



Medizinische Fakultät der TU München

Zentrum für Prävention und Sportmedizin

Die Diastolische Funktion unter Extrembelastungen

im Rahmen der Be-MaGIC Studie

(Beer, Marathon, Genetics, Inflammation, Cardiovascular System)

Astrid Röh

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin 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 13.12.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2014 angenommen.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Dr. Johannes Scherr für die Hilfsbereitschaft und die ausführlichen Gespräche, die er mit trotz vollem Terminkalender immer gerne entgegenbrachte, herzlich bedanken.

Ebenso danke ich Tibor Schuster für die wertvollen Hinweise und fachkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Besonderen Dank auch an meine Eltern und meine Schwester, die mich immer unterstützt und in jeder Hinsicht gefördert haben. Ihr habt diese Arbeit ebenso möglich gemacht wie Lukas Utz. Ich weiß mein Glück zu schätzen.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	9
Wissenschaftlicher Hintergrund und Problemstellung	12
Marathon und kardiovaskuläre Veränderungen.....	12
Diastolische Funktion und ihre Messmethoden	15
Diastolische Funktion und Sport	19
Diastolische Funktion und Polyphenole	21
Material und Methoden	23
Statistik.....	34
Ergebnisse	36
Diastolische Funktion und Sport	37
Einfluss der Herzfrequenz	51
Einfluss des Blutdrucks	52
Einfluss von Schwankungen des Plasmavolumens.....	52
Vergleich der beiden Messmethoden	53
Diastolische Funktion und Inflammation	59
Diastolische Funktion und die Auswirkung der Polyphenole.....	61
Diastolische Funktion und kardiales Troponin T	63
Einflussfaktoren auf die diastolische Funktion während und nach einem Marathon	65
Einfluss des Alters.....	65
Einfluss der Trainingsintensität	66
Einfluss des BMI.....	66
Einfluss der Laufintensität.....	67
Einfluss der Außentemperatur	67
Diskussion.....	68
Diastolische Funktion und Sport	68
Einfluss der Herzfrequenz	71
Einfluss des Blutdrucks	72

Einfluss von Schwankungen des Plasmavolumens.....	73
Vergleich der beiden Messmethoden	74
Messung der Vorhofvolumina mit Indexierung auf BSA im Vergleich mit der Literatur	77
Diastolische Funktion, Inflammation und Polyphenole	78
Diastolische Funktion und kardiales Troponin T	80
Einflussfaktoren auf die diastolische Funktion während und nach einem Marathon	82
Einfluss des Alters.....	82
Einfluss der Trainingsintensität	84
Einfluss des BMI.....	84
Einfluss der Laufintensität.....	85
Einfluss der Außentemperatur	85
Limitationen	87
Schluss	88
Zusammenfassung.....	90
Anhang	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anzahl der Marathonveranstaltungen in der BRD ^{1,2}	9
Abbildung 2 Marathonzielzeiten der unterschiedlichen Altersgruppen aus Tanaka et al.	10
Abbildung 3 Normaler Verlauf von E und A	15
Abbildung 4 Normaler Verlauf von E' und A'	16
Abbildung 5 Einteilung der diastolischen Dysfunktion.....	17
Abbildung 6 Nieman-Liste	25
Abbildung 7 Flow-Diagramm Zweidimensionale Doppler-Auswertung.....	28
Abbildung 8 Flow-Diagramm Dreidimensionale Vorhofvolumetrie.....	29
Abbildung 9 Bestimmung von E und A im PW-Doppler	30
Abbildung 10 Bestimmung von E' und A' im TDI	30
Abbildung 11 Abgrenzung des linken Vorhofes während der Volumetrie	31
Abbildung 12 Enddarstellung der Volumetrie.....	31
Abbildung 13 Endausgabe der Vorhofvolumetrie bei 0 ms	32
Abbildung 14 Endausgabe der Vorhofvolumetrie bei 300 ms	32
Abbildung 15 Plasmavolumen im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	38
Abbildung 16 E/A im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	39
Abbildung 17 E im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	40
Abbildung 18 A im Verlauf über die Visiten 2 bis 5.....	40
Abbildung 19 DT im Verlauf über die Visiten 2 bis 5.....	41
Abbildung 21 E/E' _{lat} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	42
Abbildung 22 E/E' _{med} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	43
Abbildung 23 Verlauf von E/E' _{mean} über die Visiten 2 bis 5	44
Abbildung 24 V _{min} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	45
Abbildung 25 V _{max} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5.....	46
Abbildung 26 Total-EF im Verlauf über die Visiten 2 bis 5	47
Abbildung 27 True-EF im Verlauf über die Visiten 2 bis 5.....	48
Abbildung 28 Total-SV im Verlauf über die Visiten 2 bis 5.....	49
Abbildung 29 ASV im Verlauf über die Visiten 2 bis 5.....	50
Abbildung 30 Korrelation von V _{min} (300 ms) mit E/E' _{lat} an Visite 2	57
Abbildung 31 Korrelation von V _{max} (300 ms) mit E/E' _{lat} an Visite 2	58
Abbildung 32 Korrelation von CRP mit der diastolischen Funktion	60
Abbildung 33 Korrelation von CRP zeitversetzt mit der diastolischen Funktion DF = Diastolische Funktionsparameter	60
Abbildung 35 Verlauf von c-hsTropT über die Visiten 2 bis 5	63
Abbildung 36 Veränderung des Vorhofvolumens und der PW-Doppler Werte im Verlauf des Herzzyklus	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Atriale Volumina, Normwerte für Männer	18
Tabelle 2 Baseline-Daten der Probanden.....	36
Tabelle 3 Veränderungen des Plasmavolumens über die Visiten	37
Tabelle 4 Verlauf von E/A über die Visiten V2 bis V5	38
Tabelle 5 Verlauf von E über die Visiten V2 bis V5.....	39
Tabelle 6 Verlauf von A über die Visiten V2 bis V5	39
Tabelle 7 Verlauf von DT über die Visiten V2 bis V5	41
Tabelle 8 Verlauf von E/E'_{lat} über die Visiten V2 bis V5	42
Tabelle 9 Verlauf von E/E'_{med} über die Visiten V2 bis V5	43
Tabelle 10 Verlauf von E/E'_{mean} über die Visiten V2 bis V5	44
Tabelle 11 Verlauf von V_{min} (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5.....	45
Tabelle 12 Verlauf von V_{max} (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5	46
Tabelle 13 Verlauf von Total-EF (300 ms Verzögerung) über die Visiten V2 bis V5.....	47
Tabelle 14 Verlauf von True-EF (300 ms Verzögerung) über die Visiten V2 bis V5.....	48
Tabelle 15 Verlauf von Total-SV (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5	49
Tabelle 16 Verlauf von Total-SV (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5	50
Tabelle 17 Beeinflussung der 2D Daten durch die Herzfrequenz über den Verlauf der Visiten.....	51
Tabelle 18 Beeinflussung der dreidimensionalen Parameter durch die Herzfrequenz über den Verlauf der Visiten.....	51
Tabelle 19 Beeinflussung der atrialen Volumina durch die Herzfrequenz über den Verlauf der Visiten ..	51
Tabelle 20 Beeinflussung der diastolischen Parameter durch den Blutdruck über die Visiten	52
Tabelle 21 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 2 mit 0ms Verzögerung.....	53
Tabelle 22 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 2 mit 300ms Verzögerung.....	53
Tabelle 23 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 3 mit 0ms Verzögerung.....	54
Tabelle 24 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 3 mit 300ms Verzögerung.....	54
Tabelle 25 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 4 mit 0ms Verzögerung.....	55
Tabelle 26 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 4 mit 300ms Verzögerung	55
Tabelle 27 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 5 mit 0ms Verzögerung.....	56
Tabelle 28 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 5 mit 300ms Verzögerung.....	56
Tabelle 29 Korrelation von E/E'_{lat} mit den atrialen Volumina an V2, adjustiert auf Alter und BSA.....	57
Tabelle 30 Beeinflusste Parameter im Verlauf über die Visiten, FAS-Kollektiv	61
Tabelle 31 Beeinflusste Parameter im Verlauf über die Visiten, PP-Kollektiv	62
Tabelle 32 Veränderungen von E/A, E und A in Abhängigkeit vom Alter über die Visiten V2 bis V5	65
Tabelle 33 Beeinflussung der 3D Daten durch das Alter über die Visiten 2 bis 5	66
Tabelle 34 Herzzykluslänge in Abhängigkeit der Herzfrequenz, Werte aus Bombardini et al.....	71

Tabelle 35 Herzphasen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz, Werte aus Bombardini et al.....	71
Tabelle 36 Altersabhängigkeit der diastolischen Funktion	82
Tabelle 37 Trainingsumfang und diastolische Dysfunktion nach Marathon.....	84
Tabelle 38 Deskriptive Ergebnisse der zweidimensionalen Doppler-Analysen	92
Tabelle 39 Deskriptive Ergebnisse der dreidimensionalen Vorhofvolumetrie	93

Verzeichnis der Abkürzungen

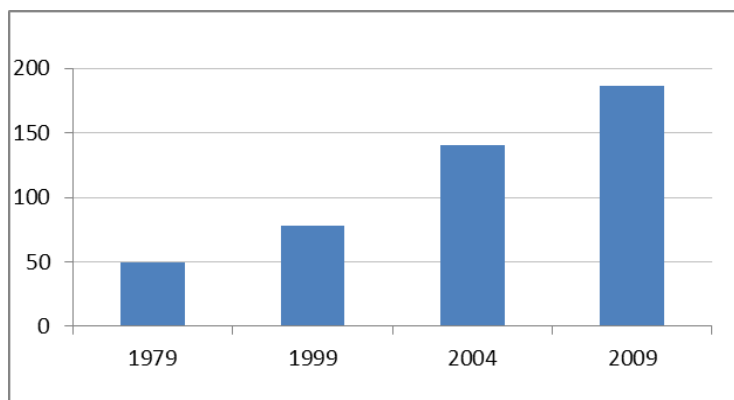
A	Atrial
ASV	atriales Schlagvolumen
AV	atrioventrikulär
BMI	body mass index
Bpm	beats per minute
BSA	body surface area
c-hsTropT	Kardiales high sensitive Troponin T
cm	Centimeter
CRP	C-reaktives Protein
DT	deceleration time
E	Early
EDV	End-diastolisches Volumen
EF	ejection fraction
EKG	Elektrokardiogramm
FAS	Full analysis set
G	Gramm
GAE	Gallussäure-Äquivalent
IL	Interleukin
L	Liter
LA	left atrium
LDL	Low density lipoprotein
Mg	Milligramm
mL	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NSAIDs	non steroidal anti-inflammatory drugs
PP	Per Protokoll
PWD	pulsed wave Doppler
s	Sekunde
SV	Schlagvolumen
TDI	tissue Doppler imaging
TropT	Troponin T
True-EF	true ejection fraction
V_{max}	maximales Volumen
V_{min}	minimales Volumen
V_{preA}	Volumen vor atrialer Kontraktion
Z.n.	Zustand nach

Einleitung

Der Marathonlauf, seit 1896 eine olympische Disziplin, hat im Laufe seiner Geschichte viele Veränderungen erlebt. Angefangen mit der Legende um den Boten Pheidippides, der die historische Strecke zum ersten Mal nach Athen gelaufen ist, bis hin zu den heutigen Varianten wie dem Ultra-Marathon.

Seit 1924 liegt die Distanz des modernen Marathons bei 42,195 km. Vorher wurden zum Teil durch Messungenauigkeiten, zum Teil bedingt durch fehlende Richtlinien, Strecken zwischen 40 km und 42,86 km gelaufen. In Deutschland fand der erste offizielle Marathon im Jahre 1898 statt. Die Distanz von damals 40 km gewann Arthur Tectow mit einer Zeit von 3:15:50 Stunden.

Heute ist der Marathonlauf populärer als jemals zuvor. Das gesteigerte Interesse spiegelt sich in der zunehmenden Zahl an veranstalteten Läufen wider. Einen exemplarischen Überblick dazu liefert Abbildung 1.



Der Aufwärtstrend, besonders deutlich in den neunziger Jahren, hatte mehrere Gründe. Der Laufsport wurde durch Aktionen wie „Trimm dich“ gefördert, die breite Masse fühlte sich angesprochen. So schaffte der Marathon den Sprung vom Spitzensport hin zum Breitensport.

Abbildung 1 Anzahl der Marathonveranstaltungen in der BRD^{1,2}

Nicht nur das Interesse, auch die Leistung der Athleten stieg kontinuierlich an. Arthur Tectow benötigte für die Strecke noch über drei Stunden, doch bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde diese Marke unterschritten. Um 1920 lagen die Zeiten schon bei circa 02:30 Stunden, nahmen bis 1960 nochmals auf 02:15 Stunden ab. Beim Berlin-Marathon 2013 unterbot der Kenianer Wilson Kipsang den bisherigen Rekordhalter Patrick Makau um 15 Sekunden und verbesserte damit die aktuelle Marke auf 2:03:23 Stunden^{1,2}.

¹ <http://de.wikipedia.org/wiki/Marathonlauf>

² <http://www.marathon.de/>

Doch nicht nur die Spitzensportler konnten sich in den letzten Jahrzehnten steigern. Verglichen mit den Läufern unter 50 Jahren, konnten die älteren Teilnehmer ihre Leistungen sogar noch deutlicher verbessern. Untersuchungen des New York Marathons haben außerdem festgestellt, dass diese Gruppe der älteren Läufer einen überproportional großen Zuwachs verzeichnen konnte (Jokl, Sethi, and Cooper 2004).

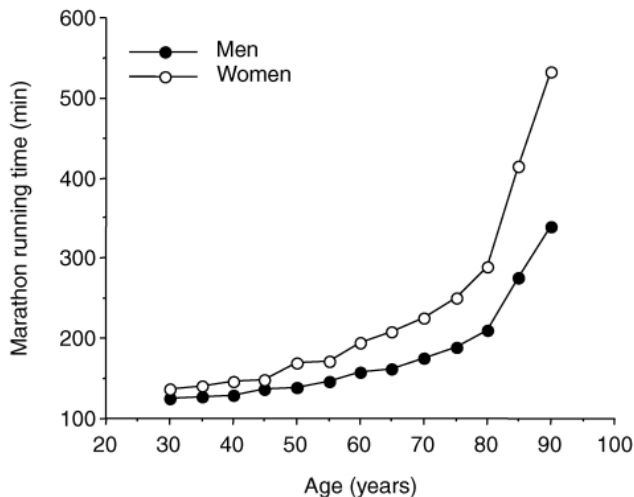


Abbildung 2 Marathonzielzeiten der unterschiedlichen Altersgruppen aus Tanaka et al.

Abb. 2 zeigt graphisch den Trend der Leistungsfähigkeit in Bezug auf das Alter. Man geht davon aus, dass bis zum 35. Lebensjahr die maximale Leistungsfähigkeit besteht. Bis zur fünften bzw. sechsten Lebensdekade findet ein schleichender Leistungsabbau statt, der jenseits dieser Altersgrenzen steil ansteigt (Tanaka and Seals 2008).

Trotzdem entdecken, wie erwähnt, gerade Sportler höheren Alters zunehmend die Leidenschaft für Langstreckenläufe. Den Titel des ältesten Marathonläufers der Welt hält der gebürtige Inder Fauja Singh, der mit 100 Jahren beim Toronto Waterfront Marathon in Kanada 2011 erfolgreich die Distanz absolviert hat. Er verdankt seinen Erfolg laut eigener Aussage unter anderem einer täglichen Tasse Tee³.

Zusammenfassend besteht also eine Tendenz hin zu immer mehr Veranstaltungen, immer schnelleren Laufzeiten und einem Anstieg im Altersdurchschnitt der Läufer (Mathews et al. 2012). Dies birgt Gefahren, über die heute zum großen Teil nur spekuliert werden kann.

Viele der zum Teil unerfahrenen Läufer lassen sich vor Antritt eines Wettkampfs nicht sportmedizinisch untersuchen, so dass eventuelle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Zwischenfälle unerkant bleiben können.

Im Extremfall kann es dabei zu dem oft diskutierten plötzlichen Herztod kommen. Getriggert durch einzelne Todesfälle bei den Veranstaltungen wird dieses Risiko in der Presse bunt thematisiert.

³ <http://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/weltrekord-100-jaehriger-laeuft-rekord-marathon-11496415.html>

Plakative Titel von einzelnen Artikeln wie „Laufen: Das Marathon-Paradox“⁴, „Wann Marathonlaufen gefährlich wird“⁵ oder „Marathon: Der Tod läuft mit“⁶ wecken das Interesse der Leser.

Auch wenn diese Einzelfälle, wie beispielsweise beim London-Marathon 2012⁷, bezogen auf die Masse der Läufer nicht im Vordergrund stehen, weisen sie doch auf kardiale Veränderungen während Extrembelastungen hin. Diese gilt es gerade bei dem sich entwickelnden neuen Sportlerprofil zu präzisieren und ihnen nach Möglichkeit präventiv zu begegnen.

In dieser Doktorarbeit sollen daher die Auswirkungen des Marathonlaufes auf die kardiale Funktion, genauer die diastolische Funktion des Herzens, mit einer neuen Messmethode untersucht werden. Zusätzlich soll hier als möglicher Einflussfaktor die Einnahme von Polyphenolen einbezogen werden. Weitere modulierende Parameter sollen explorativ identifiziert werden.

Letztendlich soll daraus ein tieferes Verständnis der diastolischen Funktion resultieren, das in der Praxis anhand von Risikobewertung und Prävention unter anderem im Breitensport angewandt werden kann.

⁴ <http://www.zeit.de/sport/2011-09/marathon-paradox-herzinfarkt-berlin>

⁵ <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/article/801345/wann-marathonlaufen-lebensgefuehrlich.html>

⁶ http://www.focus.de/sport/mehrsport/tid-6774/marathon_aid_65733.html

⁷ http://www.focus.de/panorama/welt/zusammenbruch-nur-eine-meile-vorm-ziel-spendenrekord-nach-tragischem-tod-beim-marathon-_aid_745000.html

Wissenschaftlicher Hintergrund und Problemstellung

Marathon und kardiovaskuläre Veränderungen

Bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts stellte man Theorien zum Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und deren Einfluss auf Herz und Kreislauf auf. Morris und Crawford verglichen die Häufigkeit von kardiovaskulären Zwischenfällen bei Busfahrern und Schaffnern sowie Postboten und Regierungsangestellten. Jeweils die Berufsgruppe mit höherer körperlicher Aktivität wies eine geringere Inzidenz der koronaren Herzkrankheit auf (MORRIS and CRAWFORD 1958).

Seitdem hat die Forschung in der Beantwortung der Frage nach der Ursache für diese Beobachtungen deutliche Fortschritte gemacht. Man weiß heute, dass sich körperliche Fitness auf viele Bereiche der Gesundheit auswirkt. So werden Risikofaktoren wie Hypertonus (Dimeo et al. 2012; Kelley, Kelley, and Tran 2001) und Diabetes mellitus (Ivy 1997; Praet and van Loon 2009; van Dijk et al. 2012) positiv beeinflusst. Auch auf die Gefäßanpassung (Tinken et al. 2008) wirkt sich moderates Training günstig aus. Die Gesamtmortalität wird signifikant gesenkt (Hu et al. 2005). Die körperliche Inaktivität selber ist ein schwerwiegender Risikofaktor für die Gesamtmortalität (Myers et al. 2004). Um die einzelnen Faktoren in Zahlen zur Sterblichkeitsreduktion zusammenzufassen, starteten Liisa Byberg et al. 1970 eine groß angelegte Follow-up Studie. Sie beobachteten 2205 Probanden über einen Zeitraum von 35 Jahren und verglichen hierbei zu mehreren Zeitpunkten die Sterblichkeit mit der sportlichen Aktivität. Sie stellten fest, dass sowohl die absoluten Sterblichkeitszahlen wie auch das relative Risiko deutlich mit der Fitness korrelierten. Hierbei war es auf lange Sicht unerheblich, in welchem Alter die Probanden mit der körperlichen Aktivität begonnen hatten. Wen et al konnten in einer weiteren Studie zeigen, dass sich 90 Minuten körperliche Aktivität pro Woche auch bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mortalitäts-senkend auswirken können (Byberg et al. 2009; Wen et al. 2011).

Im Gegensatz zu den positiven Auswirkungen des bisher dargestellten moderaten Trainings wird eine intensive, körperliche Extrembelastung wie der Marathonlauf kontrovers diskutiert. Hierbei widmete man sich auch der Thematik des plötzlichen Herztodes im Zusammenhang mit exzessiver Belastung. Eine Übersichtsstudie zum Thema zählte zwischen 1980 und 2006 insgesamt 1866 Vorfälle, bezogen auf die Summe verschiedener Spitzensportarten. Auf den Marathon entfielen davon 20 Todesfälle, allesamt kardiovaskulär bedingt (Maron et al. 2009). Weitere Studien zeigten auch eher niedrige absolute Zahlen, die verglichen mit dem Risiko zum Beispiel für einen tödlichen Verkehrsunfall, noch deutlicher in den Hintergrund traten (Corrado et al. 2006; Redelmeier and Greenwald 2007). Das höchste Risiko tragen männliche Marathonläufer, die Inzidenz ist in der letzten Dekade in dieser Gruppe gestiegen (Kim et al.

2012). Die höhere Todesrate über die letzten zehn Jahre konnte in einer weiteren Studie jedoch nicht bestätigt werden (Mathews et al. 2012).

Das leicht erhöhte relative Risiko für den plötzlichen Herztod bei Extrembelastungen kann durch regelmäßiges Training modifiziert werden. Bei nur einer Trainingseinheit pro Woche liegt es nach Albert et al. bei 74,1, steigert man das Training auf mindestens 5 Einheiten pro Woche erreicht man eine Senkung auf 10,9 (Albert et al. 2000). Demnach scheint ein regelmäßiges und häufiges Training präventive Wirkung in Bezug auf den plötzlichen Herztod zu haben. Auch kurze Intervalle höherer Intensität können sich positiv auswirken (Thompson and Mitchell 1984).

Wichtig für die Beurteilung der Ursachen dieser kardiovaskulären Zwischenfälle ist ein Verständnis davon, wie das Herz auf physische Belastung reagiert. Ein Sportlerherz, wie man es im Volksmund kennt, bezeichnet die muskulären und physiologischen Veränderungen im Zuge einer Anpassungsreaktion an höhere Belastung. Barry J. Maron et al. haben dies in einem Review zusammengefasst. Man unterscheidet zwischen Ausdauersport, wie es der Marathon darstellt, und Kraftsport. Bei beiden Trainingsformen nehmen sowohl die linke Herzmasse als auch der Durchmesser von linker Kammer und zum Teil des linken Vorhofes zu. Beim Ausdauersport steigen jedoch Durchmesser und Wanddicke gleichermaßen als Reaktion auf erhöhte Volumenbelastung an, was als exzentrische Hypertrophie bezeichnet wird (Maron and Pelliccia 2006). Dadurch bleiben die Wandspannung und der Masse/Volumen-Index konstant. Bei Kraftsport hingegen steigt die Wanddicke aufgrund des erhöhten peripheren Widerstandes deutlich an, während der Durchmesser nur gering zunimmt. Dies definiert eine konzentrische Hypertrophie (Kasikcioglu 2011).

Die Volumenbelastung mit resultierender Dilatation sowohl des Ventrikels als auch des Vorhofes wird bei zwei Themen interessant. Bei der Beurteilung der diastolischen Funktion soll hierauf noch detailliert eingegangen werden, sie ist aber auch relevant bei der Frage nach der Ursache für plötzlichen Herztod.

Hier wurden bisher verschiedene Theorien aufgestellt. Oft wurde die Rolle von durch Sport ausgelöste Arrhythmien diskutiert (Bisbal and Mont 2012; Mont, Elosua, and Brugada 2009). Diese können unter anderem durch einen dilatierten Vorhof begünstigt werden (Vaziri et al. 1994). Die Dilatation in Verbindung mit Fibrose stellt einen möglichen Ausgangspunkt für Arrhythmien dar (Bisbal and Mont 2012; Wilhelm et al. 2012). Weitere Einflussfaktoren sind z.B. Elektrolytstörungen, Katecholamine oder das autonome Nervensystem (Walker, Calkins, and Nazarian 2010). Auf dem Boden einer vorbestehenden Herzkrankheit könnten diese einen Auslöser für kardiale Zwischenfälle darstellen. Bei jungen Sportlern kommen dazu vor allem angeborene Herzfehler in Betracht, wohingegen bei älteren Athleten eher die koronare Herzkrankheit eine Rolle zu spielen scheint (Kim et al. 2012; Thompson et al. 2007).

Neben diesen direkten kardialen Erscheinungen treten nach einem Marathon auch messbare Veränderungen im Blut auf, die indirekt auf eine Schädigung des Herzens hindeuten können. So ist nach längeren Ausdauerbelastungen wie dem Marathon das kardiale Troponin T (cTropT) erhöht (Saravia et al. 2010; Scherr et al. 2011). Dieser Proteinkomplex wird aus beschädigten Herzmuskelzellen freigesetzt, was man sich deshalb vor allem in der Diagnose und Beurteilungen von Ischämien zunutze macht. Die Ursachen für die Freisetzung im Anschluss an Belastungen werden kontrovers diskutiert, genauso wie der direkte Zusammenhang mit der Herzfunktion (Alonsozana and Christenson 1996; Shave et al. 2007).

