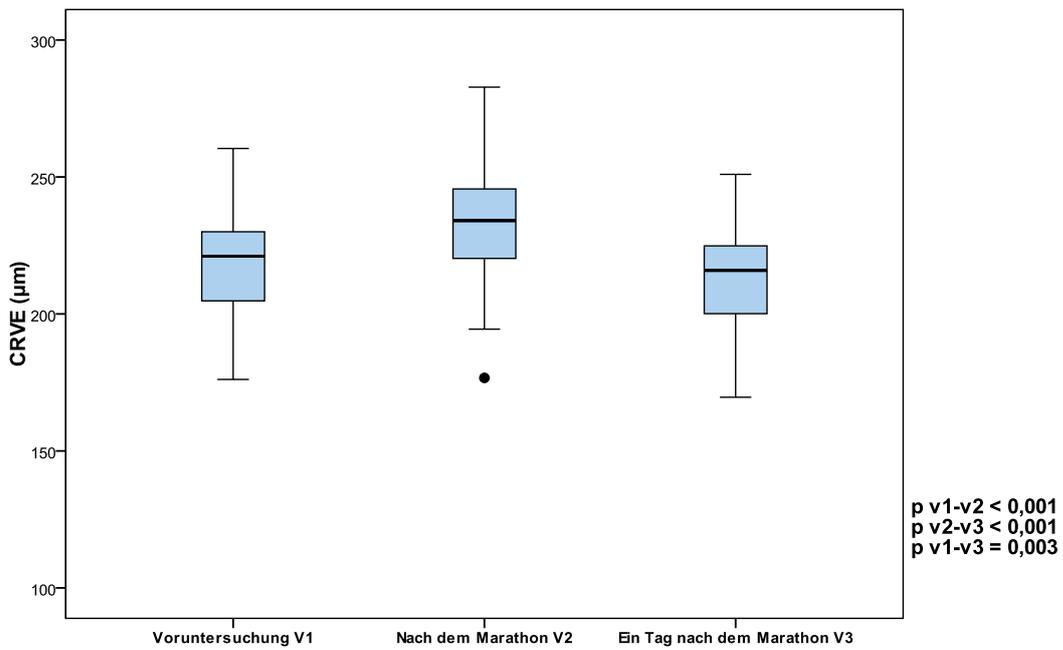


Abbildung 6: Darstellung des CRVE (µm) zu V1, V2 und V3

11.3 Gefäßdurchmesser und anthropometrische Parameter – Visite 1, 2, 3

Der Zusammenhang zwischen den anthropometrischen Parametern und den Augenparametern ist klinisch relevant und wurde in der Studie untersucht. Der Bauchumfang der Studienteilnehmer betrug durchschnittlich $82,6 \pm 5,8$ cm, der BMI wurde mit durchschnittlich $23,6 \pm 2,0$ kg/m² gemessen.

11.3.1 Korrelationen

Eine Korrelation zwischen Bauchumfang (BU) und Gefäßdurchmesser konnte nicht nachgewiesen werden (BU/AVR - $r = 0,028$; BU/CRAE - $r = 0,070$; BU/CRVE - $r = 0,112$). Ähnlich verhält sich der BMI. Bei Visite 1 und Visite 2 konnte keine Korrelation festgestellt werden. Bei Visite 3 dagegen ließ sich ein schwacher negativer Zusammenhang zwischen dem BMI und der Differenz des Arterien Äquivalents (Δ CRAE V2-V3) mit $r = - 0,211$; $p = 0,050$ feststellen.

11.4 Gefäßdurchmesser und Blutdruck (zentral und peripher) – Visite 1,2,3

Um den Einfluss des Blutdruckverlaufs auf die Gefäßdurchmesser zu klären, wurden die folgenden Korrelationen durchgeführt.

11.4.1 Korrelationen

Eine signifikante negative Korrelation mit $r = - 0,225$ zeigt sich zwischen dem bei Visite 1 gemessenen AVR und dem peripheren diastolischen Blutdruck V1. Zudem besteht ein signifikanter Zusammenhang von der AVR mit dem peripheren diastolischen Blutdruck mit $p = 0,035$. Des Weiteren zeigt sich eine schwache Korrelation der Differenz des Venenäquivalents von Visite 1 zu Visite

2 mit $r = 0,210$; $p = 0,049$ zum peripheren diastolischen Blutdruck V1. Die kleinen Gefäße sind auf Grund der Dauerbelastung mit erhöhtem Blutdruck noch nicht erholt und sind entsprechend noch erweitert, was die negative Korrelation erklärt. Es ließ sich auch bei Visite 3 ein geringer negativer Zusammenhang zwischen dem peripheren diastolischen Blutdruck V1 und der Differenz des Arterien Äquivalents von Visite 2 zu Visite 3 mit $r = - 0,238$; $p = 0,026$ nachweisen.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der steigenden CRAE – Werte von Visite 1 zu Visite 2, zeigt die Differenz des peripheren systolischen Blutdrucks von Visite 1 zu Visite 2 einen relevanten Einfluss mit $r = - 0,215$; $p = 0,047$.

Die Korrelation zwischen dem zentralen Blutdruck und der AVR bei der Visite 1 ist schwach negativ mit $r = - 0,220$. Der Einfluss des zentralen Blutdrucks auf die AVR konnte mit $p = 0,041$ als signifikant nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang wird auch ersichtlich in Abbildung 7, in der die beiden Parameter mittels Streudiagramm dargestellt wurden.

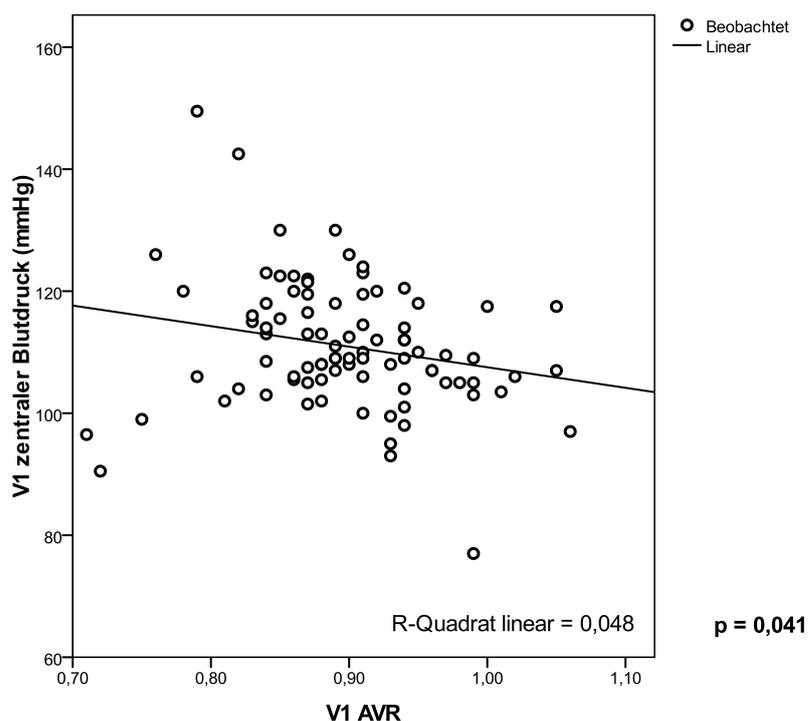


Abbildung 7: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 und der AVR V1 mittels Streudiagramm

Die Dilatation von Arteriolen und die Venolen von Visite 1 zu Visite 2 werden auch durch den zentralen Blutdruck beeinflusst. Eine schwache Korrelation zeigte sich zwischen dem zentralen Blutdruck V1 und der Differenz des CRAE von Visite 1 zu Visite 2 mit $r = 0,281$; $p = 0,008$. Ausserdem zeigte sich eine schwache Korrelation des zentralen Blutdrucks V1 mit der Differenz des CRVE von V1 zu V2 mit $r = 0,213$; $p = 0,047$ (Abbildung 8, Abbildung 9).

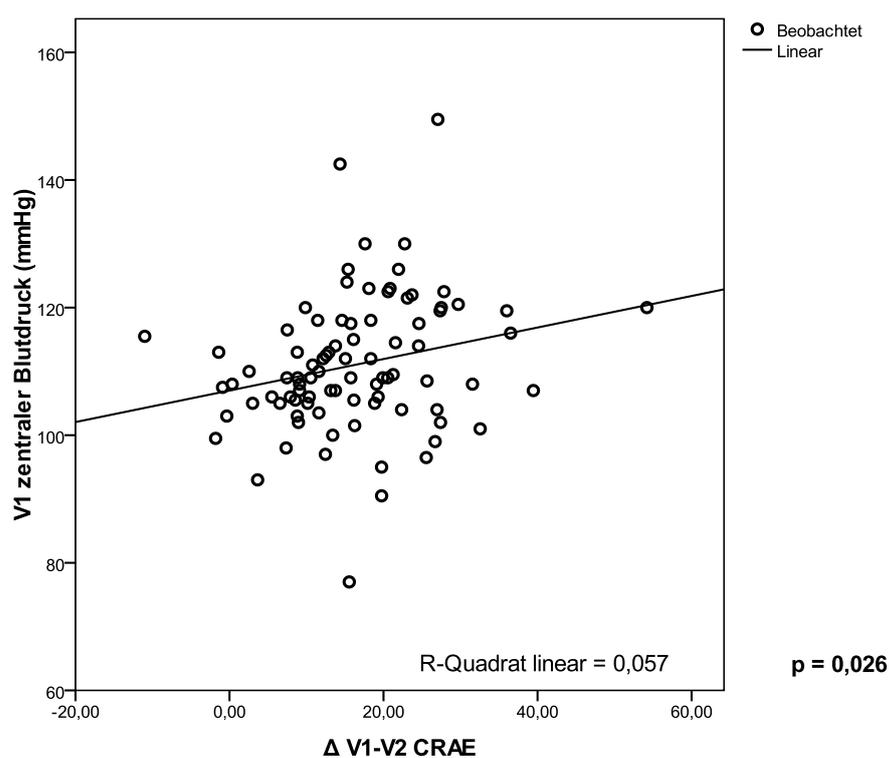


Abbildung 8: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 mittels Streudiagramm

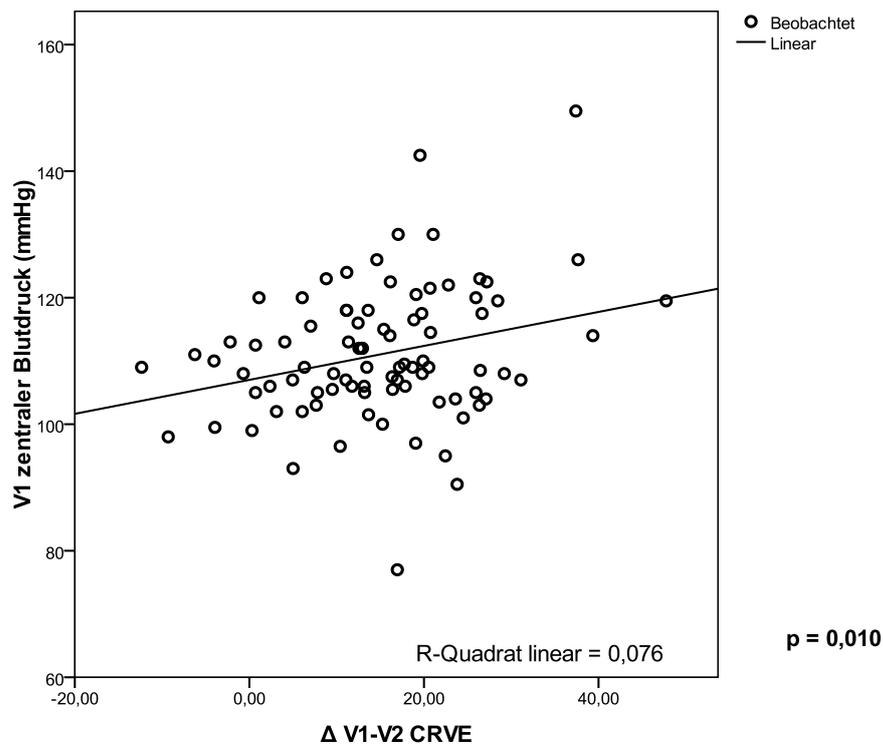


Abbildung 9: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 mittels Streudiagramm

Die sinkenden Werte des zentralen Blutdrucks von Visite 1 zu Visite 2 korrelieren signifikant mit der Differenz des Arterienäquivalents von Visite 1 zu Visite 2 ($r = -0,348$; $p = 0,019$) sowie mit der Differenz des CRVE ($\Delta V1-V2$); $r = -0,313$; $p = 0,036$ (Abbildung 10, Abbildung 11).