Neuere Studien bevorzugen das kardiale hoch-sensitive TroponinT (hs-cTropT) als sensitiveren Marker, der auch kleinste Mengen des Troponins im Blut identifizieren kann. Der negative prädiktive Wert konnte damit verbessert werden (Lippi et al. 2011; Mingels et al. 2009).

In der Be-MaGIC Studie wurde daher das hs-cTropT gemessen um es mit verschiedenen kardialen Veränderungen, so auch der diastolischen Funktion, in Zusammenhang zu bringen.

Diastolische Funktion und ihre Messmethoden

Obwohl die diastolische Funktion isoliert und im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität bereits mehrfach untersucht wurde, herrscht kein Konsens über genaue Normwerte oder das beste Verfahren zur Messung. Während die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) bereits einen guten Eindruck über die systolische Funktion vermittelt, fällt es bei der Beurteilung der diastolischen Funktion schwerer, anerkannte Parameter zu bestimmen. Dies liegt an den vielfältigen, vor allem echokardiographischen Möglichkeiten. In der Be-MaGIC Studie wurde eine etablierte Methode, die Doppler-Messung, mit einer neueren dreidimensionalen Untersuchung gepaart.

Zwei Arten des traditionellen Dopplers wurden eingesetzt: der Pulsed-wave-Doppler (PWD), der den Blutfluss über die Atrioventrikular-Klappe (AV-Klappe) misst und der Tissue-Doppler (TD), der die Geschwindigkeit der Anulusebenenbewegung während der Diastole misst. Mit beiden Verfahren kann man Rückschlüsse auf die Druckverhältnisse in Vorhof und Kammer ziehen.

Wichtig zur Beurteilung der Ergebnisse ist die Kenntnis der vorherrschenden Drücke und deren physiologische Veränderungen. Um Blut vom Vorhof in die Kammer zu befördern, ist immer ein Druckgradient zwischen den beiden Kompartimenten nötig. Zu Beginn der Diastole sind alle Klappen geschlossen, die AV-Klappe wird erst geöffnet sobald der Ventrikeldruck unter den Vorhofdruck sinkt. Es folgt die schnelle Ventrikelfüllung (E = early filling), die durch den Ventilebenenmechanismus begünstigt wird und etwa 80 % des linksventrikulären Füllungsmechanismus stellt. Modulierende Faktoren sind hier das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV), der Vorhofdruck und die linksventrikuläre Compliance (Appleton et al. 2000). Die Drücke in Kammer und Vorhof sind nun ausgeglichen, es findet kaum Volumenverschiebung statt (Diastase). Die anschließende Vorhofkontraktion (A = atrial filling) erhöht wieder den nötigen Druckgradienten und trägt noch 10 – 30 % bei⁸ (Ommen and Nishimura 2003).

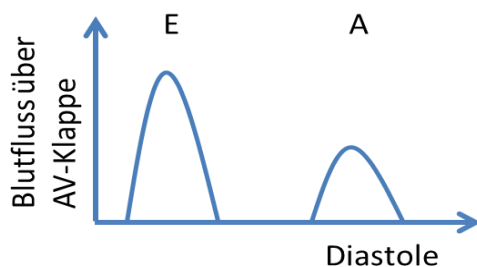
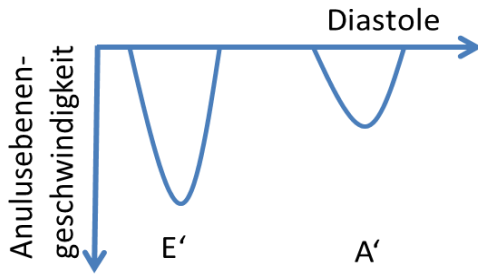


Abbildung 3 Normaler Verlauf von E und A

Der Blutfluss über die AV-Klappe liefert im PW-Doppler die E (early)- und A (atrial)-Werte. Bei normaler diastolischer Funktion sollte der E-Wert größer sein als der A-Wert, der Quotient E/A demnach größer 1 sein. Dies veranschaulicht, dass der Ventrikel in der frühen Phase der Diastole (E) schnell genug relaxiert, um den Großteil der Blutmenge ohne die spät einsetzende Vorhofkontraktion (A) zu befördern.

⁸ Physiologie, Elsevier Verlag Urban & Fischer, Deetjen/Speckmann/Hescheler, 4. Auflage 2005



Im Tissue-Doppler wird die Bewegung der Anulusebene verfolgt. Man erhält ähnlich wie beim PW-Doppler einen E'- und einen A'-Wert. Die Messung kann sowohl lateral als auch septal/medial durchgeführt werden. Ein wichtiger diastolischer Parameter ist hierbei der E/E'-Quotient.

Abbildung 4 Normaler Verlauf von E' und A'

Zur Abschätzung der diastolischen Funktion wurden im Laufe der Jahre unterschiedliche Empfehlungen herausgegeben. Zunächst setzte man im Jahre 1998 auf den E/A-Quotient als sensitivsten Marker (1998). In den Folgejahren wurde dieser Parameter jedoch weiter untersucht und er stellte sich, allein betrachtet, als unzureichend heraus. In herangezogenen Patientenkollektiven mit diastolischer Dysfunktion war der E/A-Quotient Wert häufig unauffällig (Petrie et al. 2004). 2007 wurde eine überarbeitete Empfehlung herausgegeben. Danach dient zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion primär der E/E'-Quotient, der bei Werten > 15 als pathologisch zu betrachten ist. Ist der Quotient nur leicht erhöht, $15 > E/E' > 8$, sollen weitere Marker herangezogen werden. Hier kann zum Beispiel auf einen E/A-Quotient $< 0,5$ oder eine Deceleration-time (DT) > 280 ms zurückgegriffen werden (Paulus et al. 2007).

Der E/E'-Quotient ist deshalb so interessant, weil er potentielle Einflussfaktoren wie Alter und linksventrikuläre Relaxationskinetik abschwächt und vor allem den gewünschten linksatrialen Druck bzw. den linksventrikulären Füllungsdruck repräsentiert. Dies wird erreicht, da E vom linksventrikulären Druck, der linksventrikulären Relaxationskinetik und vom Alter abhängt, E' großteils vom Alter und der Relaxationskinetik. (Ommen et al. 2000; Paulus et al. 2007). E' kann sowohl lateral als auch septal/medial gemessen werden. Insgesamt scheint die laterale Messung der medialen überlegen zu sein (Park et al. 2006). Ein neuerer Marker ist der Quotient E/E'_{mean} . Hierbei wird der Mittelwert von E'_{lat} und E'_{med} gebildet und mit E in Bezug gesetzt. Im Vergleich mit invasiven Methoden zur Identifikation der diastolischen Dysfunktion scheint E/E' den anderen echokardiographischen Parametern überlegen zu sein (Kasner et al. 2007; Oh et al. 2006). Wir haben in der BeMaGIC-Studie alle drei Quotienten (E/E'_{lat} , E/E'_{med} und E/E'_{mean}) bestimmt, um einen umfassenden Überblick zu gewinnen.

Insgesamt kann man mit der Kombination dieser Messungen die diastolische Dysfunktion in drei Schweregrade unterteilen. Tschöppe und Paulus haben hier die bisherigen Ergebnisse zusammengefasst: bei einer leichten Dysfunktion ist die Relaxationszeit verlangsamt, der Vorhofdruck aber noch nicht erhöht. Der E/A-Quotient ist < 1 , E/E' noch < 8 (I). Die moderate Dysfunktion zeichnet

sich durch einen zusätzlich bestehenden erhöhten Vorhofdruck aus, der den nötigen Druckgradienten zwischen den beiden Kompartimenten wiederherstellt. Daher ist E/A wieder > 1 , E/E' liegt nun bei 8 - 15 (II). Die schwere Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine weitere Abnahme der Compliance. Dieses restriktive Muster hat Werte von $E/A > 1$ sowie $E/E' > 15$ (III) (Redfield et al. 2003; Tschope and Paulus 2009).

Abbildung 5 stellt die einzelnen Situationen graphisch dar. Hier zeigt sich bei der moderaten Form der Dysfunktion, der sogenannten Pseudonormalisierung, wie man von der gleichzeitigen Betrachtung beider Doppler-Messungen profitieren kann. Würde man isoliert den PW-Doppler betrachten, könnte man die Diagnose leicht verfehlen.

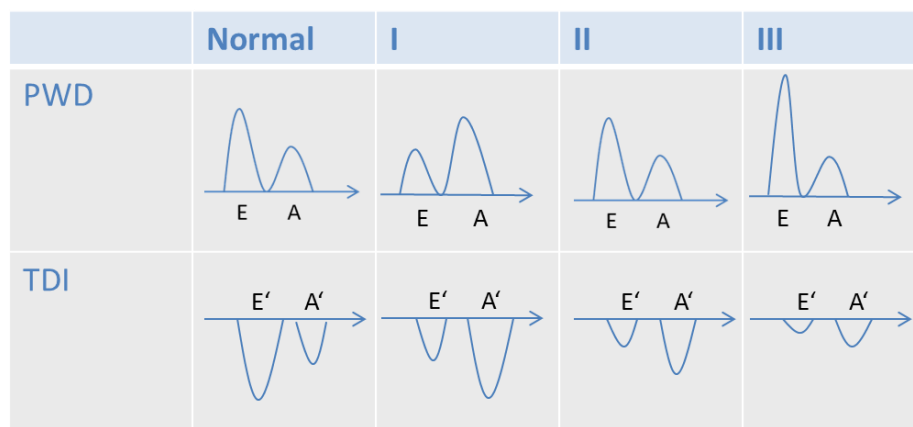


Abbildung 5 Einteilung der diastolischen Dysfunktion

Ein weiterer, etwas aufwändigerer Ansatz zur Abschätzung der diastolischen Funktion ist die Bestimmung der Vorhofgröße. Hintergrund ist der Gedanke, dass bei erhöhter Volumenbelastung und erhöhten Vorhofdrücken eine atriale Dilatation resultieren müsste. Dies bezieht sich auf die Situation der diastolischen Dysfunktion ab Grad II, da ab hier erhöhte Drücke im Atrium vorliegen. Tatsächlich wurde hier ein Zusammenhang festgestellt, der sogar zum Teil bessere Vorhersagen zur diastolischen Funktion lieferte als die Doppler-Untersuchungen (Pavlopoulos and Nihoyannopoulos 2009; Russo et al. 2012; Teo et al. 2010).

Bereits 1969 gab es erste Untersuchungen zu diesem Thema (Hirata et al. 1969). Seither wurden mehrere Methoden entwickelt. Eine sehr praktikable, da leicht durchführbare Anwendung ist die Bestimmung des antero-posterioren Durchmessers des Vorhofs. Diese eindimensionale Untersuchung hat aber den Nachteil, dass sie der asymmetrischen Form der Atria nicht gerecht wird und hier ungenaue Werte liefert (Lester et al. 1999).

Daraufhin wurde dazu übergegangen, die Vorhofgröße zweidimensional abzuschätzen. Tops et al. haben die einzelnen Möglichkeiten hierbei in einem Paper zusammengefasst. Danach stehen die kubische, die ellipsoide, die Flächen/Längen-Methode und die Berechnung nach modifizierter Simpsons Regel zur Verfügung. Die besten Übereinstimmungen erzielten die beiden letztgenannten (Lester et al. 1999; Tops et al. 2007; Ujino et al. 2006). Doch auch hier kann die exakte Größe der Vorhöfe nur abgeschätzt werden und birgt bedingt durch die asymmetrische atriale Form Messungenauigkeiten. Im Jahr 2006 wurden Referenzwerte veröffentlicht, die im Rahmen der Framingham Studie ermittelt wurden. Hier wurde das Volumen an 1099 gesunden Probanden zweidimensional bestimmt.

Atriale Volumina	Referenzbereich	Leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
LA Volumen (mL)	18 – 58	59 – 68	69 – 78	≥ 79
LA Volumen/BSA (mL/m ²)	22 ± 6	29 – 33	34 – 39	≥ 40

Tabelle 1 Atriale Volumina, Normwerte für Männer aus (Lang et al. 2006), BSA = Body Surface Area

Es wurde weiter nach neuen Methoden gesucht, die auch über asymmetrische Formen präzisere Aussagen treffen konnten. Letztendlich ging man zu einer dreidimensionalen Messung der Atria über um diesen Gedanken Rechnung zu tragen (Vizzardi et al. 2012). Als Goldstandard der Vorhofvolumetrie kann die Bestimmung mittels Magnetresonanztomographie angesehen werden (Lang et al. 2005). Diese ist jedoch im klinischen Alltag wenig praktikabel und teuer. Eine gute Alternative stellt die 3D-Echokardiographie dar (Anwar et al. 2008; De et al. 2008; Mor-Avi, Sugeng, and Lang 2009; Muller et al. 2007; Murata et al. 2008). Sie zeigt Bilder, die in der anschließenden Auswertung gute Näherungswerte an die MRT-Daten liefern (Artang et al. 2009).

Rohner et al. bestätigten die guten Korrelationen zwischen der dreidimensionalen Volumetrie in der Echokardiographie und den MRT-Daten. So zeigte V_{\max} Korrelationen von $r = 0,92$ mit $p < 0,001$, V_{\min} von $r = 0,95$ mit $p < 0,001$, True-EF von $r = 0,82$ mit $p < 0,001$. Die True-EF gibt die EF während der atrialen Kontraktion an. Die per Ultraschall gemessenen Volumina lagen etwas unter den MRT-Werten. Hier kam V_{\max} auf $95,0 \pm 44,7$ vs. $119,8 \pm 50,5$ mL mit $p < 0,001$ und V_{\min} auf $58,1 \pm 41,3$ vs. $83,3 \pm 52,6$ mL mit $p < 0,001$. Die True-EF hingegen wurde tendenziell zu hoch gemessen mit $42,8 \pm 15,2$ vs. $34,2 \pm 15,4$ % mit $p < 0,001$ (Rohner et al. 2011).

Diese Erkenntnisse zeigen die gute Eignung der neuen Messmethode, welche auch in der Be-MaGIC Studie zum Einsatz kam. An einem größeren Kollektiv sollte getestet werden, ob beide Methoden gleichermaßen Veränderungen der diastolischen Funktion, die akut durch einen Marathon ausgelöst werden, darstellen können. Auch unter Ruhebedingungen vor Antritt des Marathons sollte mit beiden

Methoden vergleichend untersucht werden. Somit hatten wir neben der hohen Probandenzahl auch verschiedene Messzeitpunkte um über die Vergleichbarkeit der Methoden möglichst präzise Aussagen treffen zu können.

Diastolische Funktion und Sport

Insgesamt hat die diastolische Dysfunktion in der Gesamtbevölkerung eine hohe Prävalenz. Tatiana Kuznetsova et al. untersuchten hierzu eine belgische Population von 593 Teilnehmern, das mittlere Alter lag bei $52,4 \pm 15,3$ Jahren. Sie ermittelten eine Prävalenz von 27,3 % (Kuznetsova et al. 2009). Weitere Studien bestätigten ähnlich hohe Prävalenzen mit Werten zwischen 11 und 34 % (Abhayaratna et al. 2006; Fischer et al. 2003; Redfield et al. 2003). Die Varianz zwischen den unterschiedlichen Studien ergab sich aus verschiedenen Geräten, Definitionen der diastolischen Dysfunktion und der betrachteten Population.

Weiterhin scheint die diastolische Dysfunktion auch in der Pathogenese der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejection Fraction maßgeblich beteiligt zu sein (Kasner et al. 2007; Zile, Baicu, and Gaasch 2004). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt für vierzigjährige Männer bei 21 %, für vierzigjährige Frauen bei 20 %. Die American Heart Association beziffert die Ausgaben im Rahmen der Herzinsuffizienz im Jahre 2007 auf über 30 Milliarden US-Dollar (Rosamond et al. 2007). Somit stellt die diastolische Funktion nicht nur ein epidemiologisches, sondern auch ein weitreichendes gesundheitsökonomisches Problem dar. Daraus erklären sich zum einen die klinische Relevanz und zum anderen das hohe Forschungsinteresse.

Neben den bereits dargestellten Studien zu den unterschiedlichen Messmethoden wurden auch verschiedene Einflussfaktoren auf die diastolische Funktion veröffentlicht. Dazu zählen z.B. auch die Auswirkungen von körperlicher Bewegung bis hin zum Extremsport wie Marathon. Zahlreiche Studien konzentrierten sich auf die Veränderungen der diastolischen Funktion im Anschluss an starke körperliche Belastungen wie den Marathon (Alshaher et al. 2007; Douglas et al. 1987; George et al. 2005; Hassan et al. 2006; Manier et al. 1991; Neilan et al. 2006a; Neilan et al. 2006b; Whyte et al. 2000).

Neilan et al. konnten in einer Untersuchung im Rahmen des Boston Marathons zeigen, dass sich der hierfür repräsentative E/A-Quotient von $2 \pm 0,5$ vor Marathon auf $1,3 \pm 0,3$ nach Marathon verminderte. Außerdem ist hier die diastolische Funktion, im Gegensatz zu ebenfalls auftretenden leichten Veränderungen in der systolischen Funktion, bei Follow-up Untersuchungen 3 – 4 Wochen später immer noch auffällig gewesen (Neilan et al. 2006b).

Keith George et al. untersuchten neben dem E/A-Quotienten auch den E/E'-Quotienten und fanden hier keine Abweichung nach dem Lauf: $3,4 \pm 0,8$ zu $3,3 \pm 0,7$. Der E/A-Quotient, E' sowie A' waren hingegen, analog zu den anderen Studien, signifikant verändert (George et al. 2005).

Eine weitere Studie mit 60 Probanden stellte einen verminderten E/A-Quotienten nach einem Marathon fest, hier lagen die Werte vorher bei $1,6 \pm 0,4$ und fielen ab auf $1,0 \pm 0,4$. Auch die TDI-Werte zeigten deutliche Veränderungen. So fiel E' gemessen in cm/s sowohl in lateraler Messung von 12 ± 2 auf 8 ± 2 als auch in septaler Messung von 10 ± 2 auf 8 ± 2 ab. Jedoch war der E/E'-Quotient nicht signifikant verändert. Die linksatriale Größe wurde hier zweidimensional bestimmt, dabei konnten keine signifikanten Unterschiede durch den Lauf ermittelt werden (Neilan et al. 2006a).

Bisher wird in der Literatur kontrovers diskutiert, warum sich die Quotienten unterschiedlich verhalten. Es wurden verschiedene Erklärungsmodelle herangezogen. Unter anderem wurde versucht, das unterschiedliche Verhalten auf die Änderung der Vorlast nach einem Marathon zurückzuführen. Beide Quotienten gelten als Vorlast-abhängig, wobei der E/E'-Quotient hier weniger betroffen scheint (Alarrayed, Garadah, and Alawdi 2009; Dincer et al. 2002; Hung et al. 2004; Lee et al. 2007).

In der Be-MaGIC Studie sollten zum ersten Mal die diastolischen Veränderungen durch einen Marathonlauf mit den etablierten Methoden, den Doppler-Messungen des Blutflusses über die AV-Klappe sowie den TDI-Messungen, untersucht und mit den neuen atrialen Volumenmessungen verglichen werden. Der Fokus lag hierbei auf der Art der Veränderung, dem zeitlichen Rahmen des Auftretens beziehungsweise der Rückbildung und, wie später noch beschrieben, modulierenden Einflussfaktoren.

Diastolische Funktion und Polyphenole

Neben den diastolischen Veränderungen können weitere körperliche Reaktionen auf progressiven Ausdauersport beobachtet werden. So findet man direkt im Anschluss an einen Langlauf eine überschießende Entzündungsreaktion. Diese wird besonders repräsentiert durch IL-6 und unterscheidet sich von der Reaktion auf Krankheitserreger vor allem durch den geringeren Anstieg der Entzündungsparameter CRP, TNF- α und IL-1 β (Febbraio and Pedersen 2002; Ostrowski et al. 1999; Petersen and Pedersen 2005; Suzuki et al. 2002). Bei moderatem Training hingegen kann diese Reaktion nicht beobachtet werden: hier zeigt sich direkt im Anschluss an die Belastung keine Änderung, jedoch langfristig ein durchschnittlicher Rückgang der Entzündungsmarker (Markovitch, Tyrrell, and Thompson 2008; Tomaszewski et al. 2003).

Chrysohoou et al. haben einen Zusammenhang zwischen der diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und erhöhten Entzündungswerten gefunden. Hierbei gingen unter anderem IL-6, TNF- α , CD14 sowie der E/E'-Quotient mit in die Berechnungen ein (Chrysohoou et al. 2009).

Es gibt verschiedene Berichte darüber, dass sich bestimmte Lebensmittel positiv auf Entzündungsreaktionen auswirken können. Dabei erlangten die Flavonoide, wie sie vor allem in Sauergutprodukten, Tee, Kaffee, Schokolade und verschiedenem Obst und Gemüse vorkommen, einen besonderen Stellenwert. Vor allem Äpfel erwiesen sich als außerordentlich reichhaltig an Flavonoiden (Gonzalez et al. 2011; Lotito and Frei 2006).

Im letzten Jahrzehnt stieg das Interesse an diesen Stoffen stark an, es wurde vor allem der anti-inflammatorische Effekt hervorgehoben. So wirken Flavonoide unter anderem über eine Hemmung von NF- κ B, weiteren Zytokinen und Adhäsionsmolekülen regulierend auf den Entzündungsvorgang ein (Suzuki et al. 2009). Diese Erkenntnisse stammen jedoch hauptsächlich aus in-vitro Studien.

Eine in-vivo Studie konnte bei männlichen Probanden auch positive Effekte aufzeigen, darunter eine Verringerung der Oxidation von LDL sowie eine erhöhte Aktivität der Superoxid-Dismutase (Medic-Saric et al. 2009). Die Reaktionsmechanismen, die hinter den Auswirkungen in vivo stehen, sind allerdings umstritten. Im Gegensatz zu den in vitro-Untersuchungen hat man hier eine sehr geringe Bioverfügbarkeit der Stoffe im Körper festgestellt.

Weitere klinische Studien untersuchten die in-vivo Auswirkungen. Hiernach wird nicht nur die Entzündungsreaktion positiv beeinflusst, ähnliche Beobachtungen machte man auch in Bezug auf die Herzfunktion. Untersucht wurde z.B. die Zirkulation in den Koronarien, die durch die Einnahme von Polyphenolen signifikant erhöht werden konnte. Dies wurde auf eine verbesserte Endothelfunktion

zurückgeführt (Hozumi et al. 2006). Eine finnische Forschungsgruppe hat im Rahmen einer Kohorten-Studie die Langzeitauswirkungen von Flavonoid-Einnahmen auf das Risiko der koronaren Herzkrankheit untersucht. Gemessen an der täglichen Einnahme von flavonoid-haltigen Lebensmitteln wie Äpfeln konnte dabei eine signifikante Reduktion des Risikos nachgewiesen werden (Knekt et al. 1996).

In die gleiche Richtung weisen Studien, welche die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit in Verbindung setzten mit der Menge an konsumiertem Tee (Kuriyama et al. 2006). Dieser enthält vor allem die Flavonoide Catechin und Theaflavin, die sich in anderen Studien als kardioprotektiv erwiesen haben (Dreger et al. 2008).

Ähnliche Effekte werden dem Konsum von Wein und Bier zugesprochen. Bei dem Wein wird nochmals unterschieden zwischen rot und weiß; die protektiven Effekte liegen hier zugunsten des Rotweins (Whitehead et al. 1995). Genauso steigert alkoholfreies Bier die anti-oxidativen Kapazitäten im Blut (Ghiselli et al. 2000).

Die erwähnten Studien weisen somit insgesamt einen anti-inflammatorischen und kardioprotektiven Effekt der Flavonoide nach. Beide Effekte könnten sich auch auf Situationen wie einen Marathonlauf übertragen lassen. Die bereits beschriebene Entzündungsreaktion könnte zum Teil gehemmt werden. Zusammen mit der erhöhten Koronardurchblutung könnte sich dies auch auf die diastolische Dysfunktion im Anschluss an den Lauf auswirken.

Durch diese Erkenntnisse angeleitet, wurden in der Be-MaGIC Studie die Polyphenole als möglicher Einflussfaktor auf die diastolische Funktion mit einbezogen.

Material und Methoden

Die soeben dargestellten Theorien sollten als sekundäre Endpunkte im Rahmen der Be-MaGIC-Studie doppelblind, Placebo-kontrolliert, randomisiert und prospektiv genauer untersucht werden. An einem repräsentativen Kollektiv an Marathonläufern wurden zunächst die Auswirkungen des Marathons auf die diastolische Funktion näher betrachtet, beurteilt sowohl in 3D- als auch in 2D-Echokardiographie Aufnahmen. Hierbei sollte auch die Frage geklärt werden, inwieweit die unterschiedlichen Aufnahmetechniken äquivalent sind und sich auf den klinischen Alltag übertragen lassen. Durch Messungen an zwei weiteren Zeitpunkten nach dem Marathon wurde die Rückbildung der Veränderungen beobachtet.

Zusätzlich wurden Einflussfaktoren auf die Veränderung der diastolischen Funktion untersucht. Dazu gehören vor allem die erwähnten Polyphenole. Explorativ sollten weitere mögliche Faktoren erfasst werden, so z.B. das Alter oder der Blutdruck.