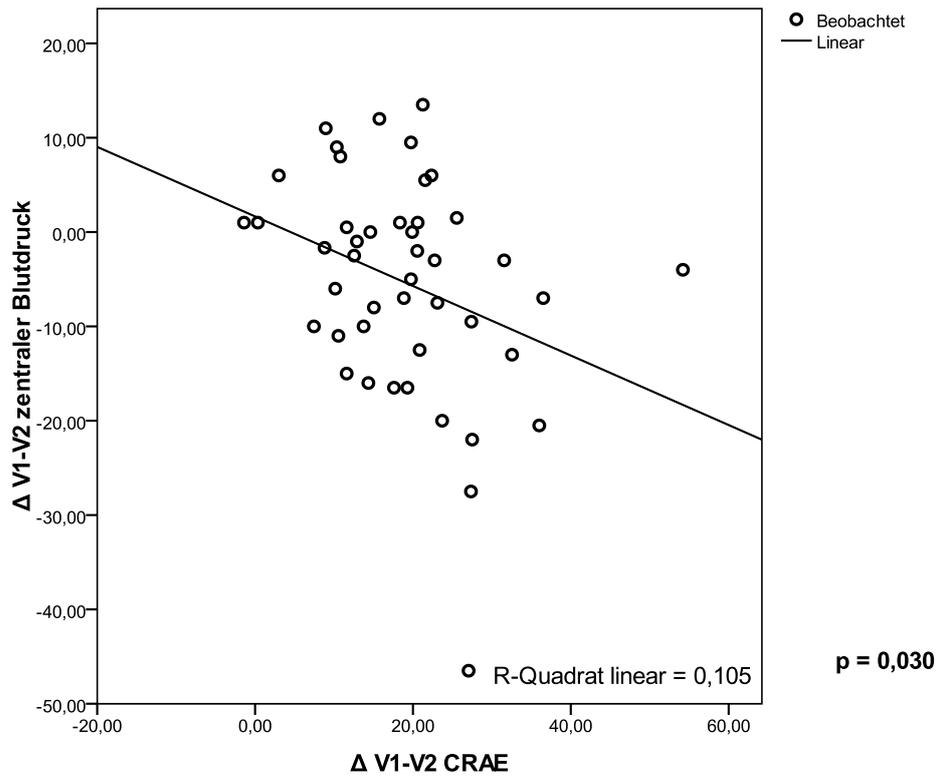


Abbildung 10: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und der Differenz V1 - V2 des zentralen Blutdrucks mittels Streudiagramm

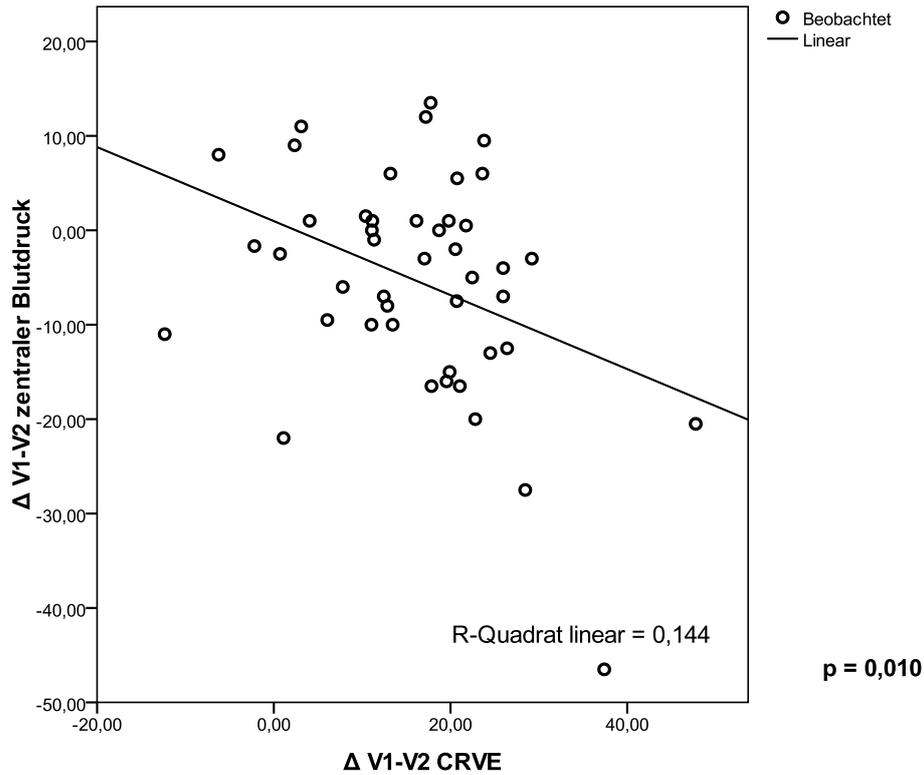


Abbildung 11: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und der Differenz V1 - V2 des zentralen Blutdrucks mittels Streudiagramm

11.4.2 Subgruppenanalyse

Um zu prüfen, wie der systolische Blutdruck mit den Augenparametern der Studienteilnehmer zusammenhängt, wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt.

In der ersten Gruppe hatten die Probanden Werte grösser als 123 mmHg (n = 49) und in der zweiten Werte kleiner als 123 mmHg (n = 39) [Tabelle 4: Peripherer systolischer Blutdruck (mmHg)]. Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,018$) konnte zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Differenz des Arterienäquivalents ($\Delta\text{CRAE V1-V2}$) festgestellt werden. Somit hatte der systolische Blutdruck einen Einfluss auf die Gefäßdurchmesser. Dieser Einfluss ist anhand des Box Plots gut zu erkennen (Abbildung 12). Mit der Erhöhung des systolischen Blutdrucks stiegen die Mittelwerte des Arterien Äquivalents ($\Delta\text{CRAE V1-V2}$).

	Systolischer Blutdruck V1					
	<123			≥123		
	Δ V1-V2 CRAE	Δ V1-V2 CRVE	Δ V1-V2 AVR	Δ V1-V2 CRAE	Δ V1-V2 CRVE	Δ V1-V2 AVR
Gültige N	49	49	49	39	39	39
Mittelwert	14,02	13,54	0,01	19,16	17,07	0,02
Standardabweichung	9,21	9,85	0,04	10,68	12,01	0,05
Minimum	-1,80	-12,35	-0,08	-11,01	-6,25	-0,08
Maximum	39,45	31,10	0,11	54,20	47,75	0,16

Tabelle 4: Peripherer systolischer Blutdruck (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

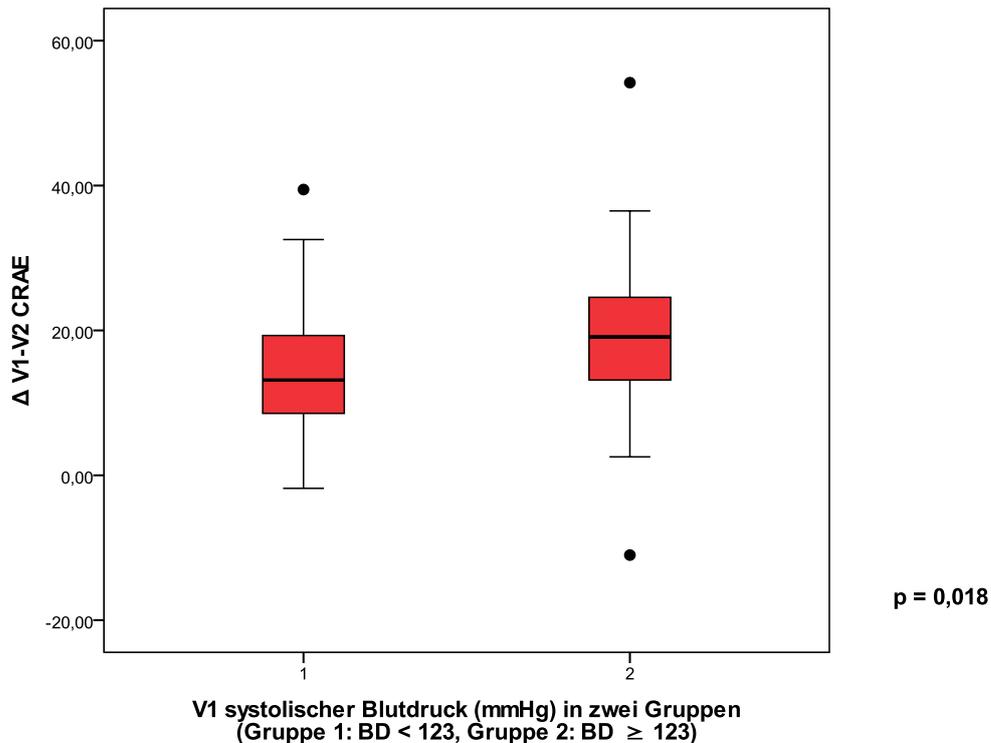


Abbildung 12: Boxplotdarstellung des systolischen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

Um genaueren Aufschluss über den Zusammenhang zwischen dem diastolischen Blutdruck V1 und den CRAE, CRVE, AVR, Δ CRAE V1-V2, Δ CRVE V1-V2, Δ AVR V1-V2 zu erhalten, wurden die Probanden mit einem diastolischen Blutdruck < 79 und denjenigen gegenübergestellt, die einen diastolischen Druck > 79 aufwiesen (Tabelle 5: Peripherer diastolischer Blutdruck (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen). Anhand eines Mittelwertvergleichs konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,038$) der beiden Gruppen in Bezug auf die Δ CRAE V1-V2 festgestellt werden. Grafisch kann man diesen Einfluss der Abbildung 13 entnehmen, in welcher die beiden Variablen mithilfe der Box Plots abgebildet sind. Die Läufer mit höherem diastolischem Blutdruck hatten auch einen höheren Mittelwert für Δ CRAE V1-V2.