Zur benötigten Fallzahlberechnung wurde der primäre Endpunkt der Studie herangezogen. Dieser zielte auf die Fragestellung ab, ob sich der bereits beschriebene Entzündungseffekt nach einem Marathon durch Polyphenole mindern ließe. Hier wurde als Parameter Interleukin-6 verwendet. Die klinische Relevanz dieser vermuteten Veränderung wurde mittels eines standardisierten Fragebogens evaluiert, der die Inzidenz von Entzündungen des oberen Respirationstraktes ermittelte.

Neben der in dieser Arbeit diskutierten diastolischen Funktion zielte die Be-MaGIC Studie auf weitere sekundäre Endpunkte ab. Diese beinhalteten sowohl vaskuläre als auch echokardiographische Parameter. Zur Abschätzung der vaskulären Funktion diente die arterio-venöse Ratio der Gefäße am Augenhintergrund. Echokardiographisch wurden die beiden Ventrikel im Hinblick auf die systolische Funktion beurteilt.

Insgesamt sollten mindestens 250 Probanden für die Studie gewonnen werden. Zur Berechnung der Veränderung sollte der t-Test für unverbundene Stichproben dienen. Es sollte ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 % und eine Teststärke von 80 % erreicht werden. Zuletzt berücksichtigte man noch ein zu erwartendes Drop-out von 20 %.

Die Probanden für die Studie wurden durch Inserate in Zeitschriften wie „Runner's World“, via Internetanzeigen oder durch persönliche Kontakte rekrutiert. Einschlusskriterien waren:

- Gesunde Männer zwischen 20 und 60 Jahren
- Mindestens einen Marathon/Halbmarathon absolviert
- Einverständniserklärung liegt vor

Ausschlusskriterien waren:

- Manifeste Herzerkrankung, Angina pectoris
- Insulinabhängiger Diabetes mellitus
- Medikamentöse Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2
- Muskuloskelettale Erkrankung
- Psychiatrische Erkrankung
- Neoplasien
- Akuter oder chronischer Infekt
- (Z.n.) Alkoholismus
- Einnahme von Medikamenten oder Supplementation mit Einfluss auf den Immunstatus
- Bekannte Malabsorption

Von den anfänglich rekrutierten 374 Probanden konnten 277 in zwei Gruppen randomisiert werden. Eine Hälfte erhielt das Verum-Produkt in Form von alkoholfreiem Weißbier, die andere Hälfte ein Placebo-Produkt. Dieses stellte ein isotonisches Sportgetränk mit identischer Zusammensetzung wie das alkoholfreie Weißbier, jedoch ohne Polyphenol-Gehalt dar. Die Farbe sowie der Geschmack waren einander angeglichen, die Flaschen unterschieden sich nur in der Farbe der Deckel. So wurde eine Identifikation des Testgetränkes sowohl durch die Probanden als auch durch die Untersucher verhindert.

Der Polyphenol-Gehalt des Verums betrug $32,6 \pm 0,1$ mg Gallussäure-Äquivalente pro 100 g (mg GAE/100 g), hauptsächlich bestehend aus Catechin (4,7 mg GAE /100g), Epicatechin (0,8 mg GAE /100g), Procyanidin B-3 (3,3 mg GAE /100g), anderen Proanthocyanidinsäuren (0,5 mg GAE /100g), Vanillinsäure (1,5 mg GAE /100g), Syringasäure (4,2 mg GAE /100g), p-Cumarsäure (1,5 mg GAE /100g), Ferulasäure (5,2 mg GAE /100g), Sinapinsäure (0,4 mg GAE /100g), anderen Hydroxyzimtsäuren (0,9 mg GAE /100g), Isoxanthohumol (3,9 mg GAE /100g) und anderen Flavonoiden (5,4 mg GAE /100g).

Das Verum-Getränk wurde von „Erdinger Weissbräu“, Werner Brombach GmbH, Erding, gebraut und abgefüllt. Das Placebo-Getränk wurde von „Härtsfelder Familienbrauerei Hald“, Dischingen, bereitgestellt.

Das Getränk sollte ab 3 Wochen vor dem Marathon eingenommen werden, die angestrebte Menge lag bei 1,5 Liter pro Tag. Die Uhrzeit war den Probanden freigestellt, doch sollte an Trainingstagen das Getränk möglichst zum Laufen eingenommen werden. Die Probanden erhielten ein Trink-Tagebuch, in

dem sie die tatsächlich konsumierten Mengen täglich eintragen sollten. Die Compliance der Probanden wurde durch regelmäßige Telefon-Interviews gesichert.

Um außerdem die Auswirkungen von Polyphenolen, die durch andere Lebensmittel zugeführt werden, zu minimieren, erhielten die Probanden eine ernährungswissenschaftliche Schulung durch die Diplom-Ökotrophin Nina Schaller. Hier wurde den Läufern vermittelt, welche Nahrungsmittel aufgrund des Polyphenol-Gehaltes vermieden werden sollten. Auch wurden Auswirkungen von probiotischen Joghurts, Ernährungssupplementen und Medikamenten erläutert. Das Ganze fasst die Nieman-Liste zusammen, an der sich die Läufer während der Studienzeit orientieren konnten.

Breakfast Foods	
Foods to eat:	Foods to avoid:
<ul style="list-style-type: none"> • Cold cereals (Whole grains, wheat, grape nuts, etc.) • Hot cereals (oatmeal, grits, etc.) • Low fat milk, cottage cheese, cheese (made with skim milk) • Egg Substitutes (EggBeaters, etc.) • Thinned juice spritzer • Seeds and nuts • Whole grain breads, bagels • Honey, peanut butter • Fat-free margarine/butter spreads or sprays (I Can't Believe It's Not Butter, etc.) • Decaffeinated/regular coffee 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatty meats (bacon, sausage, etc.) • Oils, margarine, butter • Whole milk, regular cheese • Eggs • A lot of fresh and dried fruits or vegetables and juices • Probiotic yogurt • Large-doses of vitamins or mineral supplements
Lunch and Supper Foods:	
Foods to eat:	Foods to avoid:
<ul style="list-style-type: none"> • Low fat meats broiled, baked, or grilled (chicken, turkey, fish, etc.) • Whole grains breads • Pastas and rice • Low fat sauces (Tomato or herb sauces) • Low fat cheese, sour cream, and milk • Low fat Mayonnaise and salad dressings • Cooked and Raw vegetables of all kinds in MODERATE amounts (seasonings only, not gravies or butter) • (Soft drinks) • Decaffeinated/regular coffee 	<ul style="list-style-type: none"> • High fat meats (beef, pork, sausage, luncheon and fried or blackened meats) • Oils, margarine, butter, gravies, high fat salad dressings, etc. • Meat or cream sauces • Eggs, regular cheese, whole milk • A lot of fresh and dried fruits or vegetables and juices • Wine, beer, fruit juice • Large-doses of vitamins, mineral or nutritional supplements

Abbildung 6 Nieman-Liste

Um einen Überblick über die tatsächliche Ernährung zu erhalten, wurden die Probanden gebeten, an jeweils 3 Tagen vor Visite 2 und dem Marathon Ernährungsprotokolle zu führen.

Weiterhin wurde den Läufern durch wöchentlich von dem Diplom-Sportwissenschaftler Dan Lorang angebotene Lauftreffs die Möglichkeit gegeben, Fragen zu stellen und sich auszutauschen. Nebenbei wurden hierdurch die Compliance gestärkt und die Läufer durch Laufstilberatung auf den Marathon vorbereitet.

Während des Laufes wurden die Probanden gebeten, eine Pulsuhr zu tragen, um die unterschiedlichen Belastungsniveaus zu differenzieren. Der prozentuale Anteil der maximalen Herzfrequenz (%HRmax)

wurde als Quotient aus der durchschnittlichen Herzfrequenz (HRM) und der maximalen Herzfrequenz (HR_{max}) berechnet.

Hierbei wurde die maximale Herzfrequenz mit folgender Formel berechnet:

$$HR_{max} = 220 - \text{Lebensjahre}$$

Für die Bestimmung des body mass index (BMI) diente die Formel:

$$\text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2$$

Die body surface area (BSA) wurde mittels der Mosteller-Formel errechnet:

$$BSA [m^2] = ([\text{Größe(cm)} \times \text{Gewicht(kg)}] / 3600)^{\frac{1}{2}}$$

Visite 1 fand 5 Wochen vor dem Lauf statt. Hierbei wurden eine Eingangsuntersuchung und eine erste laborchemische Diagnostik durchgeführt. Falls vorhanden, wurden hier Ausschlusskriterien wie Lebererkrankungen identifiziert und Baseline-Daten für die späteren Vergleiche festgestellt.

Bei der zweiten Visite eine Woche vor dem Marathon wurden erneut eine laborchemische Diagnostik sowie zusätzlich eine Echokardiographie, eine Anthropometrie und ein EKG durchgeführt. Neben der Erhebung von weiteren Baseline-Daten wurden bei Visite 2 Fragebögen verteilt. Hiervon zielte einer auf die Trainingsintensität in der Vorbereitungsphase des Marathons ab. Dabei wurden bereits absolvierte Marathon-Rennen ebenso erfragt wie die wöchentlichen Trainingskilometer in den 10 Wochen vor dem Lauf.

Ein weiterer Fragebogen sollte die persönlichen kardiovaskulären Risikofaktoren darstellen, indem nach der familiären Belastung und z.B. dem Lipidprofil oder vergangenen Herzerkrankungen gefragt wurde.

Direkt im Anschluss an den Lauf erfolgte Visite 3, bei der alle Untersuchungen von Visite 2 außer der Anthropometrie wiederholt wurden. Hier konnten die Läufer dank mehrerer parallel laufender Stationen sowohl die Blutabnahmen als auch die restlichen Untersuchungen innerhalb einer Stunde nach dem Marathon durchlaufen. So konnte trotz der großen Probandenzahl eine frühzeitige und dadurch aussagekräftige Untersuchung der Parameter direkt im Anschluss an einen Marathon sichergestellt werden.

Visite 4 und 5 fanden 24 Stunden bzw. 72 Stunden nach dem Marathon statt; auch hier mit identischer Diagnostik und in identischem Umfeld.

Aus logistischen Gründen wurden die Probanden auf zwei Marathons aufgeteilt. Die erste Gruppe lief am 5.7.2009 den eigens für die Studie organisierten Wissenschaftsmarathon im Olympiapark. Die zweite Gruppe nahm am München-Marathon am 11.10.2009 teil. Um Auswirkungen von unterschiedlichen Untersuchungs-Settings auszuschließen, fanden bei beiden Gruppen die Untersuchungen in der Werner-von-Linde-Halle im Olympiapark statt.

Letztlich konnten 212 Probanden in die endgültige Auswertung eingeschlossen werden. Sie absolvierten erfolgreich den Marathon und konnten bei allen 5 Visiten untersucht werden. Einen Überblick geben folgende Flow-Diagramme der zwei – und dreidimensionalen Auswertung.

1. Doppler-Auswertung im zweidimensionalen Ultraschall

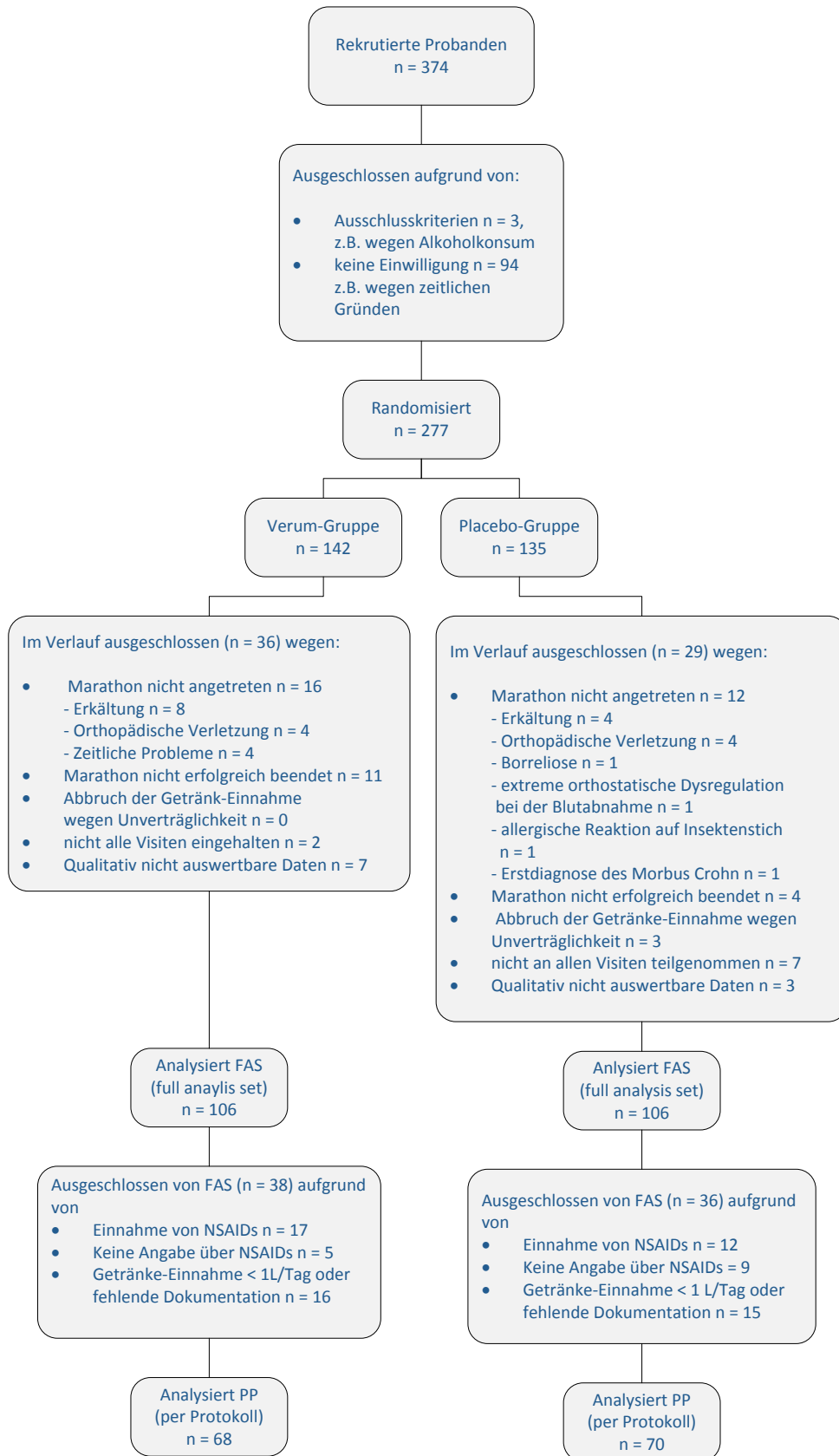


Abbildung 7 Flow-Diagramm Zweidimensionale Doppler-Auswertung

2. Dreidimensionale Vorhofvolumetrie

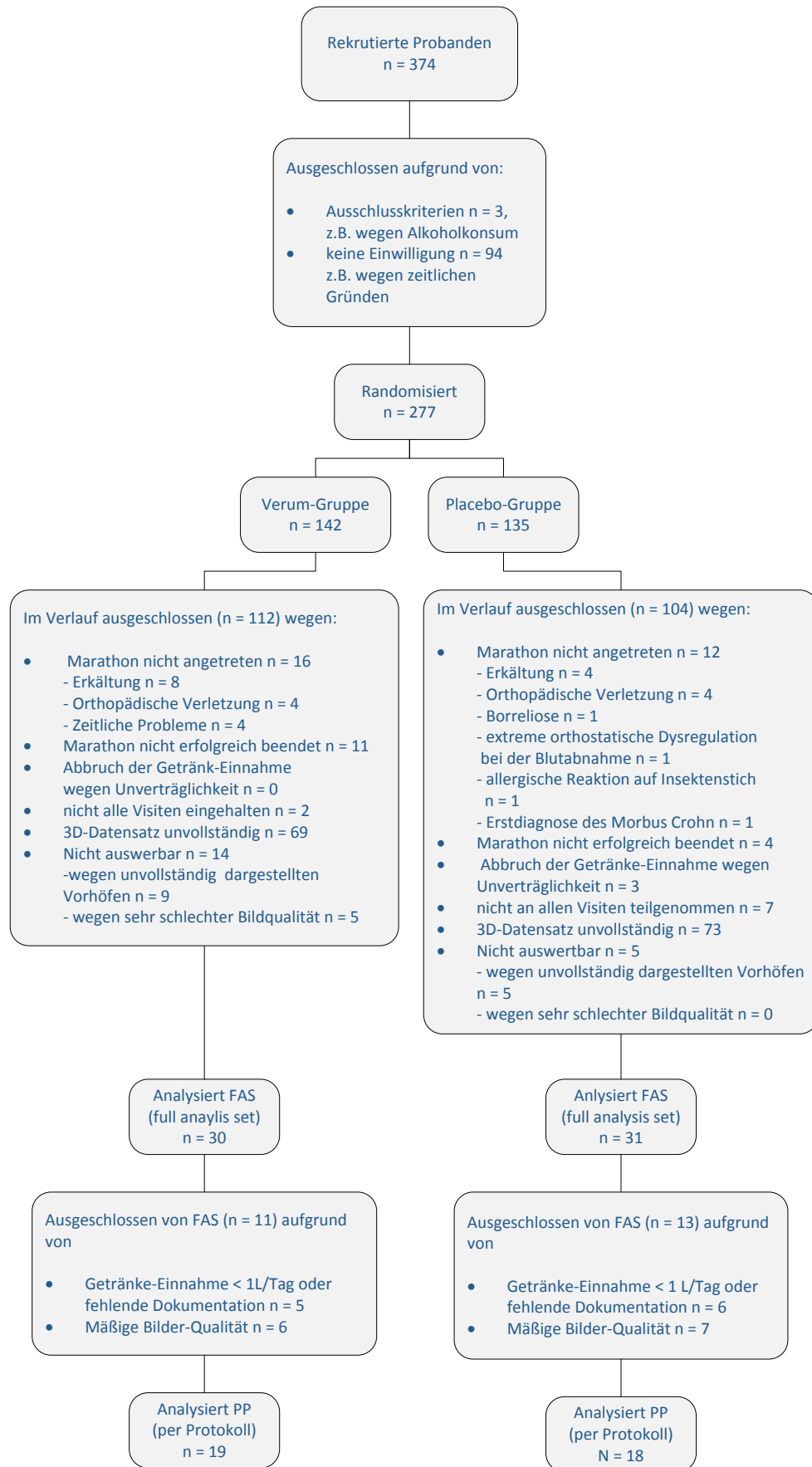


Abbildung 8 Flow-Diagramm Dreidimensionale Vorhofvolumetrie

Die Echokardiographie wurde durch erfahrene Untersucher transthorakal in der end-expiratorischen Atempause durchgeführt. Die Probanden befanden sich hierfür in Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper. Die komplette Untersuchung beinhaltete die dreidimensionalen Aufnahmen sowie zweidimensionale Messungen. Hierzu gehörten parasternal die lange und kurze Achse und der apikale Zwei-, Drei- und Vierkammerblick, jeweils mit PWD, TDI und dreidimensionalen Messungen.

Für die zweidimensionalen Messungen wurde ein S5-1 Breitband Schallkopf von Philips Medical Imaging, Hamburg, verwendet. Die Geschwindigkeiten in der frühen (E) und späten (A) Diastole wurden mittels PW-Doppler gemessen. Daraus wurde der E/A-Quotient berechnet. Weiterhin wurde hier die Deceleration Time (DT) bestimmt.

Die Geschwindigkeit der Anulusebene in der frühen (E') und späten (A') Phase wurde sowohl am interatrialen Septum/medial als auch an der freien Ventrikelseite des Mitralklappenringes/lateral im apikalen Vierkammerblick gemessen. Hiermit konnten nun E'/E'_{med} und E'/E'_{lat} bestimmt werden. E'/E'_{mean} wurde mit der Formel $E'/[(E'_{lat} + E'_{med})/2]$ berechnet.

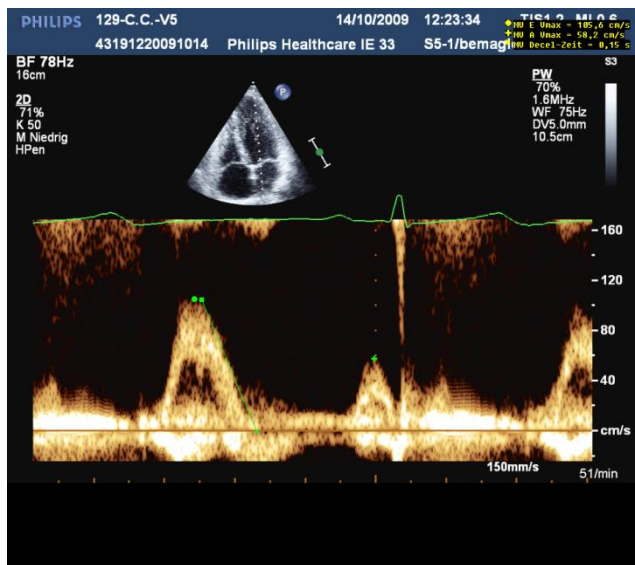


Abbildung 9 Bestimmung von E und A im PW-Doppler

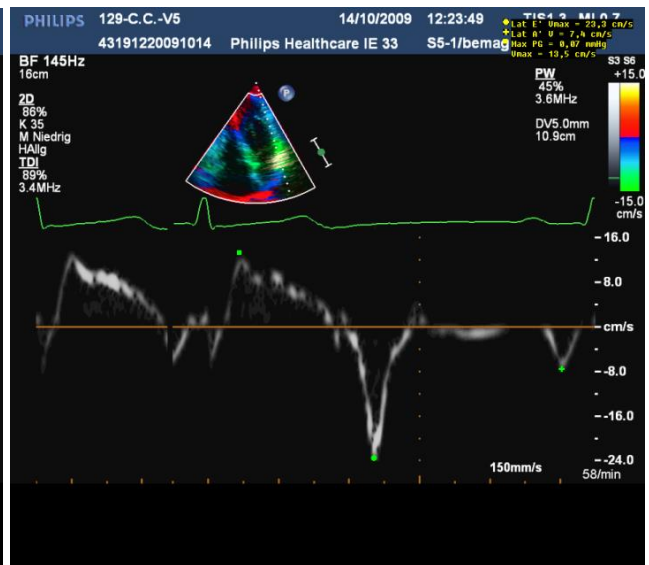


Abbildung 10 Bestimmung von E' und A' im TDI

Direkt im Anschluss wurden die dreidimensionalen Daten erhoben. Hier wurde ein X3-1-xMATRIX-Phased-Array-Schallkopf von Philips Medical Imaging, Hamburg, benutzt. Um die linken Herzvolumina ganzheitlich mit bis zu $92 \times 84^\circ$ darzustellen, wurden sieben R-Wellen getriggerte Subvolumina während einer end-expiratorischen Atempause zusammengefügt. Die Tiefe und der Winkel des Schallsektors wurden an das minimale Level angepasst, mit dem noch der komplette linke Ventrikel und Vorhof abgebildet werden konnte. Das zeitliche Auflösungsvermögen der Datensätze lag zwischen 25 und 34 ms.

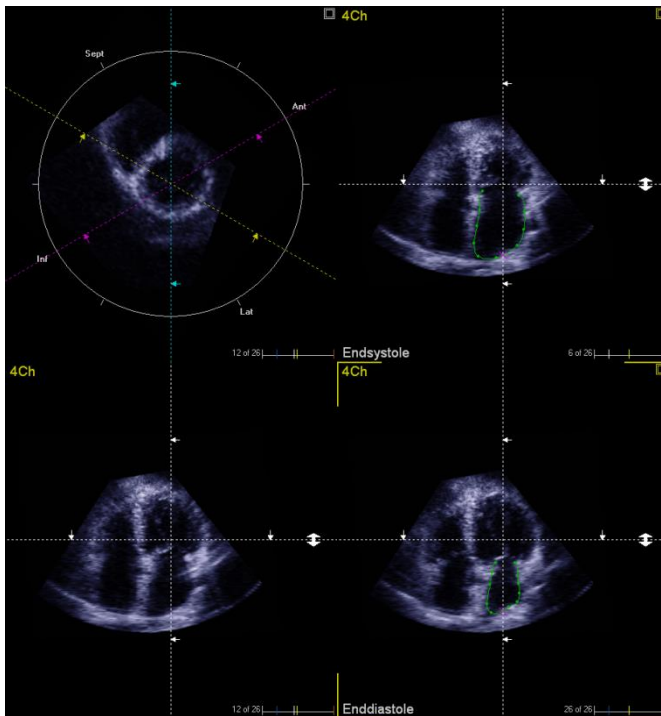


Abbildung 11 Abgrenzung des linken Vorhofes während der Volumetrie

Alle Datensätze wurden zur Offline-Analyse an eine QLAB Bearbeitungsstelle von Philips gesendet. Das linksatriale Volumen wurde mittels einer speziell entwickelten Software (4D LA Function von TomTec, München) bestimmt. Das maximale Volumen V_{max} wurde unmittelbar vor dem Öffnen der Mitralklappe, also in der Endsystole des Ventrikels, beurteilt. Im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick wurden jeweils mehrere Abtastpunkte manuell gesetzt, woraus das Volumen über den Herzzyklus automatisch berechnet wurde. Die Pulmonalvenen-Eingänge wurden nicht mit eingeschlossen. Bei Bedarf konnte manuell noch in jeder Einstellung nachbearbeitet werden.