	Diastolischer Blutdruck V1					
	<79			≥79		
	Δ V1-V2 CRAE	Δ V1-V2 CRVE	Δ V1-V2 AVR	Δ V1-V2 CRAE	Δ V1-V2 CRVE	Δ V1-V2 AVR
Gültige N	32	32	32	56	56	56
Mittelwert	13,33	12,84	0,01	17,99	16,40	0,01
Standardabweichung	10,16	11,74	0,05	9,85	10,34	0,04
Minimum	-11,01	-12,35	-0,08	-1,40	-6,25	-0,08
Maximum	36,00	47,75	0,11	54,20	39,35	0,16

Tabelle 5: Peripherer diastolischer Blutdruck (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

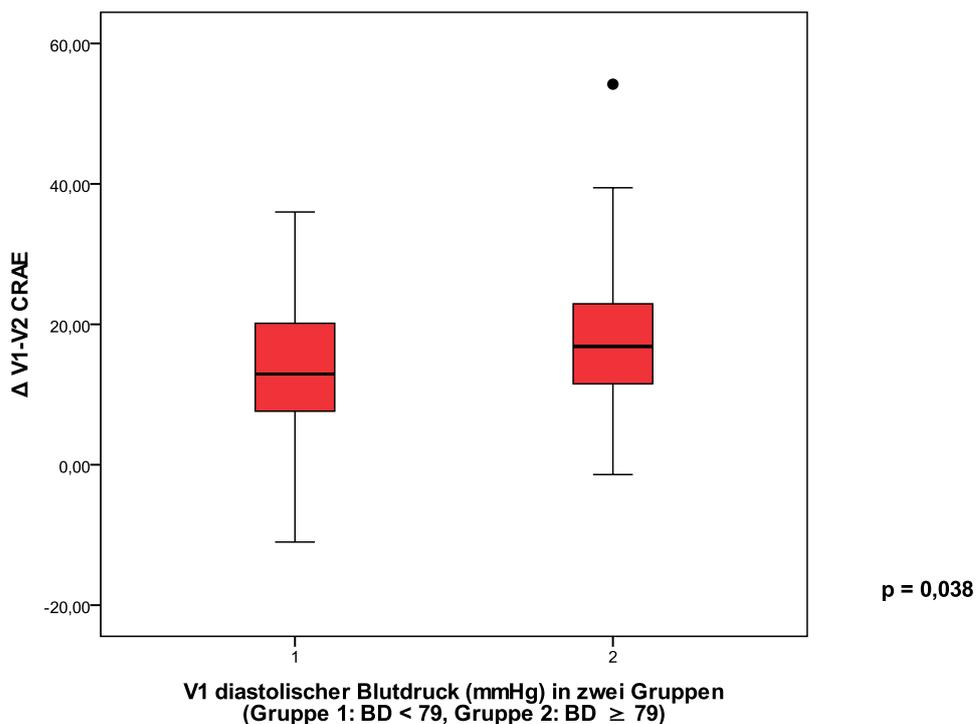


Abbildung 13: Boxplotdarstellung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

Da der zentrale Blutdruck als kardiovaskulärer Parameter eine wichtige Bedeutung hat, wurde auch hier eine Subgruppenanalyse gemacht. Es wurde eine Gruppe der Probanden mit Werten kleiner als 111 mmHg (n = 39) mit einer zweiten Gruppe mit Blutdruckwerten grösser als 111 mmHg (n = 48) gegenübergestellt (Tabelle 6: Zentraler Blutdruck (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen).

	Zentraler Blutdruck V1					
	<111			≥111		
	Δ V1-V2 CRAE	Δ V1-V2 CRVE	Δ V1-V2 AVR	Δ V1-V2 CRAE	Δ V1-V2 CRVE	Δ V1-V2 AVR
Gültige N	48	48	48	39	39	39
Mittelwert	14,21	13,22	0,01	18,87	17,10	0,02
Standardabweichung	9,36	10,24	0,04	10,75	11,47	0,05
Minimum	-1,80	-12,35	-0,08	-11,01	-6,25	-0,08
Maximum	39,45	31,10	0,11	54,20	47,75	0,16

Tabelle 6: Zentraler Blutdruck (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

Es konnte ein signifikanter Unterschied der beiden Subgruppen in Bezug auf die Δ CRAE V1-V2 festgestellt werden (Abbildung 14). Für den zentralen Druck liegt ein $p = 0,024$ vor. Signifikant ist ebenfalls der Unterschied in Bezug auf Δ CRVE V1-V2 ($p = 0,037$) – Abbildung 15.

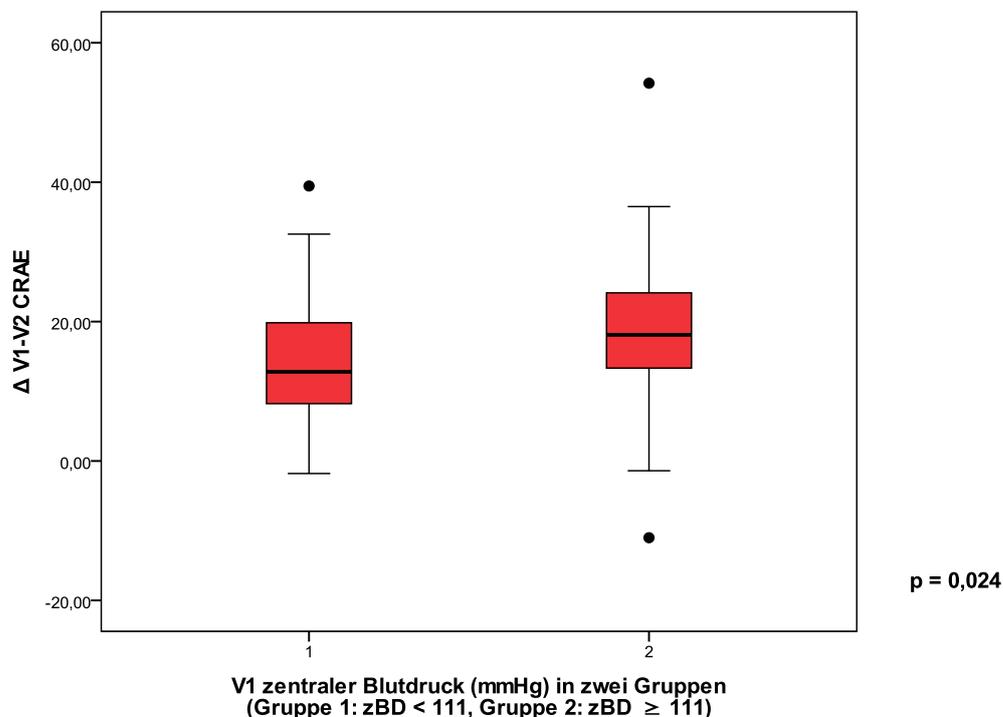


Abbildung 14: Boxplotdarstellung des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

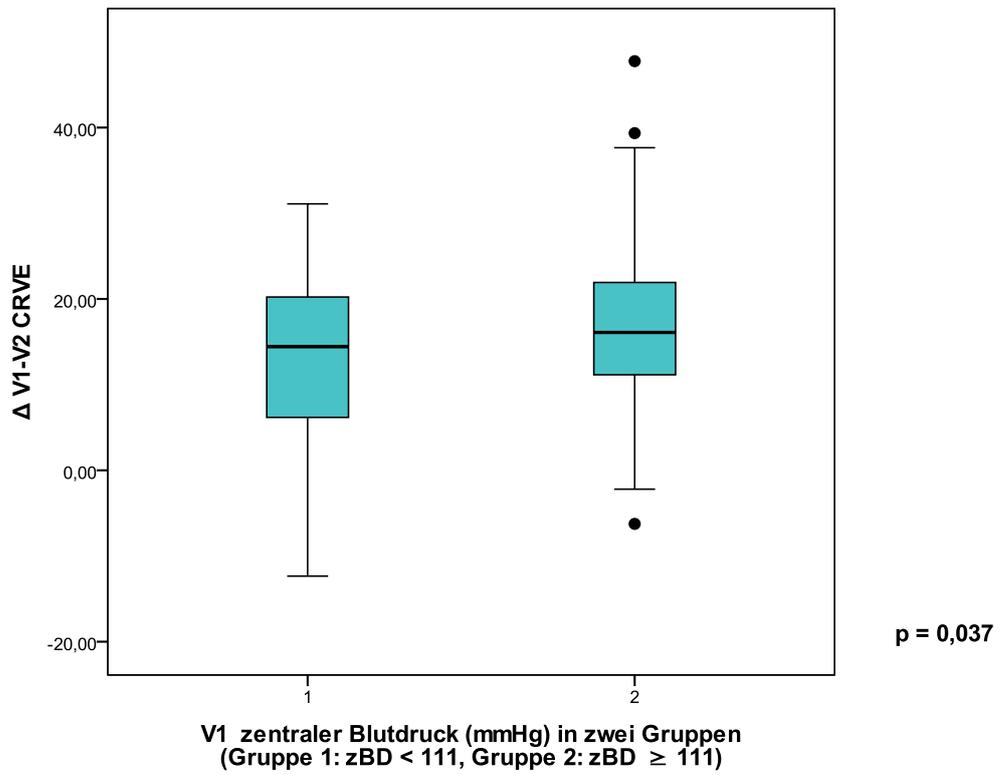


Abbildung 15: Boxplotdarstellung des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen

11.5 Gefässdurchmesser und Pulswellenanalyse –

Visite 1, 2, 3

Parameter	Visite 1 (V1) 1 bis 2 Wochen vor Marathon	Visite 2 (V2) 30-60 Min. Marathon	Visite 3 (V3) Ein Tag nach dem Marathon	PV1-V2	PV2-V3	PV1-V3
Zentraler Blutdruck (mmHg)	111+10,6	107+10,4	110+12,5	0,004	0,195	0,299
Augmentations- index ** (AIX)	6,26+12,21*	-0,94+9,75*	2,88+10,13*	<0,001	0,016	0,047
Pulsdruck (PP) ** (mmHg)	31,00+ 8,51	26,67+7,59	30,08+10,60	<0,001	0,047	0,776
Augmentations- druck ** (AP) (mmHg)	5,94+5,16	-0,47+3,38	3,42+4,75	0,009	<0,001	0,003

Tabelle 7: Zentraler Blutdruck Gesamtstichprobe (n=88); Augmentationsindex (Aix), Pulsdruck(PP); Augmentationsdruck (AP) - (n=46)

* Referenzbereich (1,63 bis 24,74)

**Daten AIX, PP, AP aus der Diplomarbeit von Maximilian Krumm

11.5.1 Korrelationen

Bei der Untersuchung auf Korrelationen konnte ein schwacher negativer Zusammenhang ($r = -0,265$; $p = 0,013$) zwischen AIX und AVR in Visite1 festgestellt werden (Abbildung 16).

Signifikant und negativ war ebenfalls der Zusammenhang zwischen der Differenz des Augmentationsindizes von Visite 1 zu Visite 2 und der Differenz des Arterien Äquivalents von V1 zu V2 ($\Delta\text{CRAE V1-V2}$) mit $r = -0,344$; $p = 0,021$ (Abbildung 17).

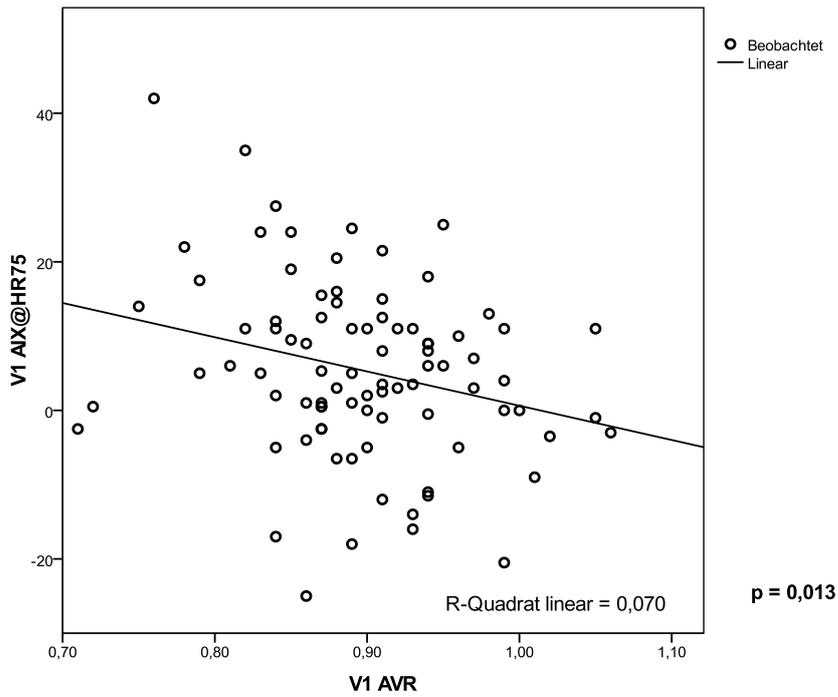


Abbildung 16: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der AVR V1 und des AIX V1 mittels Streudiagramm

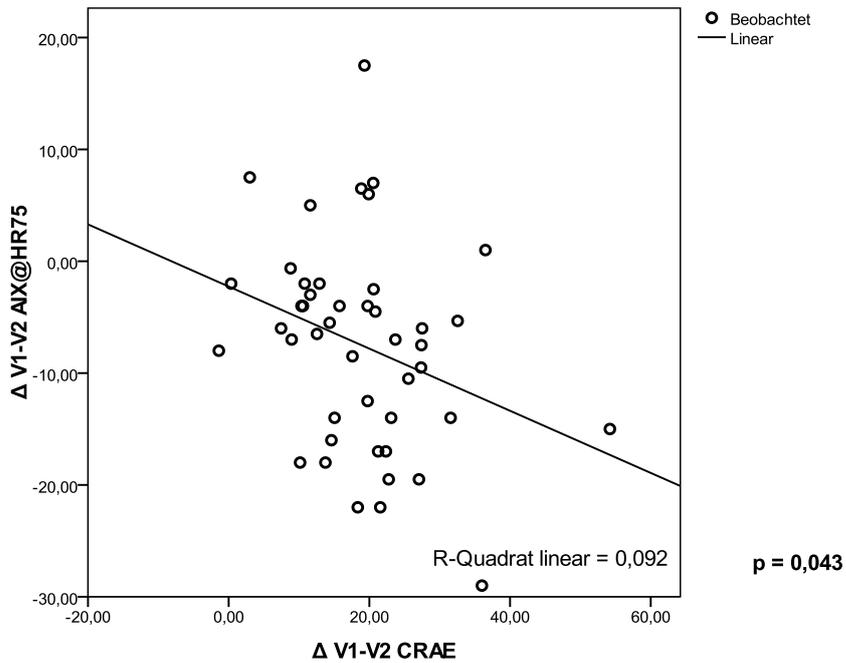


Abbildung 17: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und der Differenz V1 - V2 des AIX mittels Streudiagramm

Der andere Parameter der Pulswellenanalyse, der Augmentationsdruck, korreliert auch negativ in Visite1 mit dem AVR – $r = -0,270$ (Abbildung 18). Der Zusammenhang ist signifikant mit $p = 0,011$. Die Korrelation zwischen dem Augmentationsdruck und der Differenz des Venenäquivalents von Visite 1 zu Visite 2 ist schwach positiv mit $r = 0,276$; $p = 0,010$ (Abbildung 19).

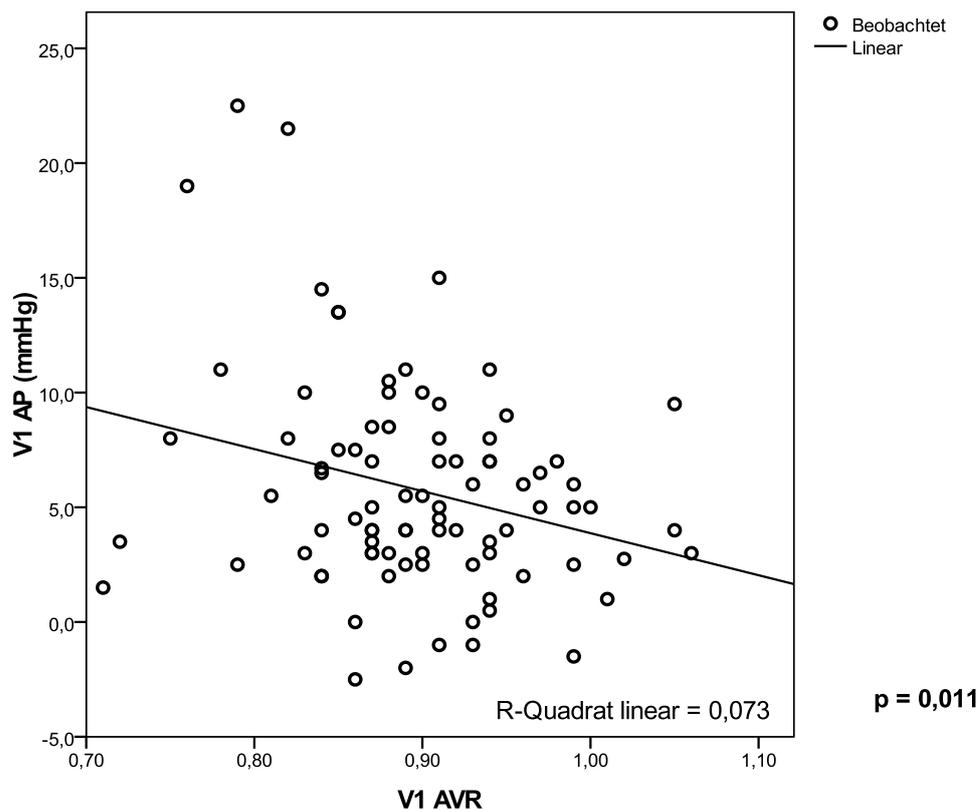


Abbildung 18: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der AVR V1 und des Augmentationsdrucks (AP in mmHg) V1 mittels Streudiagramm

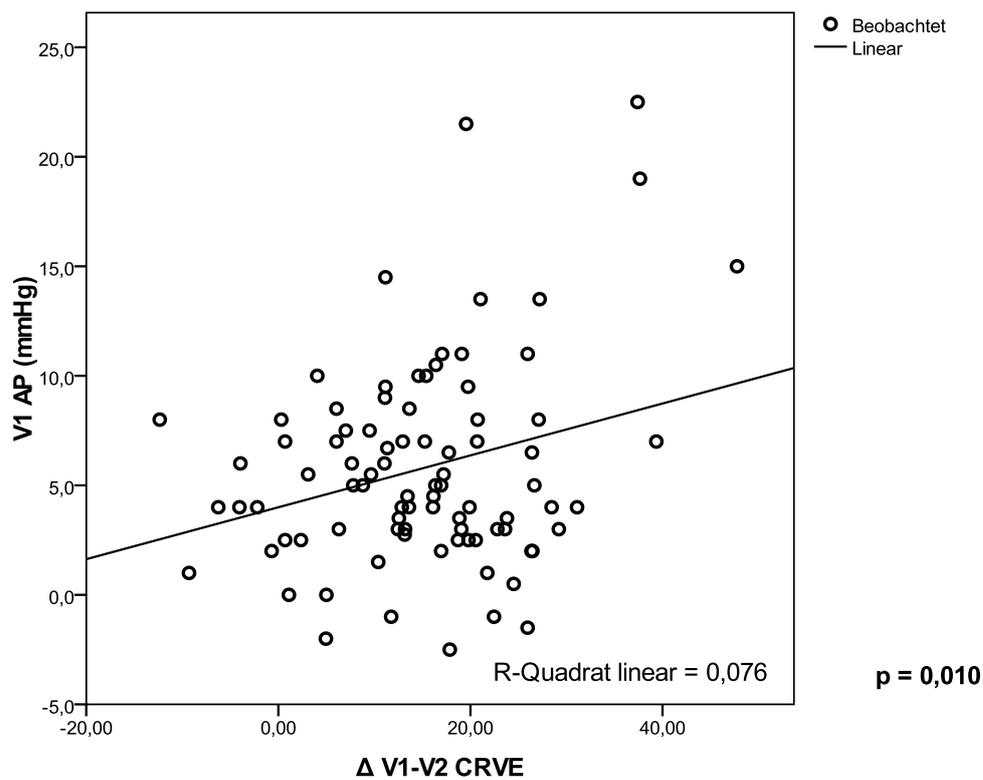


Abbildung 19: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und des Augmentationsdrucks (AP in mmHg) V1 mittels Streudiagramm

Der dritte Parameter der Pulswellenanalyse, der Pulsdruck V1, korreliert gering mit der Differenz des Arterien Äquivalents (Δ CRAE V1-V2) mit $r = 0,215$; $p = 0,045$ (Abbildung 20).