Das minimale Volumen V_{min} wurde analog dazu unmittelbar vor dem Schließen der Mitralklappe, also in der Enddiastole des Ventrikels, gemessen. Aus diesen Volumina ergab sich das totale Schlagvolumen (Total-SV) mit $V_{max} - V_{min}$.

Zusätzlich wurde eine Markierung (preA) an den Zeitpunkt gesetzt, an dem die atriale Kontraktion einsetzte. So wurde das Volumen V_{preA} definiert. Das atriale Schlagvolumen (ASV) wurde berechnet aus $V_{preA} - V_{min}$. Es gibt den Anteil an, der während der atrialen Kontraktion ausgeworfen wird. Die Total-EF wurde mittels $(V_{max} - V_{min})/V_{max} \times 100 \%$ und die True-EF mittels $ASV/V_{preA} \times 100 \%$ berechnet.

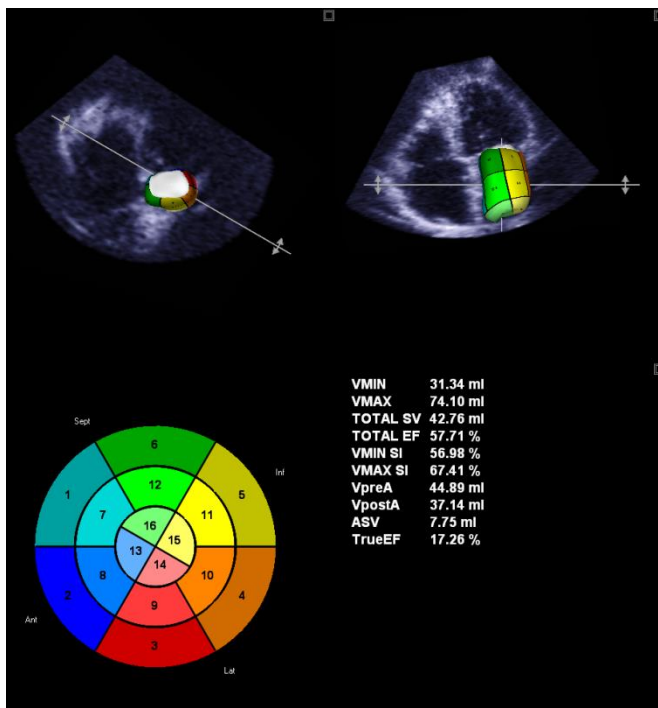


Abbildung 12 Enddarstellung der Volumetrie

Am Ende jeder Auswertung erhielt man eine Übersicht, in welcher der fertige Beutel dargestellt war. Hier konnte eine letzte Kontrolle erfolgen. Gleichzeitig wurden die errechneten Werte angegeben.

Bisher ist unklar, ob man mit der beschriebenen Methode die Diastole in ihrer gesamten Länge darstellen kann. In den folgenden Abbildungen (Abbildung 14 und Abbildung 13) wird ersichtlich, dass der Messbereich bei 0 ms Verzögerung den letzten Teil der Diastole nicht adäquat erfasst. Wir haben daher die Auswertungen erweitert und alle Einzelmessungen mit der regulären 0 ms Verzögerung sowie zusätzlich mit 300 ms Verzögerung aufgenommen. Damit konnten wir Vergleiche anstellen zwischen den beiden Methoden sowie mit den Doppler-Aufnahmen.

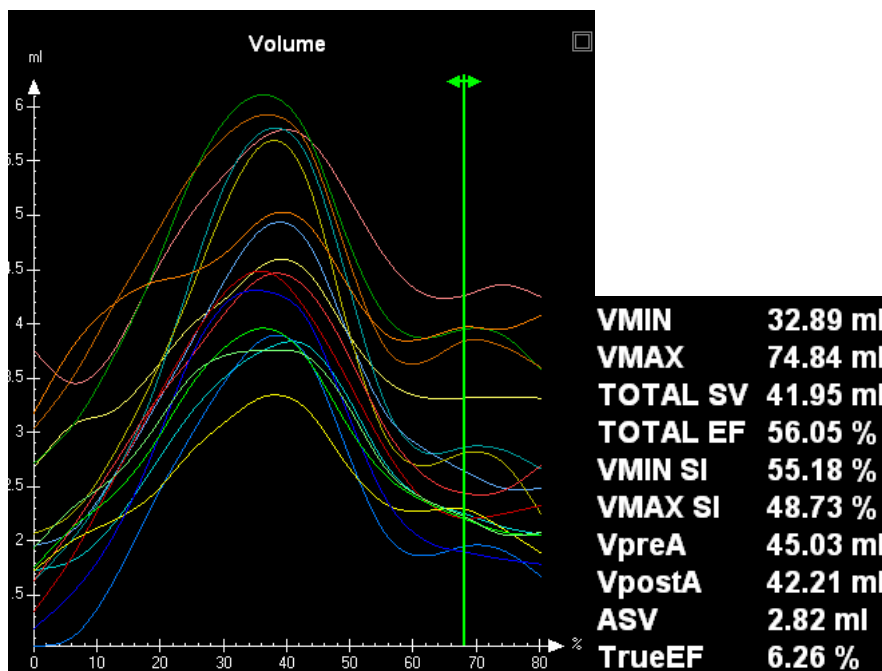


Abbildung 13 Endausgabe der Vorhofvolumetrie bei 0 ms

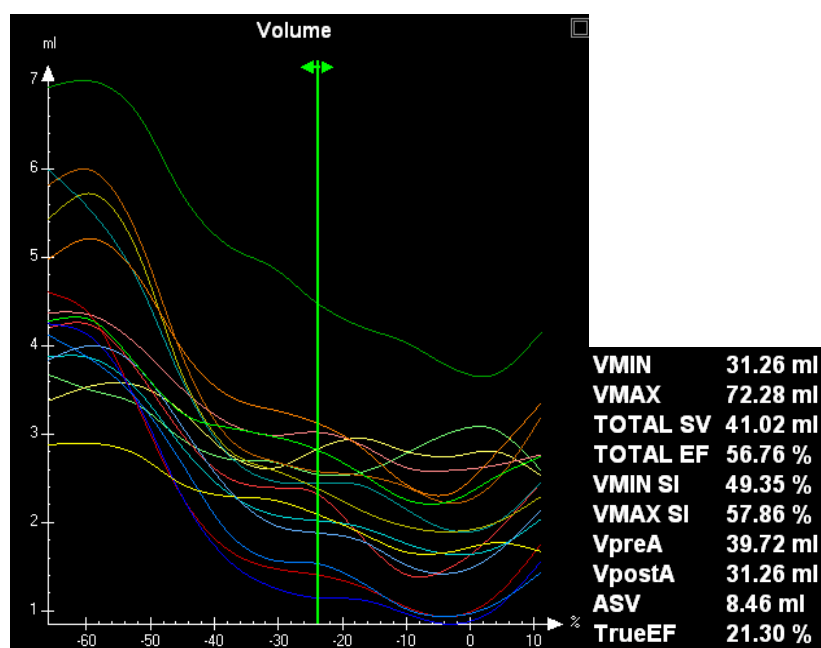


Abbildung 14 Endausgabe der Vorhofvolumetrie bei 300 ms

Zu jeder Visite wurde eine Blutprobe in Rückenlage entnommen. Hierbei waren die Probanden nüchtern (mit Ausnahme von V3, welche direkt im Anschluss an den Marathon stattfand).

Die dehydratationsabhängigen Blutwerte wurden, um Verfälschungen durch Änderungen des Plasmavolumens vorzubeugen, nach der Methode von Dill und Costill korrigiert (Dill and Costill 1974).

Interleukin-6 wurde mittels eines automatischen immunometrischen Chemiluminescence Assay mit dem Immulite® system (Siemens Healthcare, Eschborn, Germany) berechnet. Die Normalwerte bei Gesunden liegen zwischen „nicht-detektierbar“ bis 5,9 ng/L. Die analytische Sensitivität beträgt 2 ng/L, der Messbereich umfasst bis zu 1000 ng/L

Die Leukozytenzahl wurde mit einem Sysmex SF-3000 Automated Hematology Analyzer (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Germany) bestimmt. Hier betragen die Normalwerte bei Gesunden $4 - 9 \times 10^9/L$. Der inter-assay Variationskoeffizient beträgt 1,5 % bei einer Leukozytenzahl von $6,6 \times 10^9/L$.

Zur Bestimmung des hs-CRP (high-sensitive CRP) wurde ein turbidimetrischer Immunassay mit einem AU 2700 Analysator (OLYMPUS Germany, Beckman Coulter, Krefeld, Germany) herangezogen. Der Messbereich betrug 0,7 – 800 mg/L. Der inter-assay Variationskoeffizient beträgt 1,5 % bei einer Konzentration von 13 mg/L. Der intra-assay Variationskoeffizient beträgt 0,76 % bei einer Konzentration von 5,7 mg/L. Der obere Grenzwert von Gesunden liegt bei $< 5,0 \text{ mg/L}$.

Statistik

Für die statistische Auswertung dienten die PASW Statistics Software (Version 18.0.2 für Windows, SPSS inc) sowie R (Version 2.15.1 für Windows). Alle quantitativen Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung hin untersucht. Als Entscheidungskriterien wurde hierbei der Shapiro-Wilk-Test sowie deskriptive Verfahren (Ausreisser und Extremwert Identifikation, Verteilungsschiefen) angewandt.

Im Zuge der deskriptiven Datenanalyse wurden dann der Mittelwert mit Standardabweichung für hinreichend normalverteilte Variablen sowie der Median mit dem Interquartilsbereich für nicht-normalverteilte Variablen berichtet.

Einfache bivariate Zusammenhänge quantitativer Messgrößen wurden mit Hilfe des Spearman Korrelationskoeffizientens (ρ) evaluiert. Dies galt insbesondere für die Untersuchung der Korrelation zwischen der 2D- und der 3D-Messung, den Zusammenhang zwischen diastolischer Funktion und Inflammation, sowie zwischen diastolischer Funktion und Troponin T zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

Zur umfassenden statistischen Analyse von Verlaufsdaten sowie zur Evaluation korrespondierender multivariabler Abhängigkeiten bzw. Gruppenunterschiede in Bezug auf quantitative Messgrößen wurden ANCOVA-Modelle (Kovarianzanalyse), lineare Regression und zusätzlich verallgemeinerte Schätzgleichungsmodelle (Generalized Estimating Equations, GEE) angewandt.

ANCOVA-Modelle

Bei dieser Analyse werden lineare Regression und Varianzanalyse verbunden. Gegenstand der Kovarianzanalyse (analysis of covariance, ANCOVA) ist es, im Zuge von Mittelwertvergleichen unabhängiger Gruppen für potentielle Störvariablen (Confounder) zu adjustieren. Als Störvariablen gelten jene Kovariablen, welche sowohl mit der Gruppenzugehörigkeit als auch mit der zu vergleichenden Zielgröße assoziiert sind. Mit diesem Ansatz analysierten wir den Behandlungseffekt unter Berücksichtigung des Einflusses der Polyphenole auf die diastolische Funktion.

Lineare Regression

Mit diesem Modell sollen Beziehungen zwischen einer abhängigen Variable und mehreren

unabhängigen, quantitativen Variablen identifiziert werden. Wir haben dies in unseren Analysen zur Untersuchung der Einflussgrößen auf die diastolische Funktion herangezogen. Diese waren bei unserer Studie das Alter der Probanden, ihre individuelle Vorbereitungsintensität auf den Marathon, ihre Herzfrequenz, ihr BMI, ihre Auslastung während des Marathons sowie die Außentemperatur.

Generalized Estimating Equations (GEE)

Um die Korrelation multipler Messungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der gleichen Individuen zu berücksichtigen, kamen als erweiterter linearer Regressionsansatz verallgemeinerte Schätzgleichungsmodelle (Generalized Estimation Equations, GEE) zum Einsatz.

Wir verwendeten diese Modellklasse zur Untersuchung der Auswirkungen von sportlicher Betätigung auf die diastolische Funktion. Zunächst gingen in die Berechnungen keine Kovariablen ein, in einer weiteren Analyse wurden über alle interessierenden Zeitpunkte Messwerte für den systolischen Blutdruck, die Herzfrequenz und die Änderung des Plasmavolumens mit eingerechnet.

In der Auswertung wurden unterschiedliche Populationen betrachtet. Bei der Intention-to-treat Analyse gingen alle zunächst rekrutierten Probanden in die Auswertung mit ein. Zweck dieser Auswertungsstrategie ist es, einen Selektionsbias zu verhindern. Für die spezielle Analyse der Auswirkung von Polyphenolen auf die diastolische Funktion schränkten wir die Population ein. Das full analysis set (FAS)-Kollektiv bezieht sich auf alle Probanden, die an jeder Visite teilgenommen haben und bei denen alle Untersuchungen und Fragebögen vorliegen. Das per Protokoll (PP)-Kollektiv schließt in der zweidimensionalen Auswertung nur die Probanden ein, die im Durchschnitt mindestens 1,5 L des Studiengetränkes konsumiert haben sowie keine NSAIDs eingenommen hatten. Jedoch fielen hier die Probanden heraus, die zu mindestens einer Visite qualitativ nicht ausreichende Bilder zeigten. Die Abbildungen 7 und 8 stellen die Populationszahlen und Einschränkungen graphisch dar.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig unternommen und es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde gelegt. Aufgrund der Vielzahl an vorgenommenen Signifikanztestungen im Zuge der explorativen Datenanalyse, wurde von einer Korrektur von p-Werten für multiples Testen abgesehen. Die statistischen Analysen erfolgten unter beratender Hilfestellung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Ergebnisse

Die Baseline-Ergebnisse (V2) sind in Tabelle 2 angegeben.

	Alle randomisierten Probanden N = 277	FAS N = 212	PP N = 138
Anthropometrie			
Alter	42 (36-49)	42 (36 - 49)	42 (36 - 49)
BMI [kg/m ²]	23,7 ± 2,1	23,6 ± 2,1	23,7 ± 2,1
Bauchumfang [cm]	82,7 ± 9,9	82,1 ± 6,7	82,0 ± 6,8
Börperfett [%]	14,9 ± 4,1	14,8 ± 4,0	14,9 ± 4,2
V2 RR Sys/Dia [mmHg]	124 ± 12 / 81 ± 8	124 ± 12 / 81 ± 8	124 ± 12 / 82 ± 8
V3 RR Sys/Dia [mmHg]	116 ± 15 / 72 ± 7	116 ± 12 / 73 ± 7	116 ± 12 / 73 ± 7
V4 RR Sys/Dia [mmHg]	122 ± 12 / 78 ± 7	122 ± 12 / 78 ± 7	122 ± 12 / 78 ± 7
V5 RR Sys/Dia [mmHg]	124 ± 11 / 81 ± 7	124 ± 11 / 81 ± 8	125 ± 11 / 81 ± 8
Getränkeaufnahme			
tägl. Studiengetränk [L]	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2
tägl. sonstige Getränke [L]	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,8
Marathondaten			
Laufzeit [h]	03:51:39 ± 00:30:45	3:50:23 ± 00:30:25	03:46:39 ± 00:29:28
Herzfrequenz [bpm]	156 ± 10	156 ± 10	156 ± 9,9
Anteil der HRmax [%]	89,4 ± 4,6	89,5 ± 4,7	89,3 ± 4,6
Marathontraining			
Training [km/Woche]	50,3 ± 20,7	50,7 ± 20,9	50,1 ± 19,7
Marathon-Rennen bisher	3 (1 - 6)	3 (1 - 6)	3 (1 - 6)

Tabelle 2 Baseline-Daten der Probanden

In Tabelle 2 sind die Baseline Daten aller Probanden aufgeführt. Hierbei wurden die Populationen aller randomisierter Probanden, das FAS-Kollektiv und das PP-Kollektiv betrachtet. Die verschiedenen Populationen unterscheiden sich nur marginal.

Im Anhang in Tabelle 38 und Tabelle 39 sind die deskriptiven Ergebnisse tabellarisch mit der gleichen Unterteilung in die verschiedenen Kollektive aufgeführt.

Diastolische Funktion und Sport

Zunächst betrachteten wir die durch den Marathon bedingten diastolischen Veränderungen anhand der Doppler-Messungen und der dreidimensionalen Volumetrie unabhängig voneinander. Hierbei untersuchten wir in einer ersten Analyse die Veränderungen der einzelnen Parameter über die Visiten V2 bis V5 ohne jegliche adjustierenden Kovariablen. Im Anschluss nahmen wir die Herzfrequenz, den systolischen Blutdruck und Änderungen im Plasmavolumen als Kovariablen in die GEE-Modelle hinein.

Vor allem bei Visite 3 war die Herzfrequenz im Vergleich zu V2 mit 58,2 bpm (V2) zu 83,5 bpm (V3) stark verändert ($p < 0,0001$). Zu den Follow-up Visiten V4 (57,7 bpm) und V5 (56,0 bpm) befand sich die Herzfrequenz wieder im Rahmen von V2. In Anlehnung an Russo et al. betrachteten wir außerdem den systolischen Blutdruck in der Analyse der diastolischen Parameter als Kovariable (Russo et al. 2012).

Da, wie anfangs beschrieben, einige der diastolischen Parameter von Volumenschwankungen und damit Vorlastschwankungen abhängig sein könnten, nahmen wir Änderungen des Plasmavolumens als Kovariable in die Berechnungen hinein. Die Veränderungen sind tabellarisch und graphisch in Tabelle 3 und Abbildung 15 dargestellt. Hierbei gilt zu beachten, dass ein negativer Wert eine Hämokonzentration, ein positiver Wert eine Hämodilution bedeutet. Es zeigt sich also eine leichte Abnahme des Plasmavolumens nach dem Lauf gekoppelt mit einer anschließenden leichten Erhöhung. An Visite 5 war keine signifikante Änderung mehr nachweisbar. Graphisch dargestellt zeigt sich ein ähnliches Bild wie es die atrialen Volumina über die Visiten aufwiesen.

	Median	Interquartilsrange 25-75	Veränderung im Vergleich zu V2, B [\pm SE]
V2	3,78	-2,28 – 9,23	
V3	0,27	-5,02 – 6,65	-4,91 [\pm 1,41], $p < 0,001$ ***
V4	10,89	5,55 – 15,99	6,25 [\pm 1,37], $p < 0,0001$ ***
V5	6,50	2,50 – 11,94	2,47 [\pm 1,44], $p = 0,09$

Tabelle 3 Veränderungen des Plasmavolumens über die Visiten, Parameter estimates (B), Standard error (SE), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

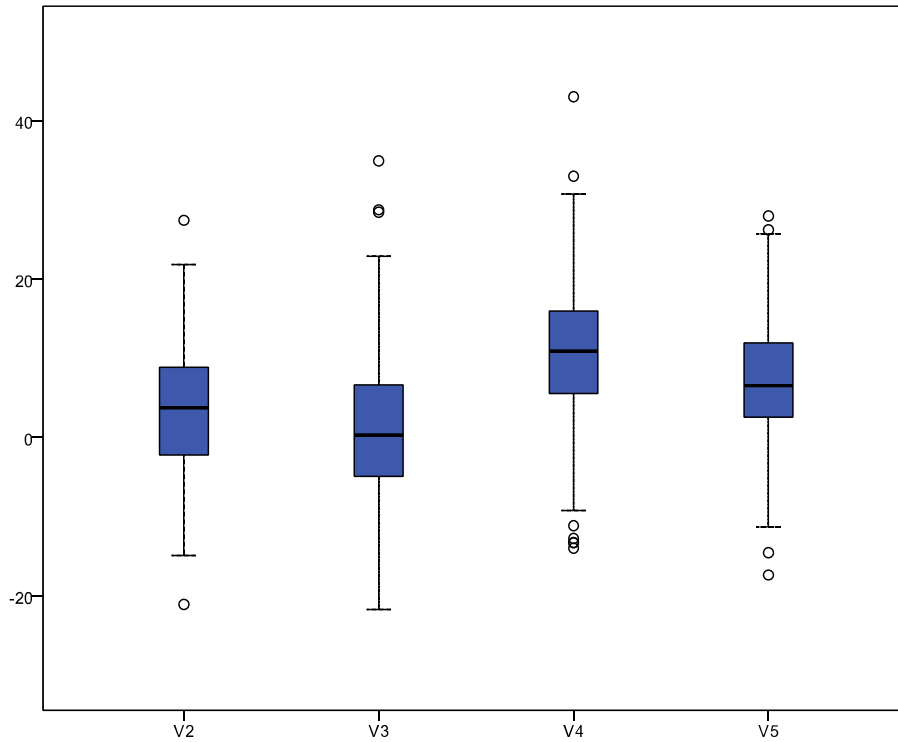


Abbildung 15 Plasmavolumen im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Zweidimensionale Doppler-Analysen

1. PW-Doppler

Zunächst betrachteten wir die etablierten Doppler-Parameter im Verlauf der Visiten. Die analysierten Parameter waren E/A, E, A, DT, E/E'lat und E/E'med und E/E'mean. Im Anhang in Tabelle 38 sind außerdem die Werte von E' und A' angegeben, jeweils lateral und medial gemessen.

	E/A	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	1,6 ± 0,5				
V3	1,1 ± 0,3	-0,5 ± 0,04	<0,0001***	-0,3 ± 0,06	<0,0001***
V4	1,5 ± 0,5	0,04 ± 0,05	0,4	0,006 ± 0,06	0,9
V5	1,7 ± 0,6	0,1 ± 0,06	0,02*	0,09 ± 0,06	0,1

Tabelle 4 Verlauf von E/A über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Es wird ersichtlich, wie sich E/A direkt im Anschluss des Laufes bei V3 stark absenkt um dann bei den Kontrollvisiten wieder anzusteigen. Bedingt wird der Abfall des Quotienten durch einen Anstieg von A bei gleichzeitigem Absinken von E.