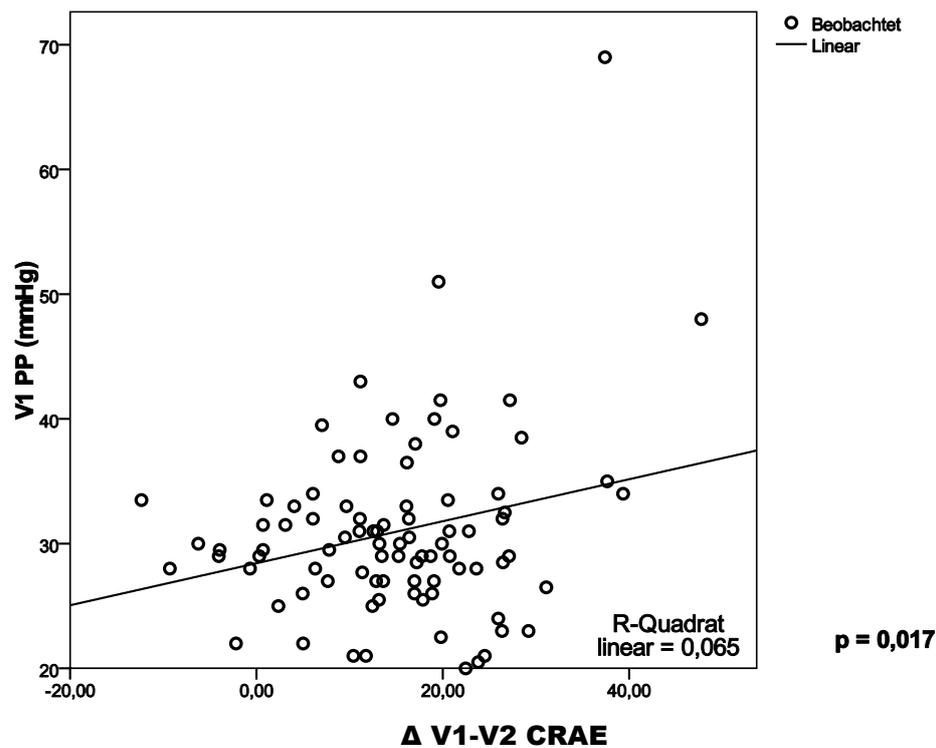


Abbildung 20: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und des Pulsdrucks (PP in mmHg) V1 mittels Streudiagramm

11.6 Gefäßdurchmesser und Inflammation – Visite 1 ,2 ,3

11.6.1 Korrelationen

Das hsCRP steigt erst mit Verzögerung an (Tabelle 8: hs CRP). Bei der ersten Messung (Visite 1) erreichte das Gesamtkollektiv einen hsCRP – Mittelwert von $0,12 \text{ mg/dl} \pm 0,11$. Bei Visite 1 zu Visite 2 findet keine große Veränderung des hs CRP statt. Einen Tag nach dem Marathon steigt der Parameter dann deutlich an mit einem Mittelwert von $1,29 \text{ mg/dl}$. Die Untersuchung auf Korrelation hat ein signifikantes Ergebnis gebracht zwischen $\Delta \text{hs CRP V1-V3}$ und $\Delta \text{AVR V1-V2}$ ($r = 0,218$; $p = 0,045$).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
V1 hs CRP	88	0,01	0,85	0,1216	0,11958
V2 hs CRP	88	0,01	1,01	0,1017	0,13692
V3 hs CRP	88	0,11	5,75	1,2939	0,80369

Tabelle 8: hs CRP zu V1, V2 und V3

Das Gesamtkollektiv erreichte bei der Visite 1 einen IL-6 – Mittelwert von 1,11 ng/L, der am Tag des Marathons auf 43,36 stieg (Tabelle 9: IL6). Bei der Untersuchung auf Korrelation des IL-6 mit den Gefäßdurchmessern ergab sich kein signifikanter Zusammenhang.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IL-6 V1	88	1	4	1,11	0,435
IL-6 V2	88	8,4	150,0	43,365	26,7101
IL-6 V3	88	1	11	1,79	1,693

Tabelle 9: IL6 zu V1, V2 und V3

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs ist ein deutlicher Anstieg der IL-10-Konzentration von Visite 1 ($2,5 \pm 0,00$ ng/L) zu Visite 2 ($55,38 \pm 58,99$ ng/L) zu beobachten (Tabelle 10: IL-10). Zu Visite 2 korrelierte IL-10 V2 positiv signifikant mit der A/V-Ratio V2 ($r = 0,286$; $p = 0,007$). Zu Visite 3 lag ebenfalls eine positive schwache Korrelation des IL-10 V3 zur A/V-Ratio V3 ($r = 0,300$; $p = 0,005$) vor.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IL-10 V1	88	2,5	2,5	2,500	0,0000
IL-10 V2	88	3	335	55,38	58,991
IL-10 V3	88	2,5	6,0	2,540	0,3752

Tabelle 10: IL-10 zu V1, V2 und V3

Die Myeloperoxidase ist ein Parameter, der den systemischen oxidativen Stress nach Marathon widerspiegelt. Von der Voruntersuchung zum Tag des Marathons stieg die MPO – Konzentration sehr deutlich an (Tabelle 11: MPO). Es wurde aber kein signifikanter Zusammenhang mit den Gefäßdurchmessern nachgewiesen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MPO V1	88	2,82	812,90	51,4846	93,72759
MPO V2	88	12,66	1200,00	215,6358	213,77611
MPO V3	88	5,72	1200,00	127,4836	179,98196

Tabelle 11: MPO zu V1, V2 und V3

11.7 Gefässdurchmesser und Marathonzeiten – Visite 1,2,3

11.7.1 Korrelationen

Der schnellste Läufer absolvierte den Marathon in 2 h 47 min, der langsamste in 5 h 37 min.

Die Korrelationsanalyse ergab einen zwar signifikanten aber sehr schwachen Zusammenhang zwischen der Marathonzeit V1 und der Differenz der arterio-venösen Ratio von Visite 1 zu Visite 2 - $r = 0,337$; $p < 0,001$ (Abbildung 21). Je schneller die Läufer sind, desto höher ist die AVR.

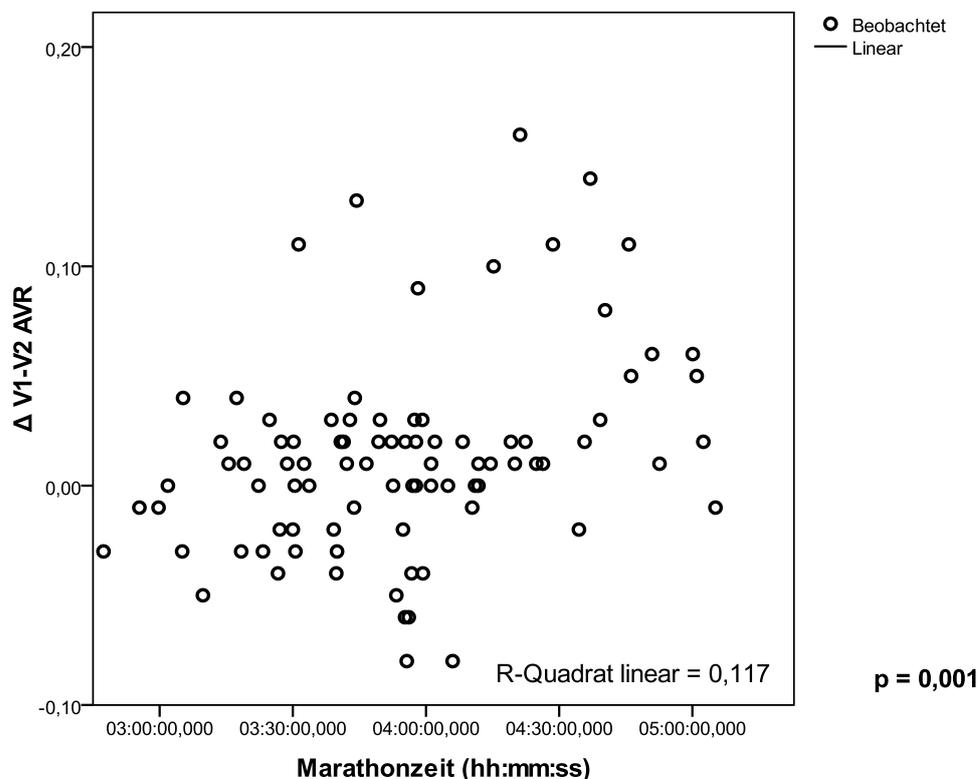


Abbildung 21: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 AVR und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm

Der moderate Zusammenhang zwischen der Marathonzeit und der Differenz des Venen Äquivalents ($\Delta\text{CRVE V1-V2}$) ist negativ mit $r = - 0,410$; $p < 0,001$ (Abbildung 22).

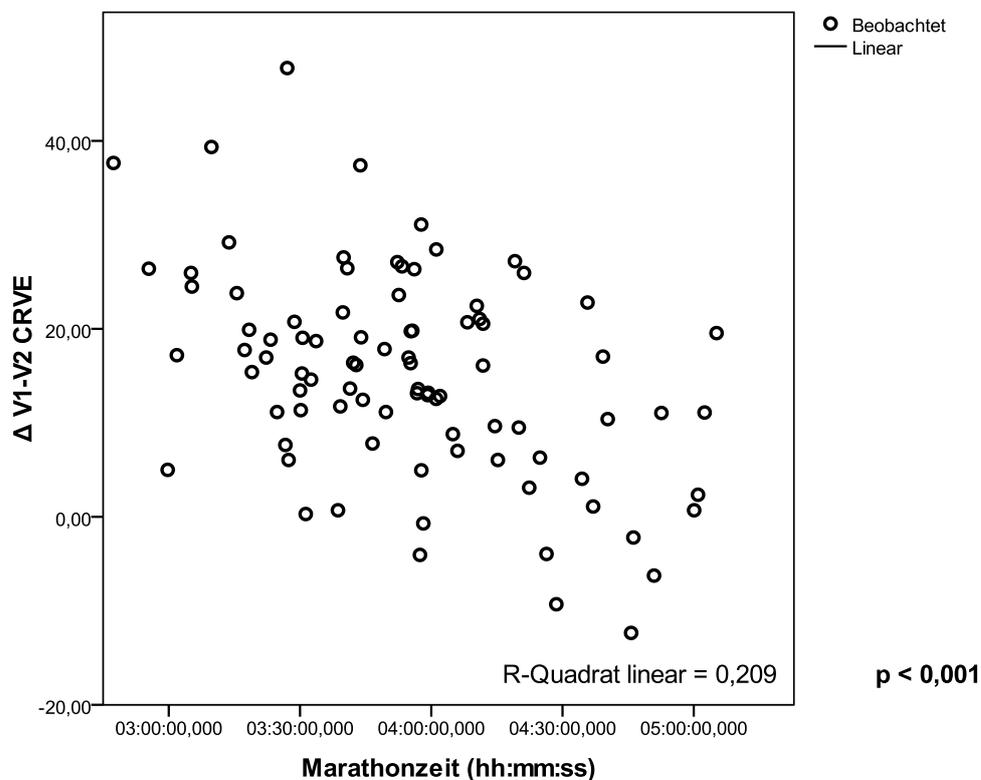


Abbildung 22: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm

Die Marathonzeit V1 korreliert schwach mit der Differenz des Venenäquivalents ($\Delta\text{CRVE V2-V3}$) - $r = 0,299$; $p = 0,005$ (Abbildung 23) und mit der Differenz der arterio-venöse Ratio ($\Delta\text{AVR V1-V3}$) - $r = 0,249$; $p = 0,020$ (Abbildung 24).