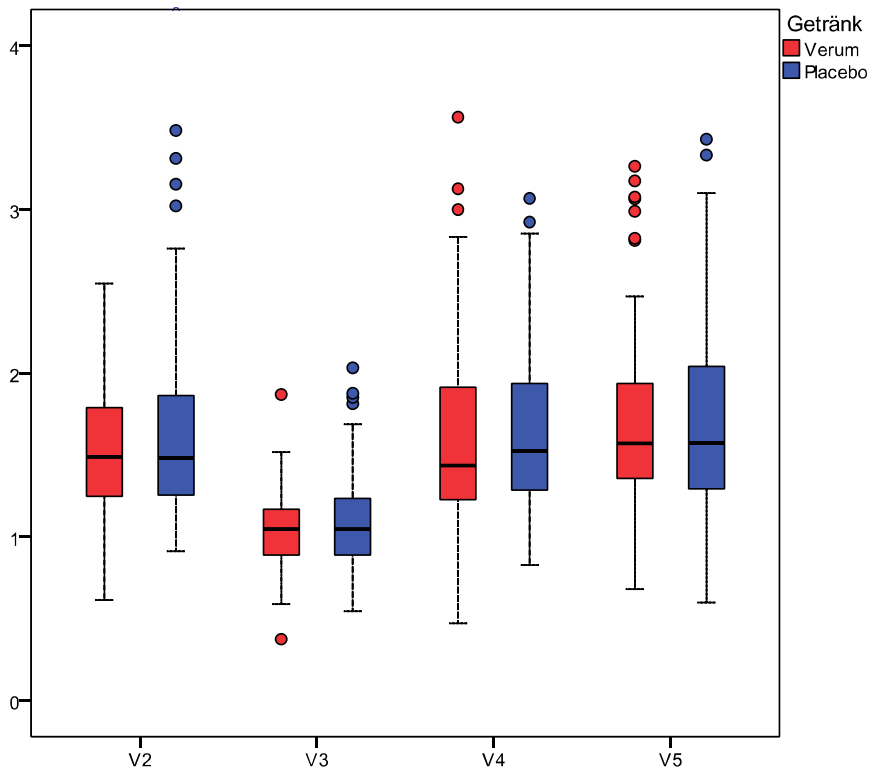


Abbildung 16 E/A im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

	E [cm/s]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	82,0 ± 15,7				
V3	73,2 ± 15,7	-7,9 ± 1,5	<0,0001***	-8,2 ± 2,5	<0,001***
V4	87,9 ± 16,5	6,8 ± 1,5	<0,0001***	4,4 ± 1,8	0,01*
V5	87,1 ± 15,7	5,7 ± 1,5	<0,001***	4,0 ± 1,8	0,02*

Tabelle 5 Verlauf von E über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

	A [cm/s]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	54,8 ± 14,1				
V3	70,6 ± 15,1	16,9 ± 1,4	<0,0001***	8,4 ± 2,1	<0,0001***
V4	57,9 ± 16,1	3,2 ± 1,4	0,02*	2,5 ± 1,6	0,1
V5	55,0 ± 15,7	0,3 ± 1,4	0,8	0,1 ± 1,6	0,9

Tabelle 6 Verlauf von A über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

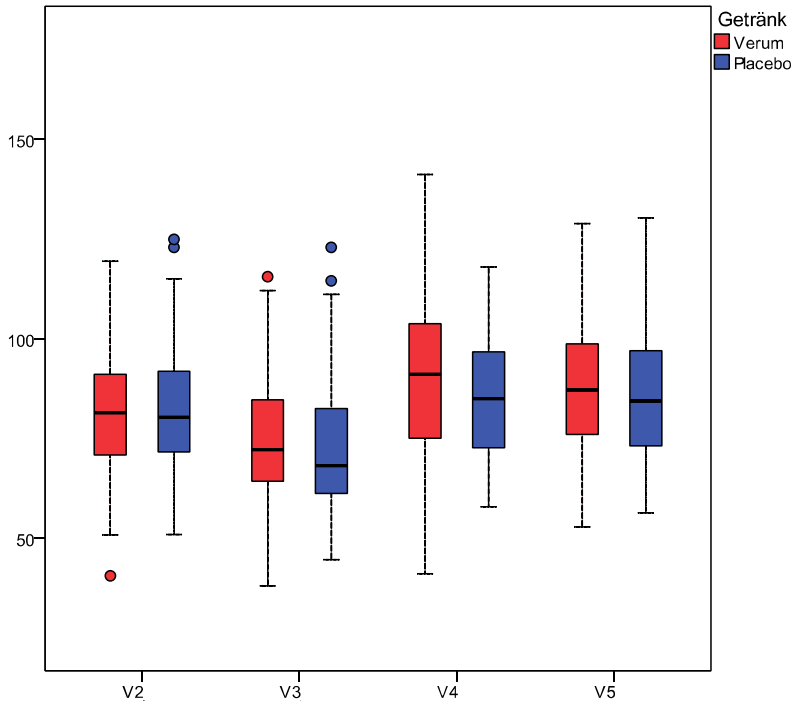


Abbildung 17 E im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

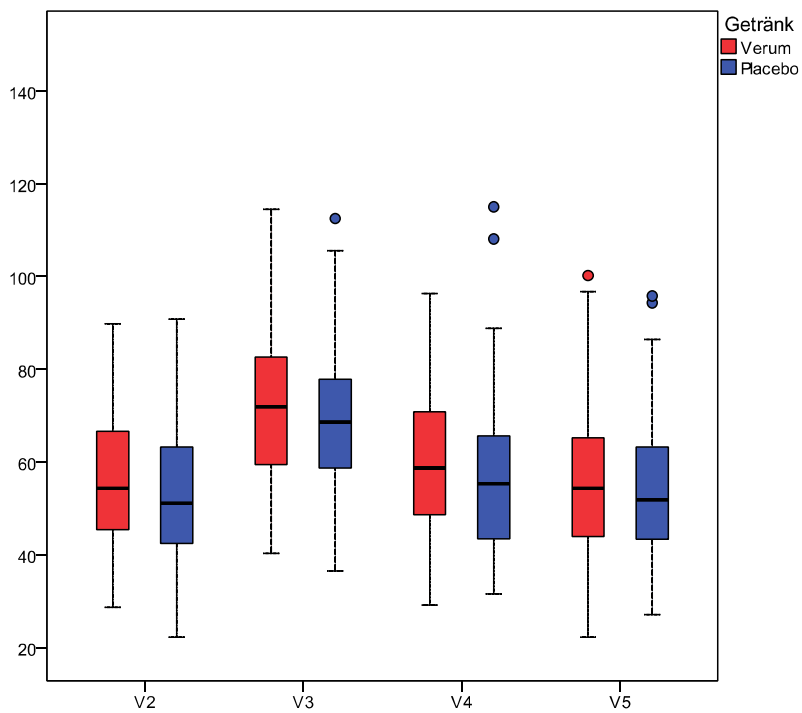


Abbildung 18 A im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

	DT [s]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	0,18 ± 0,05				
V3	0,20 ± 0,05	0,02 ± 0,005	<0,0001***	0,03 ± 0,008	<0,0001***
V4	0,19 ± 0,04	0,004 ± 0,004	0,4	0,002 ± 0,005	0,6
V5	0,18 ± 0,04	-0,002 ± 0,004	0,7	0,1 ± 1,6	-0,001 ± 0,005

Tabelle 7 Verlauf von DT über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

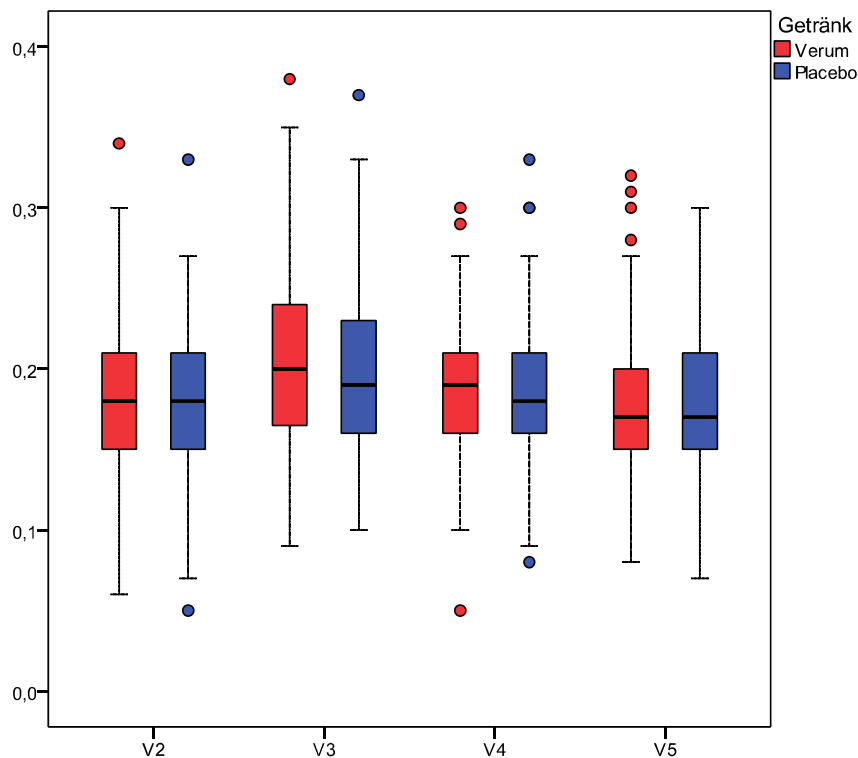


Abbildung 19 DT im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Die DT war nach dem Marathon signifikant erhöht und senkte sich wie E/A an V4 bereits wieder zum Ausgangsniveau ab.

2. TDI

Der beobachtete Effekt des Marathons auf E/A konnte auf den E/E_{lat}-Quotienten nicht äquivalent übertragen werden. Interessant war jedoch die Tatsache, dass die Werte hier nicht direkt bei V3 Änderungen zeigten, sondern erst zeitversetzt ab V4.

	E/E _{lat}	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	5,3 ± 1,4				
V3	5,5 ± 2,3	0,2 ± 0,2	0,2	0,4 ± 0,2	0,1
V4	5,8 ± 1,5	0,5 ± 0,1	<0,001***	0,4 ± 0,2	0,02*
V5	5,7 ± 1,8	0,4 ± 0,2	0,01*	0,4 ± 0,2	0,02*

Tabelle 8 Verlauf von E/E_{lat} über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens
 Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

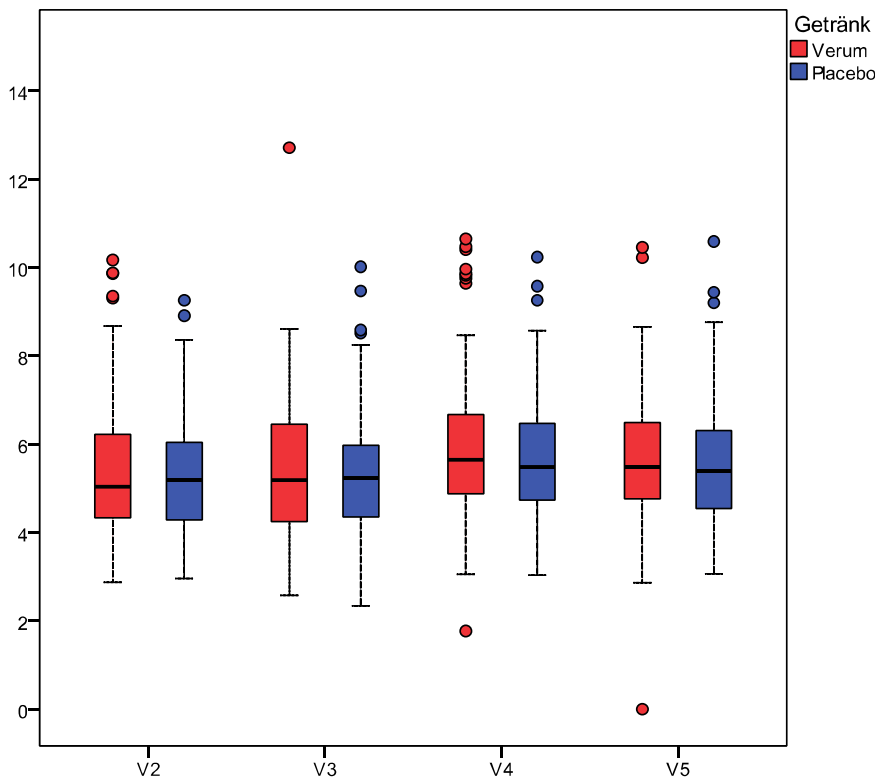


Abbildung 20 E/E_{lat} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

E/E'_{med} zeigte höhere Werte, aber ähnliche Tendenzen. Auch hier fand sich eine signifikante Erhöhung, diesmal ab V5.

	E/E'_{med}	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	7,9 ± 1,8				
V3	7,9 ± 2,6	-0,05 ± 0,2	0,8	-0,2 ± 0,3	0,4
V4	8,2 ± 1,8	0,3 ± 0,2	0,1	0,2 ± 0,2	0,3
V5	8,4 ± 1,8	0,4 ± 0,2	0,02*	0,4 ± 0,2	0,03*

Tabelle 9 Verlauf von E/E'_{med} über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

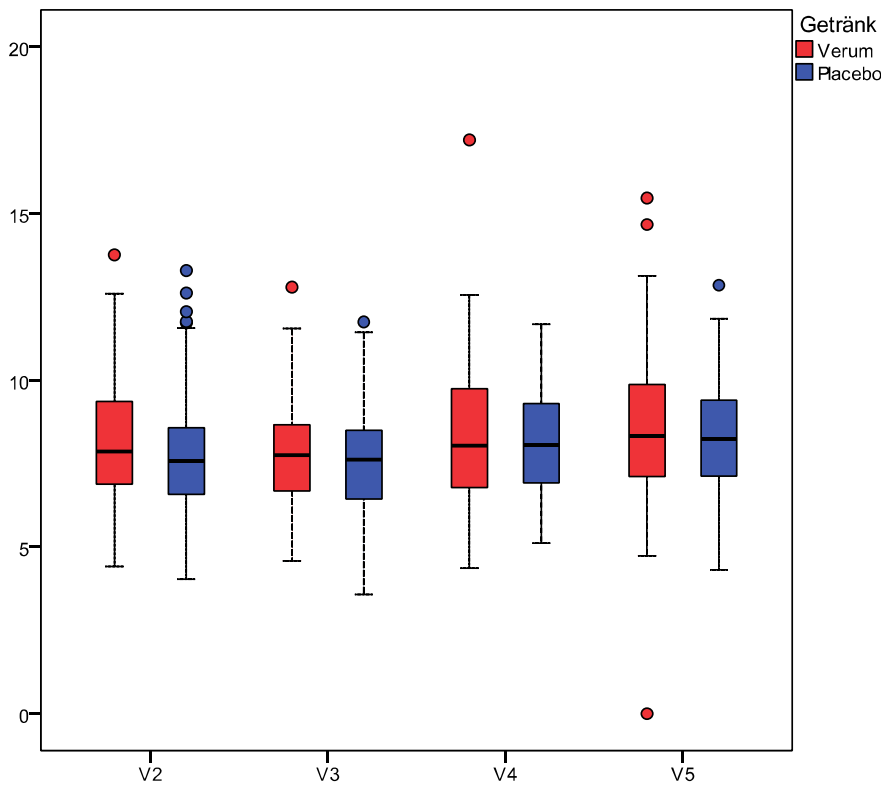


Abbildung 21 E/E'_{med} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Zuletzt untersuchten wir den neuen Faktor E/E'_{mean} , den Mittelwert aus den beiden zuletzt genannten E/E'_{lat} und E/E'_{med} .

	E/E' mean	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	6,4 ± 1,5				
V3	6,5 ± 1,8	0,04 ± 0,1	0,7	-0,3 ± 0,2	0,1
V4	6,8 ± 1,5	0,4 ± 0,1	<0,01**	0,3 ± 0,2	0,04*
V5	6,9 ± 1,7	0,4 ± 0,1	<0,01**	0,5 ± 0,2	<0,01**

Tabelle 10 Verlauf von E/E' mean über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

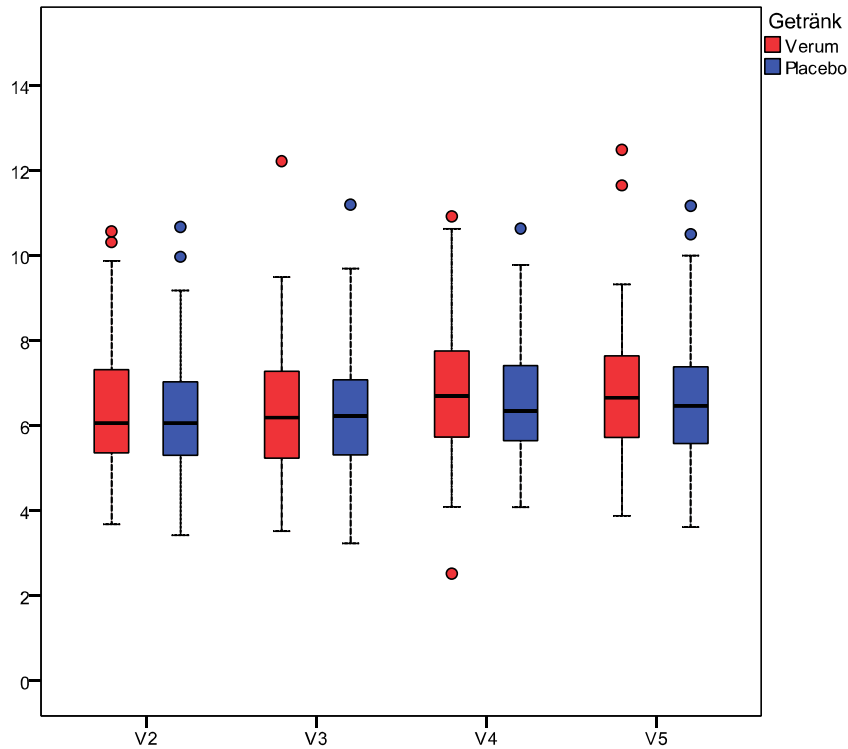


Abbildung 22 Verlauf von E/E' mean über die Visiten 2 bis 5

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

E/E' mean war auch nach dem Marathon unverändert und stieg an V4 an. Es war bis V5 signifikant erhöht.

Auffällig war auch, dass E/E' mean die insgesamt stärksten signifikanten Änderungen zeigte, gefolgt von E/E' lat. E/E' med war der am wenigsten veränderte Wert.

Dreidimensionale Vorhofvolumetrie

Im Anschluss analysierten wir die dreidimensionalen Daten. Im Folgenden sind die Ergebnisse mit einer Verzögerung von 300 ms angegeben. Mit dieser Verzögerung haben wir auch die darauf folgenden Korrelationen berechnet. Die deskriptiven Daten der Verzögerung mit 0 ms sind im Anhang in Tabelle 39 zu finden. Die nun betrachteten Parameter sind V_{min} , V_{max} , Total-EF, True-EF, Total-SV und ASV.

	V_{min} [ml/m ²]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	11,4 ± 3,7				
V3	9,9 ± 3,5	-1,5 ± 0,5	<0,01**	2,2 ± 0,8	<0,01**
V4	12,4 ± 4,0	1,0 ± 0,6	0,06	1,3 ± 0,6	0,02*
V5	12,1 ± 4,4	0,8 ± 0,6	0,2	0,6 ± 0,6	0,3

Tabelle 11 Verlauf von V_{min} (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5
¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens
 Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

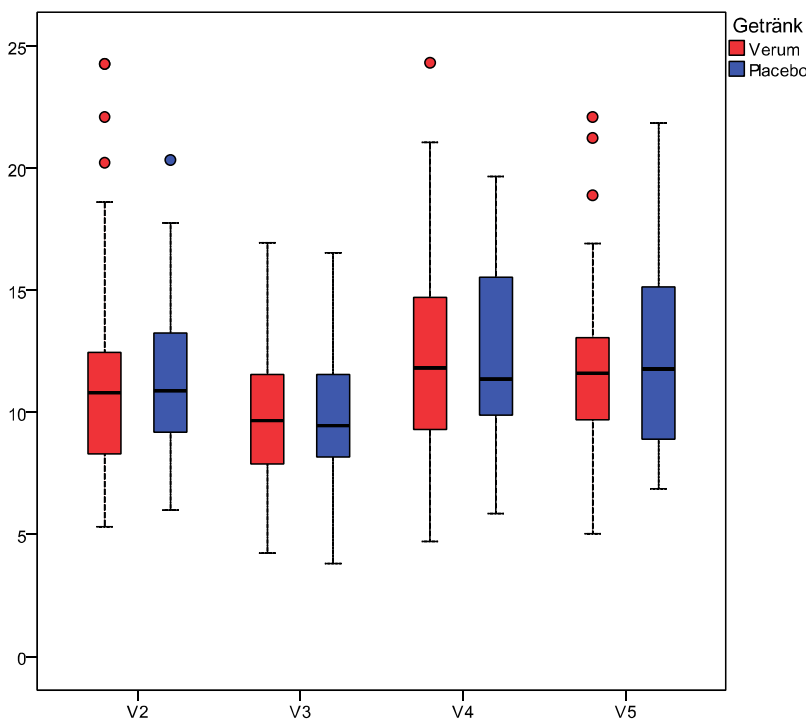


Abbildung 23 V_{min} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

V_{min} sinkt nach dem Marathon ohne Adjustierung signifikant ab. Nimmt man jedoch die adjustierenden Faktoren in die Berechnung hinein, steigt das minimale atriale Volumen bei Visite 3 signifikant an. Es bleibt bis Visite 4 erhöht.

	V_{max} [ml/m ²]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	28,0 ± 6,2				
V3	25,0 ± 7,0	-3,0 ± 0,9	<0,01**	2,6 ± 1,5	0,08
V4	30,6 ± 6,8	2,8 ± 0,9	<0,01**	2,8 ± 0,9	<0,01**
V5	30,2 ± 8,0	2,3 ± 1,1	0,03*	2,1 ± 1,0	0,04*

Tabelle 12 Verlauf von V_{max} (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5
¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens
 Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

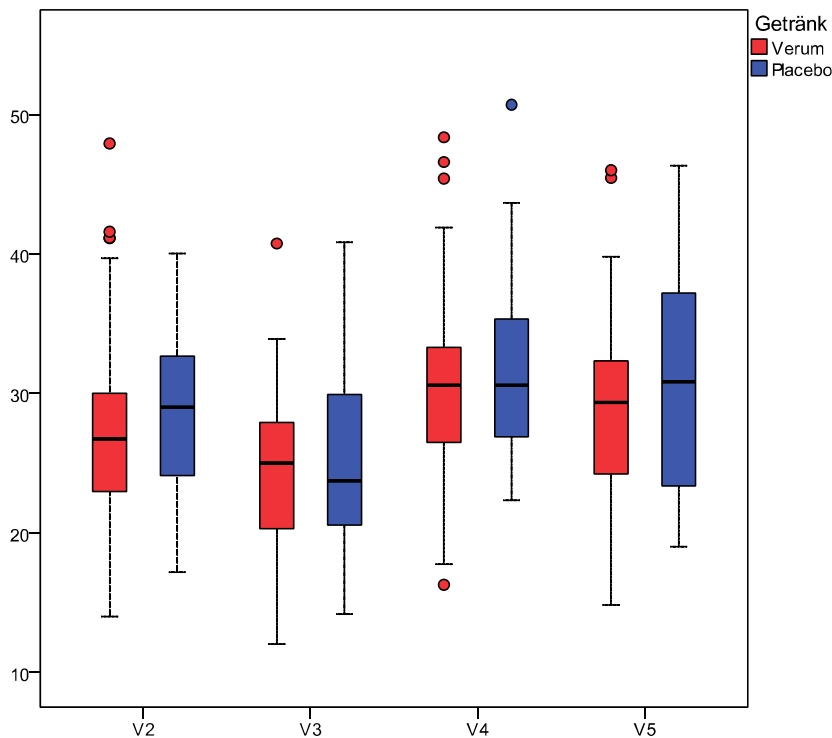


Abbildung 24 V_{max} im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Das maximale atriale Volumen verändert sich ebenfalls durch den Marathon und fiel bei der unadjustierten Analyse signifikant ab. Mit den adjustierenden Kovariablen hingegen war es durch den Marathon direkt nicht beeinflusst, stieg aber bei der ersten Follow-up Visite V4 signifikant an und blieb auch bei V5 erhöht.

Im Anschluss untersuchten wir die Total-EF.

	Total-EF [%]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	59,6 ± 7,8				
V3	60,7 ± 6,0	1,0 ± 1,0	0,3	-3,8 ± 1,7	0,03*
V4	59,9 ± 8,1	0,3 ± 1,1	0,8	-1,0 ± 1,2	0,4
V5	60,1 ± 8,1	0,2 ± 1,2	0,9	0,5 ± 1,2	0,7

Tabelle 13 Verlauf von Total-EF (300 ms Verzögerung) über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

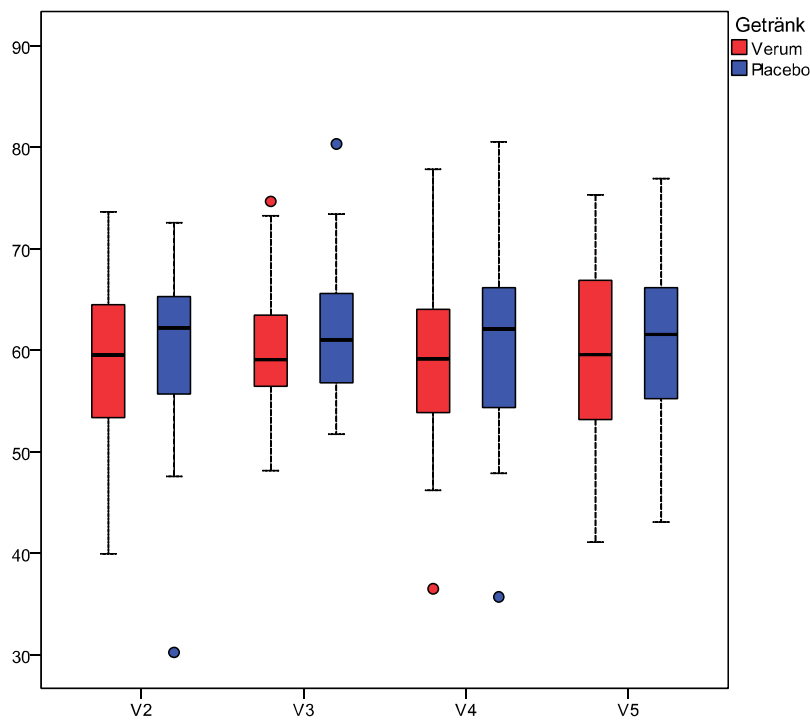


Abbildung 25 Total-EF im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Die Total-EF zeigte in der ersten Analyse keine signifikante Änderung über den gesamten Verlauf. Nach Adjustierung fand sich ein signifikanter Rückgang direkt im Anschluss an den Lauf.

Um den Anteil des Vorhofs an der Total-EF genauer darzustellen, analysierten wir zusätzlich die True-EF.

	True-EF [%]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	34,9 ± 8,6				
V3	31,33 ± 10,2	-3,7 ± 1,3	<0,01**	-1,8 ± 2,1	0,4
V4	33,8 ± 8,8	-1,0 ± 1,2	0,4	-1,1 ± 1,4	0,4
V5	35,4 ± 10,6	0,6 ± 1,4	0,7	1,3 ± 1,4	0,4

Tabelle 14 Verlauf von True-EF (300 ms Verzögerung) über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

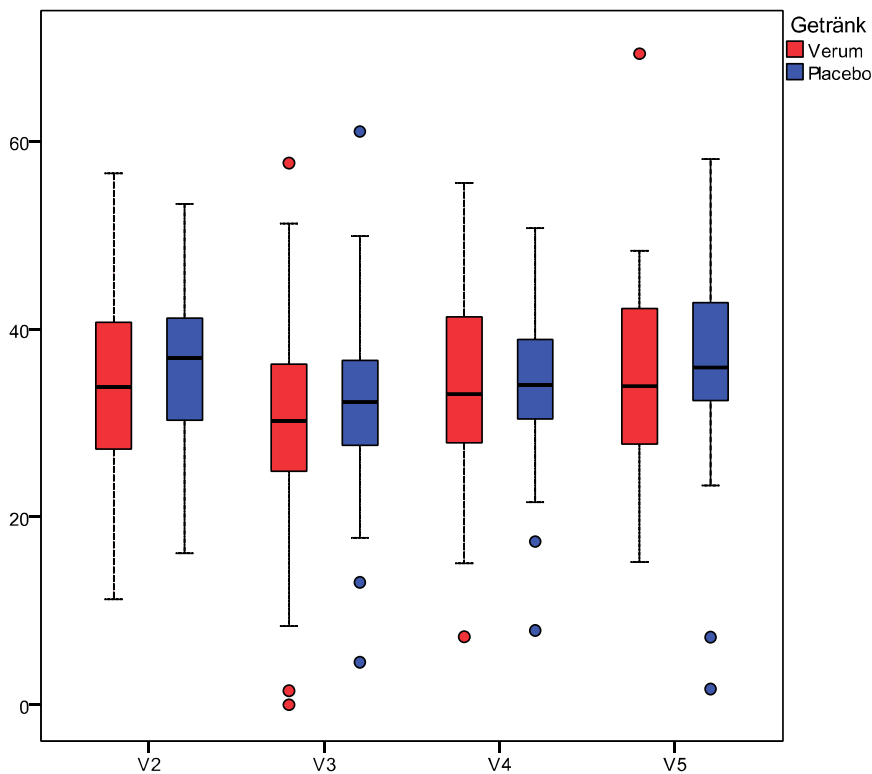


Abbildung 26 True-EF im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Die True-EF war ohne Adjustierungen nach dem Marathon signifikant erniedrigt. Betrachtete man die Analyse mit Kovariablen, zeigte sich im gesamten Verlauf keine Änderung.

Nach der Total-EF und True-EF interessierte uns, wie sich das Total-SV durch den Marathon veränderte.

	Total-SV [ml/m ²]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	16,6 ± 3,8				
V3	15,1 ± 4,1	-1,5 ± 0,5	<0,01**	0,3 ± 0,9	0,9
V4	18,4 ± 4,6	1,9 ± 0,6	<0,01**	1,7 ± 0,7	<0,01**
V5	18,1 ± 5,0	1,5 ± 0,7	0,02*	1,6 ± 0,7	0,02*

Tabelle 15 Verlauf von Total-SV (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

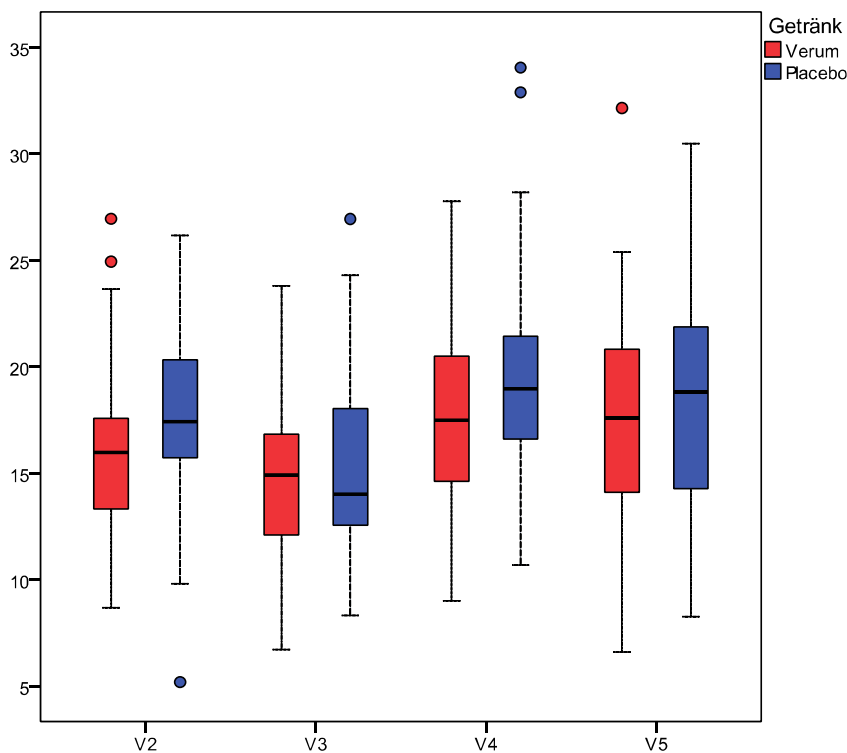


Abbildung 27 Total-SV im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Auch das Total-SV wurde signifikant beeinflusst. So fand sich in der ersten Analyse ein Rückgang direkt im Anschluss an den Marathon, an V4 und V5 jeweils eine Erhöhung im Vergleich zu V2. Nach Adjustierung verschwand der Rückgang zu V3, die Änderungen an V4 und V5 blieben bestehen.

Zuletzt sollte eine Analyse des ASV zeigen, ob hier eine Verbindung zur den Veränderungen des Total-SV und der True-EF besteht.

	ASV [ml/m ²]	Veränderungen im Vergleich zu V2 unadjustiert		Veränderungen im Vergleich zu V2 adjustiert ¹	
		B ± (SE)	p-Wert	B ± (SE)	p-Wert
V2	6,1 ± 2,4				
V3	4,8 ± 2,8	-1,3 ± 0,4	<0,0001***	0,4 ± 0,6	0,5
V4	6,5 ± 3,2	0,5 ± 0,4	0,2	0,6 ± 0,5	0,2
V5	6,8 ± 2,8	0,8 ± 0,4	0,04*	1,0 ± 0,4	0,04*

Tabelle 16 Verlauf von Total-SV (300 ms Verzögerung, Index auf BSA) über die Visiten V2 bis V5

¹ Adjustiert für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck und Veränderungen des Plasmavolumens

Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

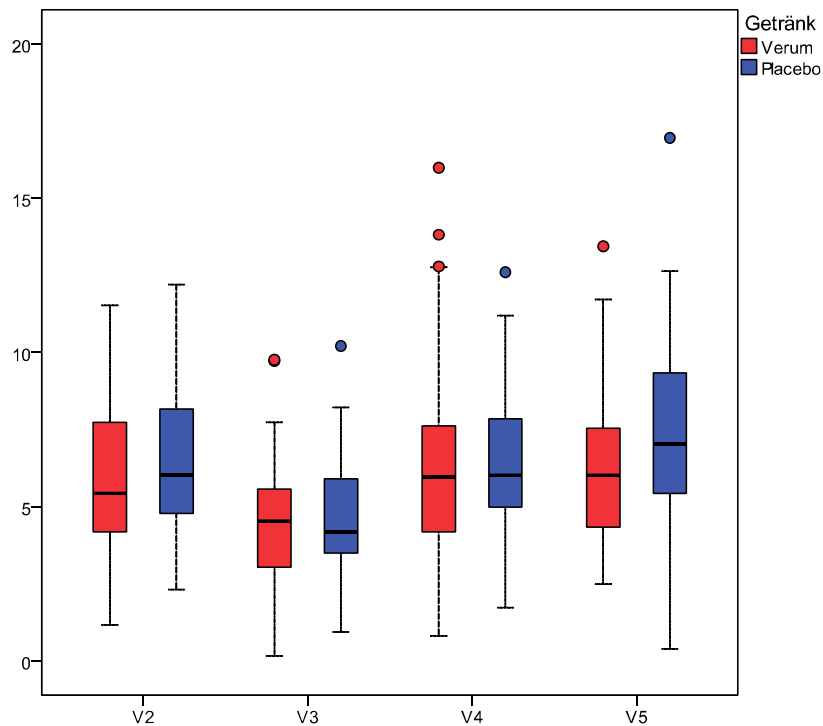


Abbildung 28 ASV im Verlauf über die Visiten 2 bis 5

Direkt im Anschluss an den Lauf war das ASV ohne Adjustierung signifikant erniedrigt. Daraufhin normalisierte sich der Wert wieder, stieg bei V5 jedoch an. Nach Adjustierung fiel die Signifikanz bei V3 heraus; weiterhin bestand eine Erhöhung an V5.

Bei den vorangegangenen Auswertungen wurden in der zweiten Analyse jeweils die Faktoren Herzfrequenz, Blutdruck und Änderungen des Plasmavolumens hinzugefügt. Die Parameter, auf die sich hier Auswirkungen zeigten sind im Folgenden dargestellt.

Einfluss der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz bei Visite 3 lag mit 84 bpm deutlich über den Visiten 2 (58 bpm), Visite 4 (58 bpm) und Visite 5 (56 bpm).

E/A		A		E/E' _{lat}		E/E' _{mean}	
B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert
-0,01 ± 0,002	<0,001***	0,35 ± 0,05	<0,001***	0,03 ± 0,009	<0,01**	0,02 ± 0,008	<0,01**

Tabelle 17 Beeinflussung der 2D Daten durch die Herzfrequenz über den Verlauf der Visiten
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

V _{max} (ml/m ²)		V _{min} (ml/m ²)	
B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert
-0,23 ± 0,04	<0,001***	-0,14 ± 0,02	<0,001***

Tabelle 19 Beeinflussung der atrialen Volumina durch die Herzfrequenz über den Verlauf der Visiten
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Total-EF		Total-SV		ASV	
B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert
0,17 ± 0,05	<0,001***	-0,08 ± 0,02	<0,01**	-0,07 ± 0,02	<0,001***

Tabelle 18 Beeinflussung der dreidimensionalen Parameter durch die Herzfrequenz über den Verlauf der Visiten
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Annähernd alle gemessenen Parameter waren sehr stark von der Herzfrequenz abhängig. Lediglich E, True-EF und E/E'_{med} waren hier eine Ausnahme.

Einfluss des Blutdrucks

E/E' med		E/A		Vmin (ml/m ²)	
B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert
0,01 ± 0,009	0,03*	-0,003 ± 0,001	0,02*	0,03 ± 0,02*	0,04*

Tabelle 20 Beeinflussung der diastolischen Parameter durch den Blutdruck über die Visiten
Parameter estimates (B), Standard error (SE), *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Der Blutdruck spielte nur eine untergeordnete Rolle und zeigte lediglich Einflüsse auf E/E' med, E/A und V_{min}. Jeweils höhere Blutdruckwerte gingen mit einer schlechteren diastolischen Funktion einher.

Einfluss von Schwankungen des Plasmavolumens

Die Änderungen des Plasmavolumens wirkten sich auf keinen Parameter signifikant aus. E/A zeigte hier lediglich eine Tendenz mit B [± SE] = 0,003 ± 0,002, p= 0,07. Es gingen also tendenziell niedrigere Plasmavolumina mit niedrigeren E/A-Werten einher.

Vergleich der beiden Messmethoden

Um zu überprüfen, ob die beiden Messmethoden gleiche Aussagen bezüglich der diastolischen Funktion liefern können, korrelierten wir die einzelnen Parameter nach Spearman-Rho miteinander. Hierzu zogen wir das Gesamtkollektiv heran, da für diese Fragestellung die Trinkmenge und die Teilnahme an allen Visiten unerheblich waren. Bei Visite 2 gingen 118 Probanden in die Auswertung ein, bei V3 und V4 109, bei V5 noch 86.

In den folgenden Tabellen (**Tabelle 21 und Tabelle 22**) sind die Korrelationen von V2 angegeben.

		A	E	E/A	E/E' _{lat}	E/E' _{med}	E/E' _{mean}
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,11	-0,08	0,02	0,08	-0,13	-0,04
	p-Wert	0,25	0,38	0,86	0,37	0,15	0,64
V_{max}	Korrelationskoeffizient	0,01	-0,02	-0,04	0,17	-0,03	0,06
	p-Wert	0,89	0,81	0,70	0,06	0,71	0,53
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,21 [†]	0,16	-0,04	0,09	0,20 [†]	0,16
	p-Wert	0,03*	0,07	0,68	0,35	0,03	0,08
True-EF	Korrelationskoeffizient	-0,21 [†]	0,05	0,25*	-0,06	-0,13	-0,11
	p-Wert	0,02*	0,60	0,01*	0,55	0,16	0,22
Total-SV	Korrelationskoeffizient	0,13	0,04	-0,08	0,22 [†]	0,06	0,14
	p-Wert	0,16	0,66	0,37	0,02*	0,50	0,13
ASV	Korrelationskoeffizient	-0,18	0,02	0,20 [†]	0,02	-0,13	-0,08
	p-Wert	0,06	0,86	0,03*	0,85	0,17	0,40

Tabelle 21 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 2 mit 0ms Verzögerung

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

		A	E	E/A	E/E' _{lat}	E/E' _{med}	E/E' _{mean}
V_{min}	Korrelationskoeffizient	<0,001	-0,06	-0,04	0,22 [†]	-0,01	0,16
	p-Wert	0,99	0,55	0,66	0,02*	0,95	0,09
V_{max}	Korrelationskoeffizient	0,11	0,07	-0,06	0,23 [†]	-0,03	0,18
	p-Wert	0,24	0,48	0,53	0,02*	0,71	0,06
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,12	0,22 [†]	0,03	-0,08	-0,01	-0,06
	p-Wert	0,20	0,02*	0,75	0,41	0,88	0,56
True-EF	Korrelationskoeffizient	0,08	0,04	-0,02	-0,08	0,0004	-0,04
	p-Wert	0,38	0,65	0,80	0,39	1,00	0,67
Total-SV	Korrelationskoeffizient	0,17	0,16	-0,05	0,17	-0,06	0,13
	p-Wert	0,08	0,09	0,59	0,06	0,52	0,19
ASV	Korrelationskoeffizient	0,11	<0,001	-0,08	0,14	0,05	0,12
	p-Wert	0,25	0,97	0,38	0,13	0,61	0,22

Tabelle 22 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 2 mit 300ms Verzögerung

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Die Korrelation zu Visite 2 war stark abhängig von der betrachteten Verzögerung. Bei 300 ms war die positive Korrelation von E/E'_{lat} mit den atrialen Volumina besonders auffällig. Bei 0 ms Verzögerung korrelierte vor allem E/A positiv mit der True-EF und dem ASV.

In Tabelle 23 und Tabelle 24 sind die Korrelationen von Visite 3 angegeben.

		A	E	E/A	E/E' _{lat}	E/E' _{med}	E/E' _{mean}
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,13	-0,08	0,04	-0,14	-0,05	-0,09
	p-Wert	0,16	0,39	0,67	0,15	0,61	0,37
V_{max}	Korrelationskoeffizient	-0,07	0,06	0,10	-0,17	-0,12	-0,16
	p-Wert	0,46	0,55	0,29	0,08	0,21	0,10
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,12	0,22*	0,09	0,02	-0,05	-0,04
	p-Wert	0,23	0,02*	0,33	0,85	0,63	0,68
True-EF	Korrelationskoeffizient	0,01	-0,05	-0,07	0,08	0,05	0,08
	p-Wert	0,91	0,63	0,50	0,39	0,59	0,40
Total-SV	Korrelationskoeffizient	-0,13	0,16	0,13	-0,13	-0,12	-0,15
	p-Wert	0,90	0,10	0,18	0,17	0,20	0,12
ASV	Korrelationskoeffizient	0,01	-0,06	-0,08	0,02	0,04	0,04
	p-Wert	0,91	0,51	0,41	0,87	0,69	0,65

Tabelle 23 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 3 mit 0ms Verzögerung

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

		A	E	E/A	E/E' _{lat}	E/E' _{med}	E/E' _{mean}
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,12	-0,20*	-0,05	-0,16	-0,12	-0,15
	p-Wert	2,21	0,04*	0,62	0,10	0,21	0,14
V_{max}	Korrelationskoeffizient	-0,02	-0,01	0,005	-0,16	-0,15	-0,17
	p-Wert	0,85	0,95	0,96	0,09	0,13	0,08
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,26*	0,40****	0,10	0,06	0,03	0,03
	p-Wert	0,01*	<0,001****	0,33	0,57	0,78	0,77
True-EF	Korrelationskoeffizient	0,14	0,10	-0,03	-0,04	0,03	0,02
	p-Wert	0,15	0,32	0,74	0,71	0,72	0,83
Total-SV	Korrelationskoeffizient	0,06	0,15	0,05	-0,14	-0,14	-0,16
	p-Wert	0,57	0,12	0,58	0,14	0,14	0,09
ASV	Korrelationskoeffizient	0,06	-0,09	-0,09	-0,07	0,02	-0,01
	p-Wert	0,57	0,38	0,38	0,51	0,87	0,95

Tabelle 24 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 3 mit 300ms Verzögerung

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Visite 3 zeigte ein neues Bild. Die bei Visite 2 gefundene Korrelation der atrialen Volumina mit E/E'_{lat} war nicht signifikant. Keiner der Quotienten korrelierte mit den dreidimensional gemessenen Parametern. Lediglich E zeigte eine Korrelation mit V_{min} sowie der Total-EF bei 300 ms Verzögerung, bei 0 ms Verzögerung korrelierte auch die Total-EF mit E.

In folgenden Tabellen sind alle Korrelationen von Visite 4 angegeben.

		A	E	E/A	E/E' _{lat}	E/E' _{med}	E/E' _{mean}
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,27 [*]	-0,27 [*]	0,09	-0,05	-0,02	-0,05
	p-Wert	0,01 [*]	0,01 [*]	0,36	0,59	0,86	0,59
V_{max}	Korrelationskoeffizient	-0,15	-0,12	0,06	0,002	0,04	-0,001
	p-Wert	0,12	0,21	0,51	0,99	0,70	0,99
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,26 [*]	0,34 ^{***}	-0,03	0,11	0,10	0,12
	p-Wert	0,01 [*]	<0,001 ^{***}	0,76	0,27	0,30	0,20
True-EF	Korrelationskoeffizient	0,01	-0,07	-0,04	-0,06	-0,27 ^{**}	-0,18
	p-Wert	0,91	0,48	0,66	0,55	<0,01 ^{**}	0,06
Total-SV	Korrelationskoeffizient	0,06	0,10	0,004	0,09	0,12	0,10
	p-Wert	0,56	0,31	0,96	0,34	0,23	0,29
ASV	Korrelationskoeffizient	-0,08	-0,17	-0,02	-0,09	-0,27 [*]	-0,20 [*]
	p-Wert	0,41	0,09	0,87	0,35	0,01 [*]	0,04 [*]

Tabelle 25 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 4 mit 0ms Verzögerung

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

		A	E	E/A	E/E' _{lat}	E/E' _{med}	E/E' _{mean}
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,30 ^{***}	-0,32 ^{***}	0,11	-0,05	-0,06	-0,08
	p-Wert	<0,0001 ^{***}	<0,0001 ^{***}	0,26	0,58	0,54	0,44
V_{max}	Korrelationskoeffizient	-0,29 ^{**}	-0,15	0,17	-0,01	0,05	-0,001
	p-Wert	<0,001 ^{**}	0,12	0,08	0,93	0,61	0,99
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,14	0,38 ^{**}	0,07	0,11	0,16	0,14
	p-Wert	0,17	<0,0001 ^{***}	0,49	0,25	0,11	0,14
True-EF	Korrelationskoeffizient	0,04	0,07	0,002	-0,02	0,11	0,04
	p-Wert	0,67	0,48	0,98	0,81	0,25	0,71
Total-SV	Korrelationskoeffizient	-0,13	0,04	0,11	0,01	0,12	0,04
	p-Wert	0,20	0,71	0,28	0,93	0,23	0,66
ASV	Korrelationskoeffizient	-0,26 [*]	-0,22 [*]	0,14	-0,12	0,03	-0,07
	p-Wert	0,01 [*]	0,03 [*]	0,17	0,22	0,74	0,48

Tabelle 26 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 4 mit 300ms Verzögerung

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

An Visite 4 fanden wir wieder die Korrelation von E mit der Total-EF über beide Verzögerungen. Auch zeigte sich hier eine negative Korrelation mit V_{min}. Außerdem korrelierte A mit V_{min} bei beiden Verzögerungen, sowie mit V_{max} bei 300 ms Verzög. Zum ersten Mal war auch eine Korrelation von E/E'_{mean} festzustellen, bei 0 ms korrelierte es mit dem ASV.

Zuletzt betrachteten wie Visite 5.

		A	E	E/A	E/E' lat	E/E' med	E/E' mean
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,07	-0,20	-0,04	-0,01	0,05	0,04
	p-Wert	0,54	0,06	0,70	0,91	0,67	0,71
V_{max}	Korrelationskoeffizient	0,03	-0,16	-0,12	0,04	0,15	0,13
	p-Wert	0,81	0,14	0,29	0,69	0,16	0,22
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,20	0,17	-0,11	0,11	0,20	0,16
	p-Wert	0,06	0,12	0,32	0,31	0,07	0,13
True-EF	Korrelationskoeffizient	-0,06	-0,04	0,05	-0,21	-0,19	-0,21
	p-Wert	0,61	0,69	0,67	0,05	0,08	0,05
Total-SV	Korrelationskoeffizient	0,11	-0,03	-0,12	0,13	0,23*	0,22*
	p-Wert	0,30	0,80	0,29	0,22	0,04*	0,04*
ASV	Korrelationskoeffizient	-0,05	-0,09	0,02	-0,18	-0,16	-0,16
	p-Wert	0,63	0,41	0,83	0,10	0,13	0,13

Tabelle 27 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 5 mit 0ms Verzögerung
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

		A	E	E/A	E/E' lat	E/E' med	E/E' mean
V_{min}	Korrelationskoeffizient	-0,06	-0,34***	-0,15	0,02	-0,06	-0,03
	p-Wert	0,56	<0,0001***	0,16	0,88	0,59	0,76
V_{max}	Korrelationskoeffizient	-0,01	-0,15	-0,06	0,02	0,08	0,07
	p-Wert	0,90	0,16	0,60	0,82	0,47	0,50
Total-EF	Korrelationskoeffizient	0,10	0,34***	0,14	0,01	0,22 ⁻	0,16
	p-Wert	0,38	<0,0001***	0,21	0,92	0,04*	0,16
True-EF	Korrelationskoeffizient	0,09	0,21	0,07	0,05	0,14	0,12
	p-Wert	0,40	0,05	0,51	0,65	0,22	0,28
Total-SV	Korrelationskoeffizient	0,005	0,01	0,03	0,01	0,15	0,12
	p-Wert	0,98	0,96	0,76	0,96	0,17	0,27
ASV	Korrelationskoeffizient	0,06	-0,01	-0,03	0,06	0,08	0,12
	p-Wert	0,56	0,94	0,78	0,57	0,45	0,29

Tabelle 28 Korrelationen der 2D und 3D Daten von Visite 5 mit 300ms Verzögerung
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Hier korrelierte wieder E mit der Total-EF (300 ms), außerdem E mit V_{min} (300 ms). Das Total-SV korrelierte mit E/E' med und E/E' mean bei 0 ms Verzögerung.

Insgesamt waren die Ergebnisse über die Visiten sehr unterschiedlich. Der Marathon stellte demnach einen erheblichen Faktor dar, der die Parameter in unterschiedlicher Weise veränderte. In einer weiteren Analyse wollten wir überprüfen, ob die gefundenen Ergebnisse vom Alter und der BSA

abhängen. Wir untersuchten hierfür das Kollektiv unter Ruhebedingungen (V2), um den Marathon als Störfaktor nicht mit einzubeziehen. Hierbei adjustierten wir die Werte zunächst auf das Alter, anschließend auf das Alter und die BSA. Wir beschränkten uns auf die Analysen, die bei einer Verzögerung mit 300 ms durchgeführt wurden.

Wir erhielten bei dieser Adjustierung nur signifikante Korrelationen von E/E'_{lat} mit V_{min} und V_{max} . Die Werte sind in Tabelle 29 angegeben.

	Korrelation unadjustiert		Korrelation adjustiert auf Alter		Korrelation adjustiert auf Alter und BSA	
	Regressionskoeffizient	p-Wert	Regressionskoeffizient	p-Wert	Regressionskoeffizient	p-Wert
V_{min}	0,22	0,02*	0,22*	0,03*	0,21	0,02*
V_{max}	0,23	0,02*	0,21*	0,03*	0,21	0,02*

Tabelle 29 Korrelation von E/E'_{lat} mit den atrialen Volumina an V2, adjustiert auf Alter und BSA
* $p < 0,05$

Die Korrelation von E/E'_{lat} mit den atrialen Volumina ist in folgenden beiden Abbildungen (Abbildung 29 und Abbildung 30) graphisch dargestellt.