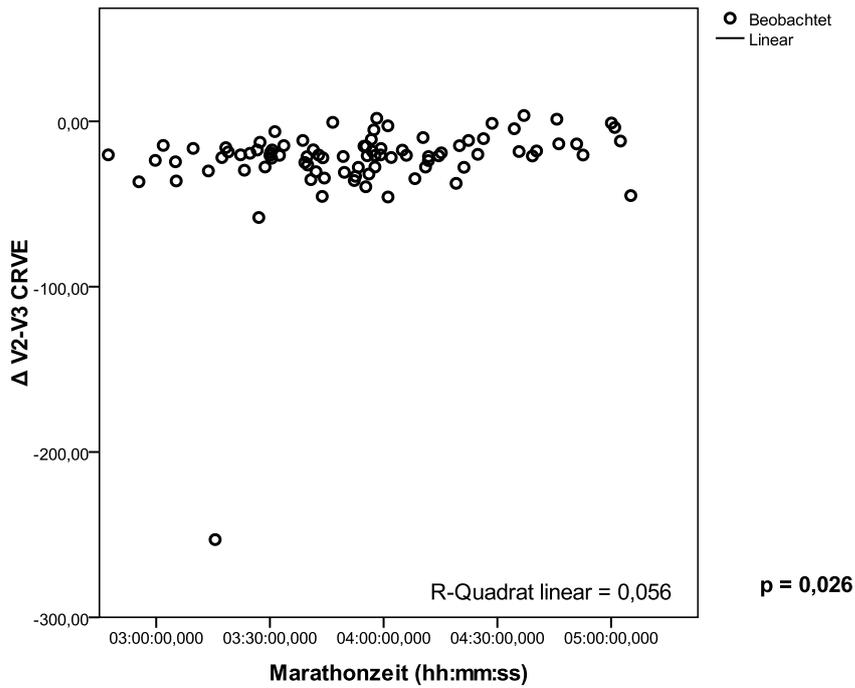


Abbildung 23: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V2 – V3 CRVE und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm

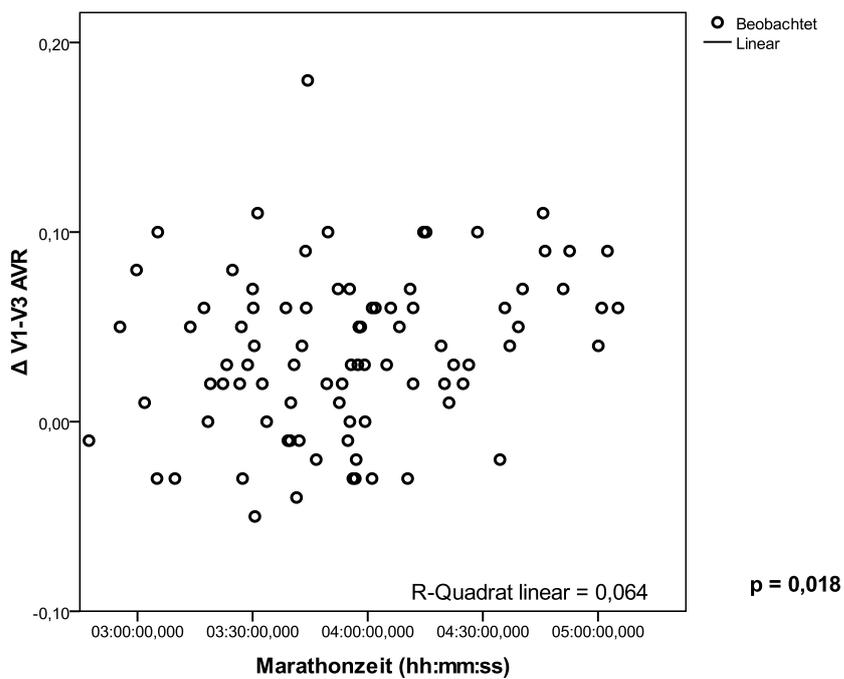


Abbildung 24: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 – V3 AVR und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm

12. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Mal Veränderungen der Retinalgefäße bei Läufern nach erfolgreich absolviertem Marathon untersucht. Primäres Ziel der nichtinvasiven statischen Gefäßanalyse mithilfe einer Funduskamera (Retinal Vessel Analyzer) war es, Informationen über die Auswirkung einer Extrembelastung (Marathonlauf) auf die retinalen Gefäßdurchmesser zu gewinnen.

Unmittelbar nach dem Marathon änderte sich die AVR geringfügig. Erst am Tag nach dem Marathon zeigte sich ein deutlicher, signifikanter Anstieg der AVR. Die Gefäßdurchmesser der Arteriolen (CRAE) und Venolen (CRVE) weiteten sich jeweils nach dem Marathon. Dies erklärt die fast unveränderte AVR post-Marathon. Einen Tag nach dem Marathon normalisierte sich das CRAE wieder, zeigte im Vergleich zur Eingangsuntersuchung aber noch signifikant erhöhte Durchmesser. Das CRVE zeigte einen Tag post-Marathon eine reaktive Konstriktion, was den signifikanten Anstieg der AVR am Tag nach dem Marathon erklärt. Der Anstieg der Durchmesser der Arteriolen und Venolen ergibt sich am ehesten durch das gesteigerte Herzminutenvolumen und Katecholaminwirkung im Kreislauf. Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass sich nach eintägiger Regeneration von einer Marathonbelastung eine günstige retinale Gefäßkonstellation ergibt. Direkt nach Extrembelastung weiten sich die Gefäße möglicherweise aufgrund der stressinduzierten Kreislaufstimulation. Ein unmittelbar negativer Effekt auf die retinalen Gefäßdurchmesser post-Marathon ergibt sich aufgrund dieser Ergebnisse nicht. In der Regenerationsphase kommt es sogar zu einer signifikanten Verbesserung der AVR mit einer venulären Konstriktion. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Tikellis et al. (2010), die eine venuläre Konstriktion nach moderater Belastung aufgezeigt haben.

Die Herzfrequenz stieg signifikant von V1 zu V2 an und blieb bei V3 deutlich höher als bei V1. Der Blutdruck (peripher und zentral) sowie die Gefäßsteifigkeit fielen post-Marathon signifikant ab. Die Messungen zur Gefäßsteifigkeit wurden nur zur Vergleichbarkeit und Berechnung der Korrelationen berücksichtigt. Die Werte stammen aus einer Diplomarbeit im Rahmen der Studie.

Die anti-inflammatorische Wirkung des IL-10 äußerte sich mit dem deutlichen Anstieg von V1 zu V2 im Sinne einer Gegenregulation zum Stressreiz Marathon. Bei V2 und V3 zeigte sich eine positive signifikante aber schwache Korrelation des IL-10 mit der AVR.

Korrelationen des BMI und des Bauchumfanges mit den Retinalgefäßen ergaben sich nicht. Allerdings war unsere Studie auch nicht darauf ausgelegt, solche Unterschiede und Zusammenhänge aufzuzeigen. In vergleichbaren Kollektiven mit Adipösen und gesunden Sportlern konnte ein Zusammenhang festgestellt werden (Hanssen, H., 2008). Trotzdem ist zu erwähnen, dass zu V3 ein signifikanter aber nur schwacher negativer Zusammenhang zwischen dem BMI und der Differenz des Arterien Äquivalents (Δ CRAE V2-V3) bestand. Die Probanden mit kleinem CRAE hatten einen größeren BMI.

In unserer Studie zeigte sich bei den Sportlern kein signifikanter und klinisch relevanter Zusammenhang zwischen dem IL-6, der MPO und den retinalen Gefäßdurchmessern.

Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der Marathonzeit und den Augenparametern. Je schneller die Läufer waren, desto höher war die AVR. Die Marathonzeit V1 korreliert mit der Differenz des Venenäquivalents (Δ CRVE V1-V2) negativ. Die Marathonzeit V1 korreliert schwach mit der Differenz des Venenäquivalents (Δ CRVE V2-V3) und mit der Differenz der arterio-venösen Ratio (Δ AVR V1-V3).

13. Diskussion

Das Verhältnis aus retinalen arteriolen und venulären Gefäßdurchmessern wird in den letzten Jahren zunehmend untersucht. Nur wenige Studien haben bisher die Wirkung körperlicher Aktivität auf die retinalen Gefäßdurchmesser behandelt. Die genauen Mechanismen bei Gesunden sowie bei Risikosportlern sind noch nicht abschließend geklärt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass die retinalen Äquivalente und die AVR für die sensible Diagnostik hinsichtlich Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser und reaktiver Adaptationsmechanismen nach einer extremen Belastung benutzt werden können. Die Assoziation zwischen den Veränderungen der Retinalgefäßdurchmesser und dem Auftreten und der eventuellen Progression von Erkrankungen wie Diabetes mellitus belegen einige Studien. Diabetes mellitus führt zu einer Vergrößerung der Venendurchmesser (Nguyen, T.T, et al., 2008). Die Änderungen der retinalen Äquivalente und der Gefäßgeometrie sind mit großer Wahrscheinlichkeit die wichtigsten Risikofaktoren für das Voranschreiten der diabetischen Retinopathie (Crosby-Nwaobi, R. et al., 2012). Die Augenhintergrundparameter könnten als Prädiktor für das Auftreten und die Progression der diabetischen Retinopathie benutzt werden (Ding, J., et al., 2012). Je schwerer die Retinopathie desto häufiger treten kardiovaskuläre Krankheiten auf, zeigt die CRIC-Studie (Grunwald, J.E., et al., 2012). Diese Studie belegt auch einen direkten Zusammenhang zwischen den Venenäquivalenten und der Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse. Die Arterienäquivalente korrelieren stark mit dem Blutdruck (Gepstein, R., et al., 2012). Die hypertensive Retinopathie ist eine Manifestation des Bluthochdruckes und somit könnte sie für die Frühdiagnostik benutzt werden. Bekannt ist der Zusammenhang (the Beaver Dam Eye Study, the Blue Mountains Eye Study) zwischen kleinerem arteriolärem und zugleich größerem venulärem Durchmesser und erhöhtem Risiko von KHK- und Schlaganfallmortalität. Neuere Studien ergaben, dass die retinalen mikrovaskulären Veränderungen unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren wiederholte zerebrovaskuläre Ereignisse nach ischämischen Schlaganfall vorhersagen können (De Silva, D.A., et al., 2011). Das wäre ein neuartiger vaskulärer Risikofaktor, der der Prävention nützlich werden könnte.

Bekannt ist, dass die chronische Nierenkrankheit das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Studien haben den Zusammenhang zwischen dieser Krankheit und den Augenhintergrundparametern untersucht. Es ergab sich eine Verminderung des CRAE und des CRVE, verbunden mit der Progression der chronischen Nierenkrankheit (Ooi, Q.L., et al., 2011).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßdurchmessern und Übergewicht (Wang, J.J., et al., 2006). Es wurde eine positive Korrelation zwischen größeren venulären Äquivalenten und der Entwicklung von Übergewicht nach 5 Jahren gefunden. Vergleichbar sind die Ergebnisse bei übergewichtigen Kindern (Hanssen, H., et al., 2012). Solche Kinder haben auch kardiovaskuläre Risikofaktoren – hohen Blutdruck, Diabetes, HDL (van Emmerik, N.M., et al., 2012). Eine etwas intensivere körperliche Beschäftigung während Sport und Arbeit scheint dagegen mit einer schmalen CRVE verbunden zu sein (Tikellis, G., et al., 2010). Bei übergewichtigen Sportlern ist das Ausdauertraining mit arterieller Dilatation und damit mit größerer AVR verbunden (Hanssen, H., et al., 2011).

Die Vielzahl von Studien zeigt, dass regelmäßige körperliche Aktivität gesund ist. Die Problematik der gesundheitlichen Auswirkungen von Extrembelastungen wie bei einem Marathon wurde bis heute wenig thematisiert.