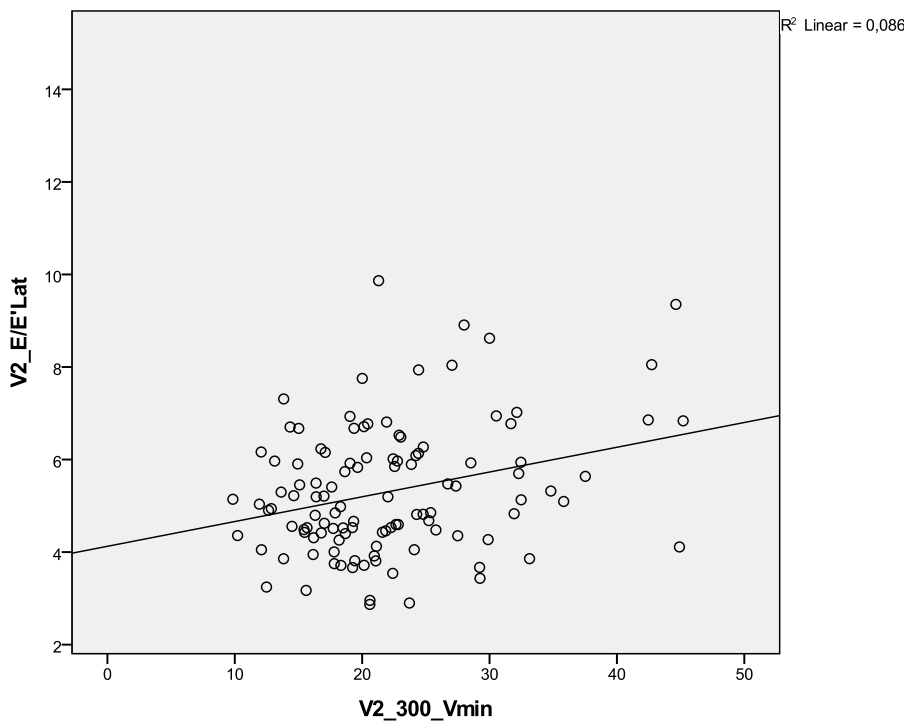


Abbildung 29 Korrelation von V_{min} (300 ms) mit E/E'_{lat} an Visite 2

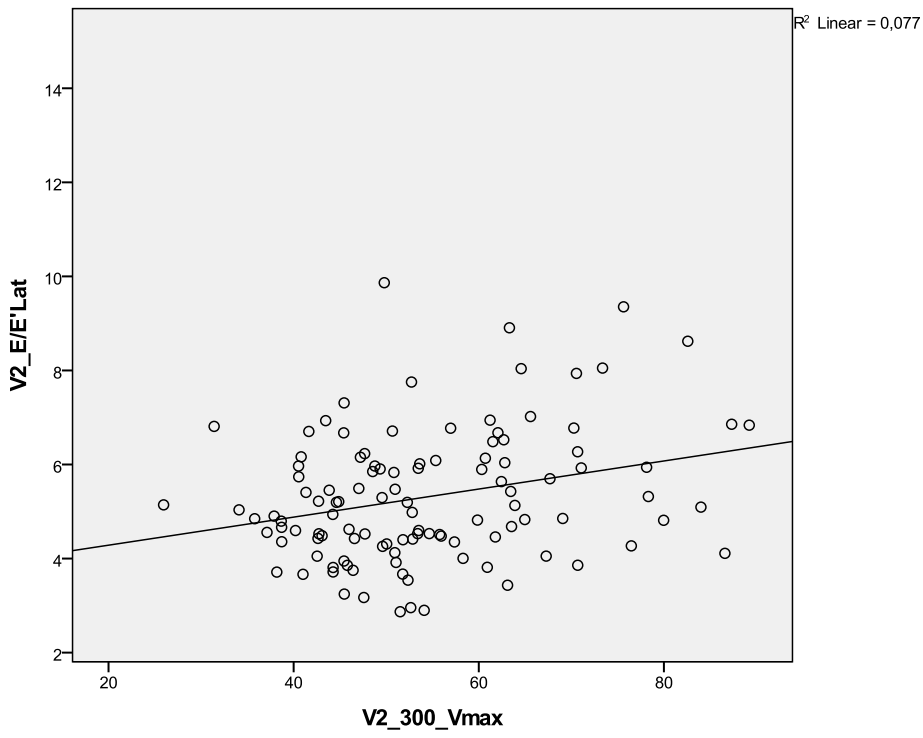


Abbildung 30 Korrelation von V_{\max} (300 ms) mit E/E'_{lat} an Visite 2

Diastolische Funktion und Inflammation

Bevor die Auswirkungen der Polyphenole genauer untersucht wurden, stellte sich die Frage nach dem Einfluss einer systemischen Entzündung auf die diastolische Funktion. Hierzu nutzten wir die Spearman-Korrelation und bezogen uns auf die FAS-Population. Zwei Varianten waren dabei interessant: Einmal korrelierten wir die Entzündungsparameter der jeweiligen Visiten mit den gleichzeitig erhobenen diastolischen Parametern. Danach korrelierten wir die diastolische Funktion mit jeweils den Blutwerten der nachfolgenden Visite, da die Entzündungswerte zum Teil nachhinken können.

Die Entzündungsparameter umfassten Interleukin-6, CRP und die Leukozytenzahl. Die diastolische Funktion wurde repräsentiert durch E/A , E/E'_{lat} , E/E'_{med} , E/E'_{mean} , V_{min} , V_{max} , Total-EF, True-EF, Total-SV und ASV.

Im ersten Fall fanden wir leichte Korrelationen von E/A ($r = 0,18$ mit $p < 0,01$) und E/E'_{med} ($r = 0,14$ mit $p = 0,03$) mit CRP bei V2. Außerdem E/E'_{mean} mit CRP ($r = 0,14$; $p = 0,03$). Besonders interessant war wieder die Situation nach dem Marathonlauf, hier fanden wir die stärkste Korrelation bei CRP und E/A ($r = 0,24$ mit $p < 0,001$). Bei V4 wirkten sich das CRP ($r = 0,18$ mit $p < 0,01$) und die Leukozytenzahl ($r = 0,15$ mit $p = 0,21$) auf E/E'_{lat} aus. In der Volumetrie beeinflussten außerdem IL-6 ($r = 0,25$; $p = 0,01$) und die Leukozytenzahl ($r = 0,21$; $p = 0,04$) die Total-EF, sowie die Leukozytenzahl das Total-SV ($r = 0,35$; $p < 0,001$) und V_{max} ($r = 0,26$; $p < 0,01$). Zu Visite 5 korrelierte die Leukozytenzahl mit V_{max} ($r = 0,24$; $p = 0,03$) und V_{min} ($r = 0,25$; $p = 0,02$).

Bei der zweiten Analyse untersuchten wir, ob die Blutwerte zeitversetzt mit der diastolischen Funktion korrelierten. Hierbei waren die Follow-up Visiten interessant, da hier die zeitliche Verzögerung nach dem Marathon deutlich sein könnte. Wir fanden nur eine geringfügige Korrelation des CRP von V4 mit E/E'_{lat} von V3 ($r = 0,13$ mit $p = 0,048$).

Auffällig war, dass sich Interleukin-6 kaum auf die diastolische Funktion auswirkte, auch die Leukozytenzahl zeigte nur eine schwache Korrelation. Der Hauptträger der signifikanten Korrelationen war zu jedem Zeitpunkt das CRP.

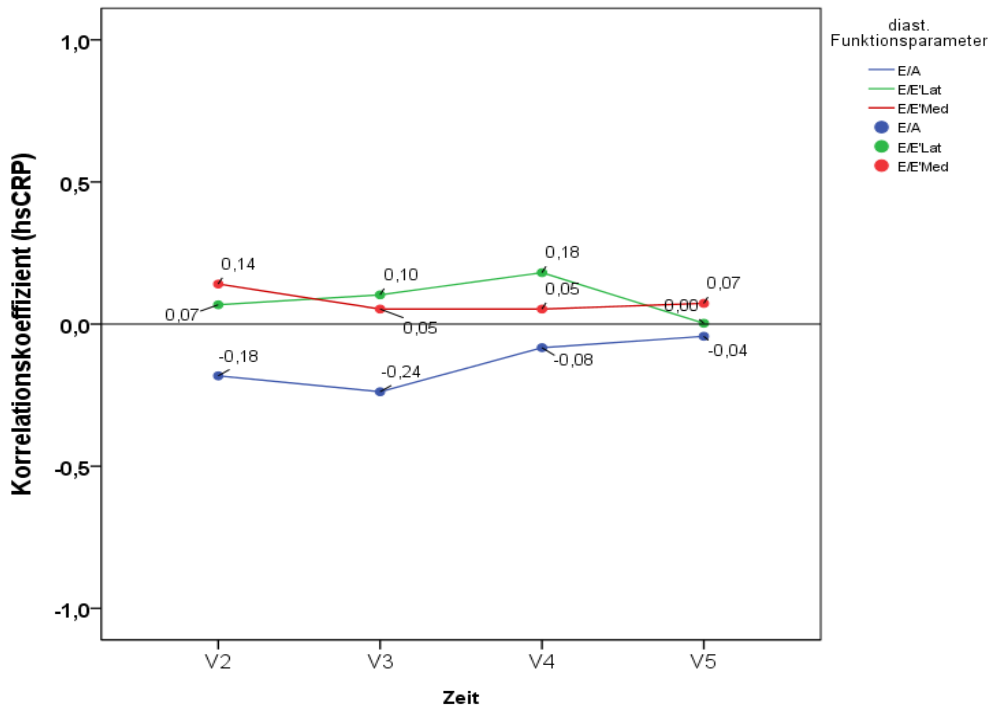


Abbildung 31 Korrelation von CRP mit der diastolischen Funktion

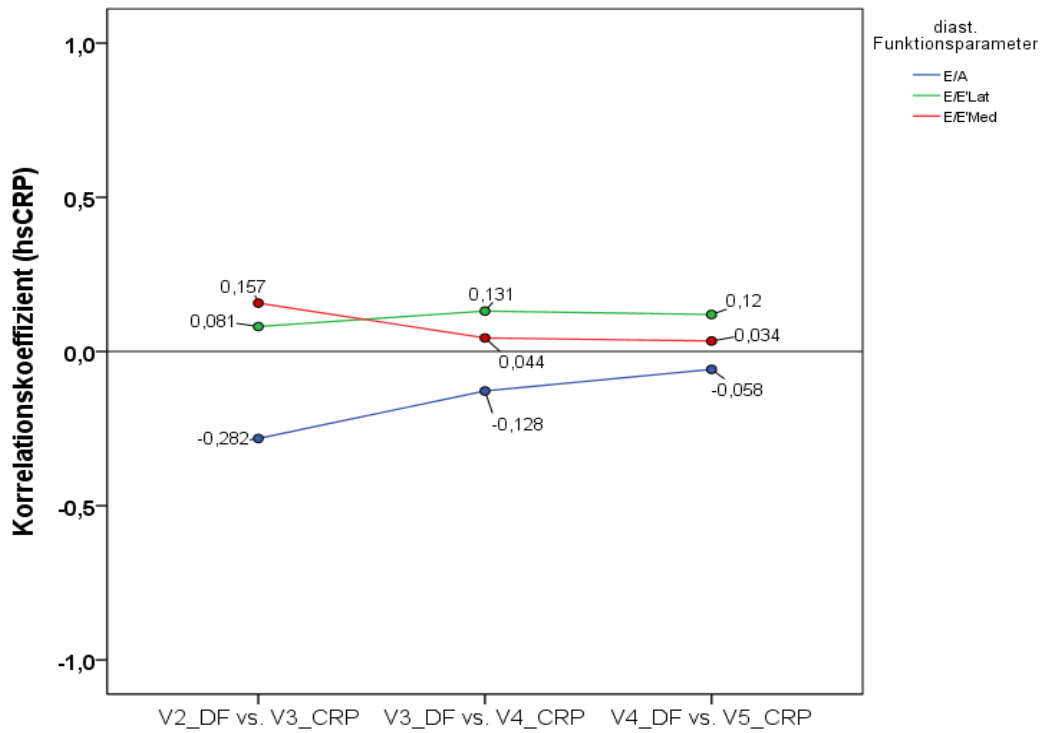


Abbildung 32 Korrelation von CRP zeitversetzt mit der diastolischen Funktion

DF = Diastolische Funktionsparameter

Diastolische Funktion und die Auswirkung der Polyphenole

Bei der anschließenden Untersuchung zum Einfluss der Polyphenole auf die diastolische Funktion lag der Schwerpunkt der Beobachtung auf Visite 3 direkt im Anschluss an den Marathon. Sollte es einen Effekt geben, müsste er sich der Theorie nach hier am deutlichsten zeigen.

Um die Auswirkungen bei Visite 3 nicht durch vorbestehende Unterschiede zu verfälschen, wurden die einzelnen Werte auf Visite 2 adjustiert. Zunächst wurde das Gesamtkollektiv mit qualitativ guten Bildern sowohl im 2D als auch im 3D ausgewählt. Mit dem ANCOVA-Regressionsmodell sollten mögliche Auswirkungen des Getränks auf die diastolischen Parameter im Anschluss an den Marathon gesucht werden. Es fanden sich jedoch keine Signifikanzen.

Da in diesem ersten Kollektiv auch solche Probanden einbezogen wurden, die das Getränk nicht regelmäßig oder in ausreichenden Mengen eingenommen hatten, sollte ein zweites Kollektiv hinzugezogen werden. Es wurde nach PP ausgewertet, auch hier fanden sich keine Signifikanzen.

Eine weitere Fragestellung bezog sich auf den Verlauf der diastolischen Funktion über sämtliche Visiten. Auch wenn das Getränk keinen Einfluss auf die akute Phase nach dem Marathon hatte, könnte es trotzdem zu einer schnelleren Regeneration beitragen.

Der erste Schritt sollte einen groben Überblick geben, wobei wir das FAS-Kollektiv ohne Einschränkungen betrachteten. Es fand sich eine Beeinflussung der True-EF bei 0 ms Verzögerung durch das Getränk ($B [\pm SE] = -2,7 [\pm 1,3]$; $p = 0,03$). Die Verum-Gruppe wies hier insgesamt niedrigere Werte auf. Im nächsten Schritt untersuchten wir nur die Probanden, die pro Tag mindestens 1 Liter von dem Studiengetränk zu sich genommen hatten. Die True-EF zeigte hier keine signifikante Beeinflussung mehr ($B [\pm SE] = -2,5 [\pm 1,5]$; $p = 0,1$).

Zuletzt nahmen wir die Qualität der Bilder als Faktor mit hinein. Auch hier untersuchten wir zunächst das FAS-Kollektiv. Tabelle 30 gibt die gefundenen signifikanten Ergebnisse wieder. Die Werte beziehen sich auf das Verum-Getränk im Vergleich zu dem Placebo-Getränk. Positive Werte stehen demnach für höhere Werte des Verum-Getränkes.

	B [± SE]	P-Wert
E/E'_{lat}	0,69 [± 0,23]	<0,01**
E/E'_{med}	0,62 [± 0,27]	0,02*
True-EF (0 ms)	-4,22 [± 1,8]	0,02*
Total-EF (0 ms)	2,10 [± 1,0]	0,04*

Tabelle 30 Beeinflusste Parameter im Verlauf über die Visiten, FAS-Kollektiv
Parameter estimates (B), Standard error (SE), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Um die hier gefundenen Ergebnisse zu verifizieren, zogen wir als nächstes das PP-Kollektiv heran mit gesicherter Studiengetränk-Einnahme über 1,0 Liter pro Tag.

	B [\pm SE]	P-Wert
E/E'_{lat}	0,62 [\pm 0,27]	0,02*
Total-EF (0 ms)	2,40 [\pm 1,2]	0,04*

Tabelle 31 Beeinflusste Parameter im Verlauf über die Visiten, PP-Kollektiv

Insgesamt zeigten sich die Werte im Doppler also eher zugunsten des Placebos, in der Volumetrie eher zugunsten des Verums.

Diastolische Funktion und kardiales Troponin T

Das hsTropT lag bei den Voruntersuchungen zum Marathon bei 51 % der Probanden über der unteren Nachweisgrenze. 2 % lagen bei diesen Untersuchungen über dem Referenzbereich von 14 ng/l. Zu Visite 3 direkt im Anschluss an den Lauf fand sich bei 89 % der Läufer nachweisbares hsTropT, bei Visite 4 noch bei 27 % und bei Visite 5 bei 4 %. Auch bei der Abschlussvisite konnten noch bei 42 % der Läufer Werte über der unteren Nachweisgrenze detektiert werden.

Bei Visite 3 stieg das hsTropT um das 10,8-fache im Vergleich zu V3 an mit $p < 0,001$. Noch bei der Kontrollvisite V5 waren bei den meisten Läufern die Werte höher als bei Visite 2 mit $p < 0,001$.

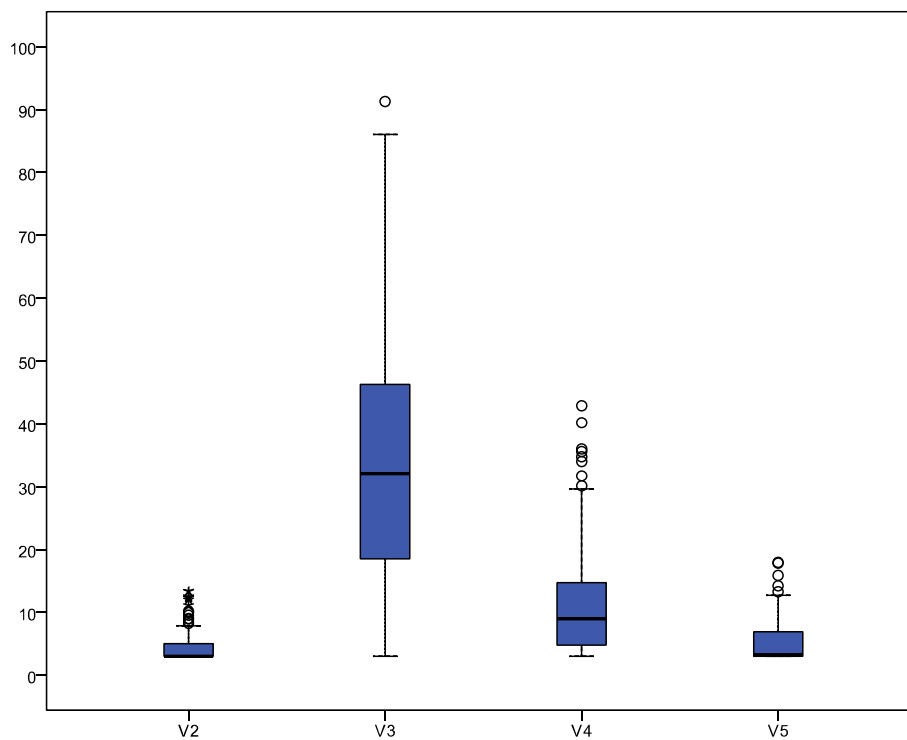


Abbildung 33 Verlauf von c-hsTropT über die Visiten 2 bis 5

Zur Abschätzung, ob eine Troponin T-Freisetzung mit der diastolischen Funktion in Zusammenhang steht, korrelierten wir die gemessenen Blutwerte mit der jeweils zeitgleich gemessenen diastolischen Funktion. Im Anschluss analysierten wir zusätzlich die Änderungen der diastolischen Funktion mit den Änderungen der Troponin-Werte, jeweils adjustiert auf Visite 2.

Es zeigten sich mit der Spearman-Korrelation leichte Zusammenhänge zwischen Troponin T und E/E'_{lat} ($r = 0,17$ mit $p = 0,01$) sowie zwischen E/E'_{mean} und Troponin T ($r = 0,17$; $p = 0,02$) bei V2. Außerdem korrelierte Troponin T mit E/E'_{lat} an V5 ($r = 0,146$ mit $p = 0,047$) ebenso wie mit E/E'_{mean} ($r = 0,15$; p

= 0,046). An Visite 4 war eine Korrelation zwischen Troponin T und der Total-EF (0 ms) auffällig ($r = -0,25$; $p = 0,02$). Am interessantesten sollte Troponin T jedoch direkt im Anschluss an den Marathon sein, da hier wie bereits erläutert die hauptsächliche Freisetzung von Troponin T stattfindet. Wir fanden hier eine positive Korrelation zu der frühen diastolischen Füllung E ($r = 0,19$ mit $p < 0,01$).

Bei der Auswertung der Änderungen zwischen den Visiten der einzelnen Parameter erzielten wir weniger signifikante Ergebnisse. Bei Δ Total-EF von Visite 4 fanden wir einen schwachen Zusammenhang mit dem dazugehörigen Δ Troponin T ($r = 0,21$ mit $p = 0,049$). Weiterhin fanden wir eine Signifikanz bei Δ E/A von Visite 4 mit Δ Troponin T von Visite 5 ($r = 0,18$ mit $p = 0,02$).

Einflussfaktoren auf die diastolische Funktion während und nach einem Marathon

Um die unterschiedlichen Auswirkungen verschiedener möglicher Faktoren auf die diastolischen Parameter darzustellen, diente ein lineares Regressionsmodell. Hier korrelierten wir die Parameter adjustiert auf Visite 2 mit dem Alter, der Vorbereitungsintensität, der Herzfrequenz, dem BMI, der Laufintensität während dem Marathon, sowie den Einfluss der Außentemperatur. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Parameter einzeln dargestellt. Bei den 3D-Daten beschränkten wir uns weiterhin auf die 300 ms Verzögerung.

Einfluss des Alters

Das Alter der Probanden erwies sich als einflussreichster Faktor. Erwartungsgemäß hatten die jüngeren Teilnehmer insgesamt bessere Messwerte der diastolischen Funktion.

Wir betrachteten den Einfluss des Alters zunächst im Doppler. Bereits zu Visite 2 unterschieden sich die älteren von den jüngeren Probanden. Der E/A-Quotient war bei älteren Probanden insgesamt deutlich geringer mit $r = -0,42$ und $p < 0,0001$. E wies bei älteren Probanden niedrigere Werte auf mit $r = -0,26$ und $p < 0,0001$, A hingegen höhere Werte mit $r = 0,28$ und $p < 0,0001$.

Im Anschluss untersuchten wir, wie in Tabelle 32 dargestellt, ob sich das Alter auch auf die Veränderung der diastolischen Funktion nach dem Marathon auswirkte. Zu Visite 3 unterschieden sich die älteren von den jüngeren Probanden durch niedrigere E/A-Quotienten, hierfür war ausschließlich E verantwortlich. E wies bei älteren Probanden niedrigere Werte auf, A war hier noch vom Alter unbeeinflusst. An Visite 4 fanden wir ein ähnliches Bild, weiterhin waren die Quotienten bei älteren Probanden im Vergleich niedriger, E hatte weiterhin einen starken Einfluss auf E/A. An Visite 5 waren die Zusammenhänge sehr unterschiedlich im Vergleich zu den vorangegangenen Visiten. Der Quotient war weiterhin bei älteren Probanden erniedrigt, jedoch spielte E hierfür keine Rolle mehr. Stattdessen wirkte sich das Alter nun einzig auf höhere Werte von A aus.

	E/A		E		A	
	B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert	B [± SE]	p-Wert
V3	-0,007 ± 0,003	0,01*	-0,50 ± 0,14	<0,001***	-0,07 ± 0,15	0,66
V4	-0,01 ± 0,004	<0,01**	-0,33 ± 0,12	<0,01**	0,19 ± 0,13	0,14
V5	-0,02 ± 0,006	<0,01**	-0,09 ± 0,15	0,54	0,44 ± 0,15	<0,01**

Tabelle 32 Veränderungen von E/A, E und A in Abhängigkeit vom Alter über die Visiten V2 bis V5
Parameter estimates (B), Standard error (SE), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

V_{\max} und V_{\min} waren nur an Visite 3 bzw. 4 beeinflusst, hier hatten ältere Läufer größere Volumina.

Ebenso waren das Total-SV und das ASV an Visite 3, 4 und 5 bei älteren Läufern im Vergleich zu jüngeren höher. Zusätzlich war die True-EF an V4 bei älteren Läufern größer ($B [\pm SE] = 0,40 \pm 0,13$, $p < 0,01$).

	V_{\max} [ml/m ²]		V_{\min} [ml/m ²]		Total-SV [ml/m ²]		ASV [ml/m ²]	
	B [\pm SE]	p-Wert	B [\pm SE]	p-Wert	B [\pm SE]	p-Wert	B [\pm SE]	p-Wert
V3	0,23 \pm 0,07	<0,01**	0,12 \pm 0,04	<0,01**	0,13 \pm 0,05	<0,01**	0,09 \pm 0,03	<0,01**
V4	0,15 \pm 0,07	0,04*	0,06 \pm 0,05	0,25	0,14 \pm 0,06	0,02*	0,16 \pm 0,05	<0,01**
V5	0,17 \pm 0,09	0,06	0,04 \pm 0,04	0,24	0,15 \pm 0,07	0,04*	0,06 \pm 0,04	0,15

Tabelle 33 Beeinflussung der 3D Daten durch das Alter über die Visiten 2 bis 5
Parameter estimates (B), Standard error (SE), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Einfluss der Trainingsintensität

Interessant war auch der Einfluss der Marathonvorbereitung auf die diastolische Funktion direkt im Anschluss an den Marathon. Der Theorie nach sollte sich ein Unterschied nur bei Visite 3 zeigen, was die Daten auch belegen. So konnten wir zeigen, dass sich der E/A-Quotient nach dem Lauf signifikant zugunsten der besseren Vorbereitung veränderte. Höhere Trainingskilometerumfänge gingen mit höheren E/A-Werten einher ($B [\pm SE] = 0,002 \pm 0,001$; $p = 0,03$). Insgesamt trainierten die Probanden $50,3 \pm 20,7$ Kilometer pro Woche.

Einfluss des BMI

Die atrialen Volumina waren wie beschrieben bereits auf die BSA adjustiert, so dass wir hier erwartungsgemäß keine signifikante Beeinflussung mehr durch den BMI nachweisen konnten. Einzig die Total-EF war an V4 bei höherem BMI mit niedrigeren Werten assoziiert ($B [\pm SE] = -1,07 \pm 0,52$; $p = 0,04$).

Bei den 2D Daten hingegen waren mehrere Korrelationen zu beobachten. So wirkte sich ein höherer BMI auf einen niedrigeren E/A-Quotienten aus bei Visite 5 ($B [\pm SE] = -0,05 \pm 0,02$; $p = 0,047$) sowie ein höheres A bei Visite 4 ($B [\pm SE] = 1,15 \pm 0,57$; $p = 0,04$). E/E'_{lat} war zu Visite 4 positiv mit höheren BMI-Werten assoziiert ($B [\pm SE] = 0,22 \pm 0,06$; $p < 0,001$).

Insgesamt kann man hier also einen geringen, aber signifikanten Einfluss des BMI feststellen. Höhere BMI-Werte gingen mit insgesamt schlechterer diastolischer Funktion einher. Diese Effekte ließen sich allesamt erst bei den Kontrollvisiten V4 und V5 nachweisen.

Einfluss der Laufintensität

Zur Differenzierung, wie stark die Probanden während dem Marathon an ihre Grenzen gegangen sind, diente der prozentuale Anteil an der maximalen Herzfrequenz $\%HR_{\max}$.