Bei den extremen Ausdauersportarten wie Marathonlauf arbeitet das Herz der Läufer unter großer Belastung. Man spricht von kardiovaskulärem Stress. Das führt zu Katecholaminausschüttung. Infolgedessen erhöhen sich das Herzminutenvolumen und der Blutdruck. Von großer Bedeutung bei extremen Sportarten ist der Trainingszustand der Läufer. Die Sportler, die zu wenig trainieren, sind weniger belastbar und deren Herz kann Schädigungen während des Laufens tragen, die erst nach bis zu drei Monaten heilen (Larose, E., 2010).

Es wird kontrovers diskutiert, ob ein Marathonlauf gesund ist oder das Herz schädigen kann. Ausdauersport schützt vor Arteriosklerose und Herzinfarkt. Extreme Sportarten können aber das Kurzzeitrisko für einen Herzinfarkt steigern, wie Publikationen zeigen. Die koronare Herzkrankheit ist der häufigste Grund für kardiovaskuläre Ereignisse bei älteren Sportlern während

Sportveranstaltungen. Marathonläufer (50 Jahre alt) wurden untersucht, und es wurde festgestellt, dass diese ein geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil im Vergleich zur gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung haben (Möhlenkamp, S., et al., 2008). Im Vergleich aber zu der Kontrollgruppe mit ähnlichem Risikoprofil zeigen die Marathonläufer mehr Koronarkalk (Möhlenkamp, S., et al., 2008). Laut Möhlenkamp haben Sportler, bei denen die Arteriosklerose ausgeprägter ist, auch eine höhere Rate an unerkannten Herzmuskelschädigungen.

Ob die extremen Ausdauersportarten direkt zu Gefäß- und Herzschädigung, zu Schwächung des Immunsystems oder zu Störung der Hämostase führen können, müsste weiter untersucht werden, um ernsthafte Komplikationen zu vermeiden.

14. Limitationen

Es gibt einige Limitationen in der Studie. Eine davon betrifft das relativ kleine Probandenkollektiv (109 Teilnehmer). Aufgrund von Ausfällen haben nur 88 Sportler an allen drei Visiten teilgenommen. Noch größere Studien mit komplexeren Untersuchungen würden ausführlichere Ergebnisse liefern.

Unsere Studie ist eine von den ersten, die die Auswirkung einer Extrembelastung auf die Mikrozirkulation untersuchen. Die meisten wissenschaftlichen Arbeiten haben sich mit moderatem Training beschäftigt. Es wäre daher notwendig, größere Studien nach Extrembelastung an Gesunden und Risikosportlern durchzuführen, um exakte Referenzwerte zu erhalten.

In der Studie wurde bei 88 Probanden jeweils ein Auge fotografiert. Die Messeinheit bei der statischen Gefäßanalyse wurde als $1\mu\text{m}$ im Gullstrand's Normalauge definiert. Ein Vasomotorenkollaps könnte die Arterien- und Venendurchmesser beeinflussen, was zu falschen Ergebnissen führen könnte. Aus diesem Grund und im Unterschied zu anderen Studien, wurden drei gültige Aufnahmen gemacht, was die Genauigkeit erheblich optimiert.

Die Berechnungen der Korrelationen und der Subgruppen in der Studie sind multipel durchgeführt worden und sind daher eher als observativ zu sehen. Die klinische Relevanz von signifikanten aber schwachen Korrelationen muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Unsere Studie hat sich mit den Auswirkungen einer der beliebtesten Sportarten – Marathonlaufen beschäftigt. Die wichtigsten Ergebnisse kurz zusammengefasst waren der signifikante Anstieg der AVR zu V1, V2, V3. Das CRAE blieb signifikant erhöht im Vergleich zu Visite 1. Das CRVE zeigte einen Tag nach dem Marathon eine reaktive Konstriktion. Das Marathonlaufen führte zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration der Inflammationsmarker – Interleukin 6, Interleukin 10, Myeloperoxidase. Zu V1 korrelierte die arterio-venöse Ratio signifikant mit den Faktoren peripherer diastolischer Blutdruck, zentraler Blutdruck, Augmentationsindex. Den stärksten Einfluss auf die Augenparameter hatten bei der V2 die Marathonzeit und der zentrale Blutdruck, bei der V3 die Marathonzeit und der diastolische Blutdruck.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich keine Hinweise für eine gesundheitliche Belastung der retinalen und damit zerebralen Mikrozirkulation nach Marathonlaufen ergeben.

15. Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es in der Regenerationsphase nach Marathonlauf zu einer signifikanten Verbesserung der AVR mit venöser Konstriktion kommt. Aus einigen Studien ist bekannt, dass die retinalen Gefäßdurchmesser eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, einen Schlaganfall voraussagen könnten. Von großem Interesse wäre die Auswirkung unterschiedlicher akuter Belastungsformen auf die retinalen Gefäßdurchmesser. Weiterhin wären die Formen des Krafttrainings oder moderate Ausdauerbelastung im Vergleich zu intensiven Intervallbelastungen interessant zu erforschen.

Die statische retinale Gefäßanalyse, non-mydratisch durchgeführt, ist ein nicht-invasives, schmerzfreies und kostengünstiges Verfahren, um die Retinalgefäße zu untersuchen. Die Bestimmung der retinalen Gefäßdurchmesser besonders bei Risikogruppen erlaubt eine frühzeitige Erkennung von Gefäßveränderungen mit entsprechender Therapieoption. So könnten in Zukunft möglicherweise klinisch manifeste Gefäßschäden oder deren Fortschreiten verhindert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anuradha, S., Dunstan, D.W., Healy, G.N., Shaw, J.E., Zimmet, P.Z., Wong, T.Y., Owen, N. (2010) „Physical Activity, Television Viewing Time, and Retinal Vascular Caliber.” *Medicine and Science in Sports & Exercise*. (American College of Sports Medicine) Volume 43 - Issue 2 - 280-286.
2. Auer, J., Aichinger, W., Berent, R., Eber, B., Lamm, G., Lassnig, E., Prammer, W., Weber, T. (2004) “Chronische Infektion, Inflammation und koronare Herzkrankheit.” *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 11 (12): 503-510.
3. Baum, M., Liesen, H. (1997). Sport und Immunsystem. *Der Orthopäde*, **26**: 976-980.
4. Crosby-Nwaobi, R., Heng, L.Z., Sivaprasad, S. (2012) “Retinal vascular calibre, geometry and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.” *Ophthalmologica*. 2012;228(2):84-92.
5. De Silva, D.A., Manzano, J.J., Liu, E.Y., Woon, F.P., Wong, W.X., Chang, H.M., Chen, C., Lindley, R.I., Wang, J.J., Mitchell, P., Wong, T.Y., Wong, M.C. (2011) “Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke.” *Neurology*. 77(9):896-903.
6. Ding, J., Ikram, M.K., Cheung, C.Y., Wong, T.Y. (2012) “Retinal vascular calibre as a predictor of incidence and progression of diabetic retinopathy.” *Clin Exp Optom*. 2012 May;95(3):290-6. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00725.x.
7. Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C., Giugliano, G., Masella, M., Marfella, R., Giugliano, D. (2003) "Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial." *JAMA* **289**(14): 1799-804.
8. Fogoros, R.N. (2003) “Inflammation and Heart Attacks.” (<http://heartdisease.about.com/cs/heartattacks/a/inflamMI.htm>) Stand: 08.09.2012.

9. Gepstein, R., Rosman, Y., Rechtman, E., Koren-Morag, N., Segev, S., Assia, E., Grossman, E. (2012) „Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels“. *Blood Press.* 21(3):191-6.
10. Greite J.H. „Hypertonie und Arteriosklerose aus ophthalmologischer Sicht.“ In: „Gefäßerkrankungen des Auges“, Naumann, G.O.H., Merté H.J., Hollwich, F., Gloor, B. (Hrsg.), Enke, Stuttgart, 1983, 55-70.
11. Grunwald, J.E., Ying, G.S., Maguire, M., Pistilli, M., Daniel, E., Alexander, J., Whittock-Martin, R., Parker, C., Mohler, E., Lo, J.C., Townsend, R., Gadegbeku, C.A., Lash, J.P., Fink, J.C., Rahman, M., Feldman, H., Kusek, J.W., Xie, D., Coleman, M., Keane, M.G. (2012) „Association between retinopathy and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC] Study).“ *Am J Cardiol.* 2012 Jul 15;110(2):246-53.
12. Halle, M., Kemmer, F.W., Stumvoll, M., Thurm, U., Zimmer, P., Scherbaum, W.A.(Hrsg.), Haak, T. (Hrsg.).„Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus - Evidenzbasierte Leitlinie der DDG“. Deutsche Diabetes-Gesellschaft, 2008.
13. Hanssen, H., Drexel, V., Hertel, G., Pressler, A., Vilser, W., Lanzl, I., Schmidt-Trucksäss, A., Halle, M. „Effekt von Ausdauertraining auf retinale Gefäßveränderungen bei Marathonläufern in Abhängigkeit von Trainingszustand und Körpergewicht.“ *Herzmedizin*, **25** (2008) 91-92.
14. Hanssen, H., Nickel, T., Drexel, V., Hertel, G., Emslander, I., Sisic, Z., Lorang, D., Schuster, T., Kotliar, K.E., Pressler, A., Schmidt-Trucksäss, A., Weis, M., Halle, M. (2011) „Exercise-induced alterations of retinal vessel diameters and cardiovascular risk reduction in obesity.“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392768>) Stand: 01.04.2012.
15. Hanssen, H., Nickel, T., Drexel, V., Hertel, G., Emslander, I., Sisic, Z., Lorang, D., Schuster, T., Kotliar, K.E., Pressler, A., Schmidt-Trucksäss, A., Weis, M., Halle, M. (2011) „Exercise-induced alterations of retinal vessel diameters and cardiovascular risk reduction in obesity.“ *Atherosclerosis.* 216(2):433-9.

16. Heart and Stroke Foundation. (2012) "Here is the latest news from the Canadian Cardiovascular Congress 2010 in Montreal, Quebec." (<http://www.heartandstroke.com/site/apps/nlnet/content2.aspx?c=iklQLcMWJtE&b=6349201&ct=8828455>) Stand: 05.09.2012.
17. Holvoet, P. (1999) "Role of oxidatively modified low density lipoproteins and anti-oxidants in atherothrombosis." *Expert Opin Investig Drugs*. 8(5):527-44.
18. Hubbard, L.D., Brothers, R.J., King, W.N., Clegg, L.X., Klein, R., Cooper, L.S., Sharrett, A.R., Davis, M.D., Cai, J. (1999). "Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Ophthalmology* **106**: 2269 – 2280.
19. Ikram, M.K., de Jong, F.J., Vingerling, J.R., Witteman, J.C., Hofman, A., Breteler, M.M., de Jong, P.T. (2004) "Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders?" *The Rotterdam Study. Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **45** 2129 – 2134.
20. Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C., Moss, S.E., Meuer, S.M. (1999) "Retinal emboli and stroke: the Beaver Dam Eye Study." *Arch Ophthalmol* **117**(8): 1063-8.
21. Lakka, T.A., Lakka, H.M., Rankinen, T., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Bouchard, C. (2005). "Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study." *Eur Heart J* **26**(19): 2018-25.
22. Leung, H., Wang, J.J., Rochtchina, E., Tan, A.G., Wong, T.Y., Klein, R., Hubbard, L.D., Mitchell, P. (2003) "Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameter in older population." *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **44** 2900 – 2904.
23. Lund, O.E., „Fundus hypertonicus. Spiegel der Niere oder Hirns?“ *MMW*, 1974, 12, 613-616.

24. Lund, O.E., „Über den Wert retinaler Gefäßveränderungen in der Diagnostik der Arteriosklerose.“ Karger, Basel, 1964.
25. Mathur, N., Pedersen, B.K. (2008). „Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation.“ Hindawi Publishing Corporation.
26. Melanson, S.E., Green, S.M., Wood, M.J., Neilan, T.G., Lewandrowski, E.L. (2006). „Elevation of myeloperoxidase in conjunction with cardiac-specific markers after marathon running.“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074690>) Stand: 01.04.2012.
27. Michelson, G., Baleanu, D., Groh, M.J., Groh, M., Harazny, J., Horstmann, R., Kolominsky-Rabas, P. „Telemedizinisch unterstütztes Screening der retinalen Gefäße („Talking Eyes“)“. Klin Monatsbl Augenheilkunde, **04** (2005) 319-325.
28. Möhlenkamp, S., Lehmann, N., Breuckmann, F., Bröcker-Preuss, M., Nassenstein, K., Halle, M., Budde, T., Mann, K., Barkhausen, J., Heusch, G., Jöckel, K.H., Erbel, R. (2008) „Running: the risk of coronary events: Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners.“ European Heart Journal. 29(15):1903-10.
29. Neilan, T.G., Januzzi, J.L., Lee-Lewandrowski, E., Ton-Nu, T., Yoerger, D.M., Jassal, D.S., Lewandrowski, K.B., Siegel, A.J., Marshall, J.E., Douglas, P.S., Lawlor, D., Picard, M.H., Wood, M.J. (2006) „Myocardial Injury and Ventricular Dysfunction Related to Training Levels Among Nonelite Participants in the Boston Marathon.“ AHA J. Circulation **114**: 2325-2333.
30. Nguyen, T.T., Wang, J.J., Sharrett, A.R., Islam, F.M., Klein, R., Klein, B.E., Cotch, M.F., Wong, T.Y. (2008). „Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care 31, 544-549.
31. Nicklas, B. J., You, T., Pahor, M. (2005). "Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training." CMAJ **172**(9): 1199-209.

32. Nieman, D.C. (2000). Sportimmunologie: Aktuelle Perspektiven für den Sportler. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, **51**, Nr. 9.
33. Oberbach, A., Tonjes, A., Klötting, N., Fasshauer, M., Kratzsch, J., Busse, M.W., Paschke, R., Stumvoll, M., Blüher, M. (2006) "Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance." Eur J Endocrinol **154**(4): 577-85.
34. Ooi, Q.L., Tow, F.K., Deva, R., Alias, M.A., Kawasaki, R., Wong, T.Y., Mohamad, N., Colville, D., Hutchinson, A., Savige, J. (2011) Clinical Journal of the American Society of Nephrology –CJASN. 6(8):1872-8.
35. O'Rourke, M.F., Nichols, W.W., Safar, M.E. (2006). "Brachial and central arterial pressure." Hypertension **48**(1): e1; author reply e2.
36. Otsuki, T., Maeda, S., Lemitsua, M., Saitob, Y., Tanimurab, Y., Ajisakab, R., Miyauchia, T. (2007). "Relationship between arterial stiffness and athletic training programs in young adult men." Am J Hypertens **20**(9): 967-73.
37. Parr J.C., Spears, G.F.S. (1974b). "General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery." Am J Ophthalmol **77**(4): 472-7.
38. Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon, R.O., Criqui, M., Fadl, Y.Y., Fortmann, S.P., Hong, Y., Myers, G.L., Rifai, N., Smith, S.C. Jr., Taubert, K., Tracy, R.P., Vinicor, F. (2003). "Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association." Circulation **107**(3): 499-511.
39. Pedersen, B.K., Steensberg, A., Schjerling, P. (2001b) "Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects." J Physiol. 536: 329-337.

40. Robson-Ansley, P. J., Blannin, A., Gleeson, M. (2007) "Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training." Eur J Appl Physiol, **4** 353-360.
41. Shao, B., Oda, M.N., Oram, J.F., Heinecke, J.W. (2006) "Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein." Curr Opin Cardiol. 21(4):322-8.
42. Smith, W., Wang, J.J., Wong, T.Y., Rochtchina, E., Klein, R., Leeder, S.R., Mitchell, P. (2004) "Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. Hypertension 44. 442-447.
43. Sommer, F., Graf, C. (Hrsg.), (2002). Sports meets medicine: Urologie und Sport- Lifestyle, Sexualität, Onkologie und Sport. Cuvillier: Göttingen.
44. Thomas, N.E., Williams, D.R. (2008). „Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people.“
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627553>) Stand: 01.04.2012.
45. Tikellis, G., Anuradha, S., Klein, R., Wong, T.Y. (2010) „Association between Physical Activity and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.“ Microcirculation. (John Wiley & Sons Ltd) 17, 381-393.
46. Vaitkevicius, P.V., Fleg, J.L., Engel, J.H., O'Connor, F.C., Wright, J.G., Lakatta, L.E., Yin, F.C., Lakatta, E.G. (1993) "Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults." Circulation. 88(4 Pt 1):1456-62.
47. van Emmerik, N.M., Renders, C.M., van de Veer, M., van Buuren, S., van der Baan-Slootweg, O.H., Kist-van Holthe, J.E., Hirasings, R.A. (2012) Arch Dis Child. 2012 Sep;97(9):818-21.
48. W&B Neisel, J., W&B/ Szczesny „Anatomie des Auges“, Bildnachweis, (<http://www.apotheken-umschau.de/Augen>); Stand: 02.04.2012.

49. Wang, J.J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M.D., Klein, B.E.K., Wong, T.Y., Burlutsky, G., Mitchell, P. (2007). "Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations." Eur Heart J **28**(16): 1984-92.
50. Wang, J.J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M.D., Klein, B.E., Wong, T.Y., Burlutsky, G., Mitchell, P. (2007) "Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations." European Heart Journal. 28. 1984-1992.
51. Wang, J.J., Taylor, B., Wong, T.Y., Chua, B., Rochtchina, E., Klein, R., Mitchell, P. (2006) "Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons." Obesity. (Silver. Spring) **14** 206 – 214.
52. Wang, J.J., Taylor, B., Wong, T.Y., Chua, B., Rochtchina, E., Klein, R., Mitchell, P. (2006) "Retinal vessel diameter and obesity: a population-based study in older persons." Obesity. (Silver.Spring) 14. 206-214.
53. Wilund, K.R. (2007). Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease?. Clinical Science. Vol. 112, **11-12**, 543-555.
54. Wong, T.Y., Shankar, A., Klein, R., Klein, B.E.K. Hubbard, L.D. (2004). "Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension." BMJ **329**(7457): 79.
55. Wong, T.Y., Klein, R., Sharrett, A.R., Manolio, T.A., Hubbard, L.D., Marino, E.K., Kuller, L., Burke, G., Tracy, R.P., Polak, J.F., Gottdiener, J.S., Siscovick, D.S. (2003). "The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study." (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689883>) Stand: 01.04.2012)
56. Wong, T.Y., Knudtson, M.D., Klein, R., Klein, B.E.K. Hubbard, L.D. (2004). "A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality." Am J Epidemiol **159**(9): 819-25.

57. Wong, T.Y., Klein, R., Couper, D.J., Cooper, L.S., Shahar, E., Hubbard, L.D., Wofford, M.R., Sharrett, A.R. (2001). "Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study." Lancet **358**(9288): 1134-40.
58. Wong, T.Y., Klein, R., Sharrett, A.R., Duncan, B.B., Couper, D.J., Tielsch, J.M., Klein, B.E.K., Hubbard, L.D. (2002). "Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study." JAMA **287**(9): 1153-9.
59. Zhou, T., Zhou, S.H., Qi, S.S., Shen, X.Q., Zeng, G.F., Zhou, H.N. (2006) "The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome." *Clinica Chimica Acta.* 368(1-2):168-72.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anatomie des Auges.....	12
Abbildung 2: Augenhintergrundaufnahme (eigene Quelle).....	23
Abbildung 3: Vermessung des Augenhintergrundes (eigene Quelle)	24
Abbildung 4: Darstellung der AVR zu V1, V2 und V3	29
Abbildung 5: Darstellung des CRAE (μm) zu V1, V2 und V3	30
Abbildung 6: Darstellung des CRVE (μm) zu V1, V2 und V3	30
Abbildung 7: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 und der AVR V1 mittels Streudiagramm.....	32
Abbildung 8: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 mittels Streudiagramm.....	33
Abbildung 9: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 mittels Streudiagramm.....	34
Abbildung 10: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und der Differenz V1 - V2 des zentralen Blutdrucks mittels Streudiagramm	35
Abbildung 11: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und der Differenz V1 - V2 des zentralen Blutdrucks mittels Streudiagramm	35
Abbildung 12: Boxplotdarstellung des systolischen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen.....	37
Abbildung 13: Boxplotdarstellung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen.....	38
Abbildung 14: Boxplotdarstellung des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen.....	39
Abbildung 15: Boxplotdarstellung des zentralen Blutdrucks (mmHg) V1 aufgeteilt in zwei Gruppen.....	40
Abbildung 16: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der AVR V1 und des AIX V1 mittels Streudiagramm	42

Abbildung 17: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und der Differenz V1 - V2 des AIX mittels Streudiagramm.....	42
Abbildung 18: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der AVR V1 und des Augmentationsdrucks (AP in mmHg) V1 mittels Streudiagramm...	43
Abbildung 19: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und des Augmentationsdrucks (AP in mmHg) V1 mittels Streudiagramm	44
Abbildung 20: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRAE und des Pulsdrucks (PP in mmHg) V1 mittels Streudiagramm.....	45
Abbildung 21: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 AVR und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm	48
Abbildung 22: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 - V2 CRVE und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm.....	49
Abbildung 23: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V2 – V3 CRVE und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm.....	50
Abbildung 24: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Differenz V1 – V3 AVR und der Marathonzeit (hh:mm:ss) mittels Streudiagramm	50

Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater richten, den Herr Univ. – Prof. Dr. Martin Halle für die Überlassung des Dissertationsthemas und die weitere Betreuung durch wertvolle Ratschläge für das Gelingen dieser Arbeit.

Ein großer Dank geht an meinem Betreuer Herrn Dr. Henner Hanssen für die herausragende Betreuung und für seine hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie, sowie bei der Auswertung der Ergebnisse und bei der Zusammenstellung der Doktorarbeit.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich auch bei Herrn Dr. Johannes Scherr für seine fachliche Unterstützung während der Studie und für seine wertvollen Tipps.

Ich danke auch allen Mitarbeitern der Klinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München für ihre tatkräftige Mitwirkung bei der Studie und für ihr freundliches Entgegenkommen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Victoria Kehl und Petra Hoppmann bedanken, die mich bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse unterstützt haben.