Die durchschnittliche Auslastung betrug 88,1 % der maximalen Herzfrequenz und rangierte zwischen 72 und 100 %. Im Anschluss an den Lauf fanden wir hier keine signifikante Beeinflussung. Auch in den Follow-up Visiten war die Laufintensität kein Faktor für die Regeneration.

Einfluss der Außentemperatur

Da die beiden Läufe zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten stattfanden, sollte zuletzt untersucht werden, ob die verschiedenen Außentemperaturen während des Laufes einen Einfluss auf die diastolische Funktion haben könnten. Signifikant unterschieden sich die beiden Gruppen zu Visite 3 im E/E'_{lat} -Quotient mit niedrigeren Werten ($B [\pm SE] = -1,50 \pm 0,60$; $p = 0,01$) bei der Oktobergruppe. Einen zweiten Unterschied fanden wir bei dem maximalen Volumen bei V3. Hier lagen die Werte der Oktobergruppe höher ($B [\pm SE] = 6,99 \pm 3,48$; $p = 0,049$).

Der Wissenschaftsmarathon fand am 05.07.2009 bei 21°C und 73 % relativer Luftfeuchtigkeit C statt, der München-Marathon am 11.10.2009 bei 14°C und 58 % Luftfeuchtigkeit.

Diskussion

Diastolische Funktion und Sport

In der Be-MaGIC Studie konnten wir einige der in der Literatur auffindbaren Beobachtungen zur Veränderung der diastolischen Funktion nach einem Marathon an einem deutlich größeren Kollektiv bestätigen. Auch bei uns zeigte sich ein signifikantes Absinken des E/A-Quotienten, gekoppelt mit einem anschließenden Wiederanstieg. Gleichzeitig stieg die DT unmittelbar nach dem Lauf an, um sich analog mit E/A wieder im Follow-up 24 Stunden nach dem Lauf zu normalisieren.

Auch fanden wir, analog zu George et al. (George et al. 2005), keine signifikanten Änderungen des E/E'-Quotienten direkt im Anschluss an den Lauf, unerheblich ob lateral, medial oder mit dem Mittelwert aus beiden Berechnungen gemessen wurde. Interessant war jedoch hierbei, dass der E/E'-Quotient zeitversetzt bei Visite 4 und 5 anstieg. Dies ist ein neuer Aspekt, der einen weiteren Unterschied zwischen den diastolischen Parametern offenbart. Besonders deutlich war dies bei E/E'_{mean} erkennbar.

Es bleibt die Frage, warum sich die beiden Quotienten E/A und E/E' so unterschiedlich verhalten. Bisher wurde auch diskutiert, ob tatsächlich eine diastolische Funktionseinschränkung aus dem Marathon resultiert oder ob die Veränderungen im PWD durch Volumenschwankungen bedingt waren (Alarrayed, Garadah, and Alawdi 2009; Dincer et al. 2002; Pela et al. 2004; Yalcin et al. 2002).

Die Daten, die wir über die Kombination der 2D- und 3D- Methode gewonnen haben, konnten uns neue Erkenntnisse liefern. Der Druckgradient zwischen Vorhof und Ventrikel sorgt für den nötigen Blutstrom in der Diastole. Ursächlich für eine Verschlechterung der frühen diastolischen Funktion können demnach sowohl eine Änderung des atrialen Druckes als auch eine eingeschränkte Relaxation des Ventrikels sein (Hees et al. 2004). Wie bereits von Paulus et al. und weiteren Autoren beschrieben, repräsentiert der E/E'-Quotient den atrialen Druck bzw. den linksventrikulären Füllungsdruck (George et al. 2005; Ommen et al. 2000; Paulus et al. 2007). Da sich dieser durch den Marathon kaum verändert, scheint letztendlich eine verminderte Relaxationsfähigkeit des Ventrikels ursächlich zu sein. Es verändern sich nur der dafür repräsentative E/A-Quotient sowie die DT. Im RT3D fanden wir, passend zu der ventrikulären Relaxationsstörung, eine Erhöhung von V_{min} und konsekutiv ein Absinken der Total-EF. Durch die verminderte Relaxationsfähigkeit des Ventrikels direkt nach dem Marathon wird weniger Blut aus dem Vorhof in den Ventrikel gesogen und es verbleibt ein höheres minimales atriales Volumen. Dies bedingt wiederum eine etwas zeitversetzte Volumen- und Druckbelastung des Vorhofs. Die Folgen davon konnten wir im Follow-up darstellen: der atriale Druck steigt an. Der E/E'-Quotient stieg an V4

signifikant an, ebenso V_{\max} und konsekutiv das Total-SV und ASV. Bis zur letzten Visite 72 Stunden nach dem Lauf waren diese Parameter signifikant verändert.

Der linke Vorhof ist, anders als der linke Ventrikel, nicht an hohe Druckschwankungen gewöhnt. Dies könnte erklären, warum der Ventrikel sich nach dem Lauf schnell wieder regeneriert und der Vorhof noch 3 Tage im Anschluss eine eingeschränkte Funktion zeigt. Ähnlich verhält sich auch der rechte Ventrikel, der unter normalen Umständen nur geringen Druckschwankungen ausgesetzt ist. Er ist ebenso wie der linke Vorhof nach einem Marathon länger beeinträchtigt (Karlstedt et al. 2012; Neilan et al. 2006b).

Andere Studien erzielten in Bezug auf die Volumina andere Ergebnisse. So beschrieben Trivax et al. ihre gemessenen Volumina vor und nach einem Marathon mit $48,0 \pm 9,4 \text{ ml/m}^2$ und $49,8 \pm 9,8 \text{ ml/m}^2$ mit $p = 0,38$ (Trivax et al. 2010). Hier zeigte sich also durch den Marathon keine direkte Auswirkung. Jedoch gilt zu bedenken, dass die gemessenen Volumina bereits vor dem Marathon erhöht waren ($48.0 \pm 9.4 \text{ ml/m}^2$). Außerdem konnte hier nicht direkt im Anschluss an den Marathon gemessen werden, sondern erst mit einigen Stunden Verzögerung. Auch war das betrachtete Kollektiv mit 25 Probanden kleiner und bestand zu etwa gleichen Teilen aus Männern und Frauen. Es wurden keine Follow-up Untersuchungen durchgeführt. Somit ist die Studie nicht direkt mit unserer vergleichbar.

Interessant wäre für weitere Untersuchungen die Fragestellung, wie sich die diastolischen Parameter über einen längeren Zeitraum verhalten. Da in unserer Studie der E/E'-Quotient sowie das V_{\max} und konsekutiv Total-SV und ASV an Visite 5 immer noch verändert waren, konnten wir den gesamten Verlauf der Veränderungen nicht darstellen.

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass der E/A-Quotient in Verbindung mit der DT und dem V_{\min} besser geeignet scheint, in der Akutphase nach dem Marathon die diastolischen Veränderungen anzugeben. In der Regenerationsphase allerdings stellte sich der E/E'-Quotient als sensitiverer Parameter heraus, die anhaltenden kardialen Veränderungen darzustellen. Er wurde durch die Ergebnisse von V_{\max} unterstützt. Die Studie zeigt eindrucksvoll die Vorteile einer kombinierten Betrachtung der 2D- und 3D-Messungen.

Wir konnten also mit unserer Studie eine tatsächliche Beeinträchtigung der diastolischen Funktion nicht nur nachweisen, sondern auch näher begründen. Bisherige Studien zur Thematik der generellen Entstehung der diastolischen Dysfunktion haben Zile und Brutsaert zusammenfassend diskutiert. So könnte der Calcium-Haushalt der Kardiozyten eine Rolle spielen, ein weiterer möglicher Ansatz liegt in der Energieversorgung derselben. Hierbei könnte vor allem das veränderte Verhältnis von ATP/ADP für

eine verlangsamte Relaxationsfähigkeit des Ventrikels verantwortlich gemacht werden. Auch Veränderungen des Zytoskeletts, allen voran Titin, könnten eine Verschlechterung der diastolischen Funktion bewirken.

Weitere mögliche Ursachen liegen in der extrazellulären Matrix, wobei das fibrilläre Kollagen besonders hervorgehoben wird. Es wird von vielen physiologischen, aber auch pathologischen Veränderungen beeinflusst. Zum Beispiel könnten hormonelle Steuerungen aufbauend wirken, ebenso der Sympathikus oder Wachstumshormone. Matrix-Metallo-Proteasen könnten einen verstärkten Abbau herbeiführen.

Zuletzt könnte auch eine Endothelaktivierung modulierenden Einfluss haben (Zile and Brutsaert 2002).

Für die Situation nach einem Marathon-Lauf ist die Energieversorgung besonders interessant. Da die beobachtete diastolische Veränderung akut im Anschluss an eine starke Belastung auftritt und gleichzeitig reversibel ist, liegt der Zusammenhang hier nahe. Tian et al. haben in ihren Ratten-Modellen besonders auf die mögliche Auswirkung der verlangsamten Aktin-Myosin-Trennung bei ATP-Mangel verwiesen und damit die Theorie weiter gestützt (Tian et al. 1997b; Tian et al. 1997a). Auch unsere Ergebnisse, die insgesamt auf eine Verschlechterung der ventrikulären Relaxation im Anschluss an den Marathon hinweisen, zeigen in die gleiche Richtung.

Einfluss der Herzfrequenz

Unsere Analysen zeigen eine Beeinflussung der diastolischen Parameter durch die Herzfrequenz sowohl in den Doppler-Daten als auch in der Volumetrie. Hintergrund dabei ist die Abhängigkeit des Herzzyklus von der Herzfrequenz. Bombardini et al. haben dies in ihrer Studie veranschaulicht, welche hier beispielhaft herangezogen wird. Die Formel zur Berechnung der Werte ist $60\,000 \text{ ms/Herzfrequenz}$.

Herzfrequenz	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
Herzzyklus (ms)	1200	1000	857	750	666	600	545	500	463	429	400	375	353	333

Tabelle 34 Herzzykluslänge in Abhängigkeit der Herzfrequenz, Werte aus Bombardini et al.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass die Diastole im Verhältnis deutlich mehr abnimmt als die Systole. Während der Diastole wiederum nimmt die Phase der Diastase am stärksten ab (Bombardini et al. 2008).

	Ruhe	Belastung
Herzfrequenz	71 ± 14	128 ± 22
Systole (ms)	315 ± 45	236 ± 40
Diastole (ms)	541 ± 143	250 ± 59
Systole/Diastole	0,61 ± 0,14	0,98 ± 0,21

Tabelle 35 Herzphasen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz, Werte aus Bombardini et al.

Galderisi et al. konnten einen Effekt der Herzfrequenz auf E, A und den E/A-Quotienten nachweisen. Hierbei stieg mit der Frequenz A an, wohingegen E und der Quotient abfielen. Durch die geringere zur Verfügung stehende Zeit kann nur eine inkomplette Relaxation stattfinden und der atrialen Fraktion kommt mehr Bedeutung zu (Galderisi et al. 1993; Smith et al. 1989).

Burns et al. haben neben den PW-Doppler Werten auch die TDI-Daten mit der Herzfrequenz korreliert. Sie stellten sogar eine noch stärkere Beeinflussung sowohl von E' als auch von A' im Vergleich mit E und A fest (Burns et al. 2007).

Wir können eine Auswirkung erhöhter Herzfrequenzen auf die zweidimensionalen diastolischen Parameter bestätigen. Diese wiesen in die gleiche Richtung wie die vorangegangenen Studien, höhere Herzfrequenzen gingen mit schlechterer diastolischer Füllung einher. Der Effekt lag in unseren Daten ausschließlich in der atrialen Fraktion A begründet, E wurde durch die Herzfrequenz nicht beeinflusst. Ebenso waren E/E'_{mean} und E/E'_{lat} mit steigender Herzfrequenz erhöht, was die Ergebnisse der PWD-Daten bestätigt.

Die dreidimensionalen Daten wurden durch die Herzfrequenz ebenfalls stark beeinflusst. Hier wurden die atrialen Volumina mit steigender Herzfrequenz deutlich kleiner gemessen. In der geringeren zur Verfügung stehenden Zeit konnte der LA nicht komplett gefüllt werden. Ebenso nahm das Total-SV ab, das geringere atriale Volumen bedingte hier auch das geringere Schlagvolumen. Derselbe Mechanismus führte zu einer Abnahme des ASV mit steigender Herzfrequenz.

Bei der Total-EF waren die Ergebnisse zunächst nicht einfach zu interpretieren. Eigentlich hätte sie sich durch die steigende Herzfrequenz entweder nicht verändern oder sogar fallen müssen. Wir haben daher mittels linearer Regression untersucht, zu welcher Visite dieser Effekt hervorgerufen wurde und identifizierten Visite 4. Betrachtet man die minimalen und maximalen Volumina nach dem Marathon und in der Follow-up Phase, fiel ein unterschiedliches Verhalten von V_{\min} und V_{\max} auf. Von Visite 3 auf Visite 4 fiel das V_{\min} eher etwas ab, während V_{\max} zunahm. Da sich die Total-EF nach der Formel $V_{\max}-V_{\min}/V_{\max} \times 100 \%$ berechnet, stieg die Total-EF an V4 an.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass sich die Herzfrequenz auf die diastolischen Parameter sehr stark auswirkt. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien sicherzustellen, sollte deshalb die Herzfrequenz zumindest mit angegeben werden. Nach Möglichkeit sollte jedoch immer auf die Herzfrequenz adjustiert werden. Auch für die Einordnung der gemessenen Daten im klinischen Alltag empfiehlt sich die Berücksichtigung der Herzfrequenz.

Einfluss des Blutdrucks

Der Blutdruck erwies sich in unserer Studie insgesamt als nur geringfügiger Einflussfaktor auf die diastolische Funktion. In der Literatur wird erhöhter Blutdruck mit größeren atrialen Volumina in Verbindung gebracht. Auch die diastolische Funktion wird langfristig durch höhere Blutdruckwerte beeinträchtigt (Adebiyi et al. 2005; Milan et al. 2012).

Auch Gradman et al. haben Zusammenhänge zwischen der diastolischen Funktion und erhöhten Blutdruckwerten dargestellt. Sie führten die diastolische Verschlechterung auf erhöhte Volumenbelastung und damit verbundene linksventrikuläre Hypertrophie und Fibrose zurück.

Analog zu Russo et al. nahmen wir daher den Blutdruck als adjustierende Kovariable in unser Modell hinein (Russo et al. 2012). Höhere Blutdruckwerte gingen mit höheren E/E'_{med} -Werten, niedrigeren E/A -Werten und erhöhten V_{\min} einher. Insgesamt bestand hier demnach ein Zusammenhang mit einer schlechteren diastolischen Funktion, jedoch nur bei wenigen Parametern. Dass bei unserer Studie der Blutdruck nur eine untergeordnete Rolle spielt, können wir erklären, wenn wir die Blutdruckdaten von unseren Probanden näher betrachten. Anfänglich lagen sie Werte bei $124 \pm 12/81 \pm 8$ (V2), nach dem Lauf bei $116 \pm 15/72 \pm 7$ (V3), an Visite 4 und 5 wieder im Bereich des Ausgangswertes. Wir hatten in unserem Kollektiv also keine pathologischen Blutdruckwerte. Die Schwankung war auch zu Visite 3 gering. Möchte man die Auswirkungen des Blutdrucks auf die diastolische Funktion also weiter untersuchen, wird ein Probandenkollektiv mit einer größeren Spannweite an Blutdruckwerten benötigt. Jedoch konnten wir zeigen, dass auch schon geringe Blutdruckunterschiede leichte Abweichungen der diastolischen Funktion bewirken können.

Einfluss von Schwankungen des Plasmavolumens

Wie anfangs beschrieben, sollte besonders der E/A-Quotient störanfällig für Volumenschwankungen sein (Alarrayed, Garadah, and Alawdi 2009; Dincer et al. 2002; Hung et al. 2004; Lee et al. 2007). Daher nahmen wir auch Änderungen des Plasmavolumens in unser Modell hinein. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Beeinflussung der diastolischen Funktion im Verlauf über die Visiten.

Der E/A-Quotient war der einzige Parameter, der tendenziell ($p = 0,07$) von Änderungen des Plasmavolumens beeinflusst wurde. Da jedoch die Volumenschwankungen eher gering ausgeprägt waren und das Plasmavolumen nur einen indirekten Hinweis auf die Vorlast zulässt, war hier keine Signifikanz zu eruieren. Trotzdem lässt sich bestätigen, dass E/A am stärksten von Volumenänderungen abhängig zu sein scheint.

Vergleich der beiden Messmethoden

Bei der Korrelation der Doppler-Daten mit der Volumetrie beschlossen wir, uns auf die unverfälschten und durch den Marathon noch nicht beeinflussten Daten von Visite 2 zu beziehen. Bei den anderen Visiten gab es zu viele nicht kalkulierbare Störfaktoren. Auf die Anstrengung während eines Marathons reagieren die unterschiedlichen Parameter, wie bereits dargestellt, verschieden.

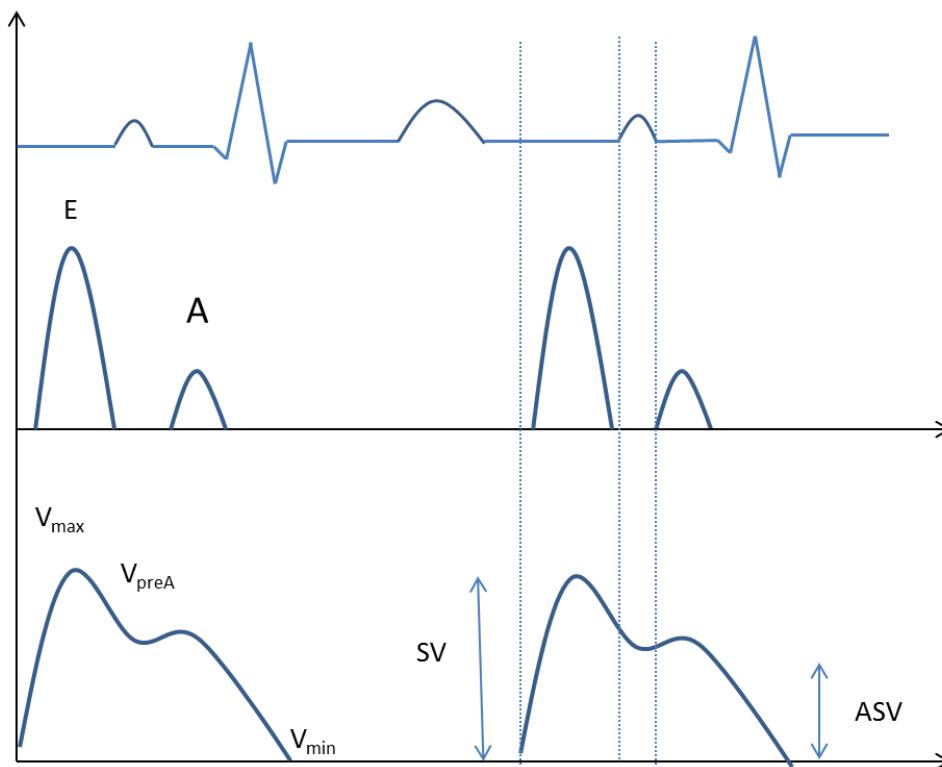


Abbildung 34 Veränderung des Vorhofvolumens und der PW-Doppler Werte im Verlauf des Herzzyklus

In Abbildung 34 wird ersichtlich, wie sich die Vorhofvolumina im Verlauf des Herzzyklus verhalten. Gleichzeitig ist nochmals die Messung im PW-Doppler zum Vergleich dargestellt. Erkennlich sind auch das Total-SV sowie das ASV.

Wir korrelierten die einzelnen Parameter der verschiedenen Methoden miteinander. Dies erbrachte zunächst mehrere signifikante Korrelationen, sowohl bei einer Verzögerung von 0 ms als auch von 300 ms. In Anlehnung an die Studien von Murata et al. sowie De Castro et al. adjustierten wir danach unsere Messwerte auf die BSA und das Alter (De et al. 2008; Murata et al. 2008). Es blieb zuletzt eine signifikante Korrelation stehen: E/E'_{lat} mit den minimalen und maximalen atrialen Volumina bei 300 ms Verzögerung. Jeweils höhere Quotienten gingen mit höheren Volumina einher. In Hinblick auf die

diastolische Funktion spiegelt dies also gleiche Aussagen wider, höhere Volumina entsprechen genau wie höhere E/E' -Quotienten einer verminderten diastolischen Funktion.

Unsere Korrelationen erreichten trotz höherer Probandenzahl jedoch nicht die starken Signifikanzen von Murata und De Castro. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass unser betrachtetes Kollektiv zu einheitlich gute diastolische Funktionen aufwies. Visite 2 stellte die Ausgangssituation dar, in der wir bei durchschnittlichen E/A -Quotienten von 1,6 und E/E'_{lat} -Quotienten von 5,3 keine diastolischen Dysfunktionen fanden. Murata et al. sowie De Castro et al. hatten ein deutlich heterogeneres Probandenkollektiv, an dem sich Unterschiede deutlicher herausarbeiten ließen. Ähnlich stellten auch Pritchett et al. in ihren Studien vor, wie stark sich die Volumina und Quotienten erst mit höherer Stufe der diastolischen Dysfunktion voneinander unterschieden (Pritchett et al. 2005). Trotzdem zeigen unsere Untersuchungen, dass der E/E'_{lat} -Quotient selbst bei noch erhaltener diastolischer Funktion gute Korrelationen mit den atrialen Volumina aufweist. Dies ist besonders im Hinblick auf die Prävention und Vorsorgeuntersuchungen wichtig.

Besonders interessant war, dass wir keine Korrelation von E/A und der Volumetrie fanden. Möglicherweise liegt hier ein ähnlicher Mechanismus zugrunde wie bei den Veränderungen nach einem Marathon. Der E/A -Quotient verändert sich zu Beginn der diastolischen Dysfunktion, entsprechend Grad 1. Danach ist er im Stadium der Pseudonormalisierung wieder im unauffälligen Bereich. Dies steht im Gegensatz zu dem E/E' -Quotient, der sich stetig im Verlauf der Dysfunktion steigert. Auch die atrialen Volumina durchlaufen über die Schweregrade der Dysfunktion keine wechselnden Richtungen. Demnach ist es nachvollziehbar, dass nur der E/E' -Quotient mit den Volumina korreliert.

Einen weiteren Schluss konnten wir am Ende der Auswertung im Hinblick auf die Messmethoden ziehen. Bei der Volumetrie stellte sich in der Be-MaGIC Studie die Verzögerung mit 300 ms als Gewinn dar. Dies bestätigt die Theorie, dass mit 300 ms Verzögerung die Diastole komplett abgebildet werden kann. Für zukünftige Studien empfiehlt sich daher ein weiterer Vergleich der Verzögerungen an Probanden mit unterschiedlichen Schweregraden der diastolischen Funktion. Eine erste Untersuchung hierzu stellten Scherr et al. bereits vor, hier bestätigte sich der Vorzug der Verzögerungsmethode (Scherr J et al., in preparation 2013)

Es sollte in den Vergleich zwischen den Methoden zuletzt auch die Praktikabilität mit einbezogen werden. Die Messung des dreidimensionalen Volumens verlangt moderne, teure Schallköpfe, die sich niedergelassene Ärzte schwer leisten können. Auch ist der Zeitaufwand während der Auswertung

erheblich höher. Dies sind Gründe dafür, dass im Moment die Technik noch nicht ausgereift genug ist, um praktikabel und flächendeckend im Alltag eingesetzt zu werden. Es bietet aber auch einen weiteren Grund, die Forschung voranzutreiben. Die Weiterentwicklung von Software sowie ein tiefgreifendes Verständnis der Pathophysiologie und des Zusammenhangs der diastolischen Funktion mit der atrialen Dilatation scheint ein zukunftssträchtiges Projekt zu sein.

Messung der Vorhofvolumina mit Indexierung auf BSA im Vergleich mit der Literatur

Im Anschluss haben wir untersucht, inwiefern unsere gemessenen Volumina mit den bisherigen Studien in Übereinstimmung gebracht werden konnten. Unser Kollektiv war sehr homogen, da nur männliche Probanden zwischen 20 und 60 Jahren eingeschlossen wurden, die alle einen normalen BMI aufwiesen. In unseren Untersuchungen lag das gemessene Volumen bei $23,4 \pm 7,1$ ml (V_{\min}) und $54,7 \pm 13,9$ ml (V_{\max}), nach Adjustierung auf BSA bei $11,2 \pm 3,4$ ml/m² (V_{\min}) und $27,6 \pm 5,9$ ml/m² (V_{\max}).

Lang et al. haben 2006 wie anfangs beschrieben Referenzwerte veröffentlicht, nach denen der LA Volumenindex für Männer bei 22 ± 6 ml/m² liegt. Die absoluten gemessenen Volumina waren 18 – 58 ml. Die atriale Dilatation wurde hier in (I) mild mit $29 - 33$ ml/m² (59 – 68 ml), in (II) moderat mit $34 - 39$ ml/m² (69 – 78 ml) und (III) schwer mit ≥ 40 ml/m² (≥ 79 ml) unterteilt. Es wurde zweidimensional mit der Flächen/Längen-Methode gemessen (Lang et al. 2006).

In den folgenden Jahren wurden mehrere Untersuchungen veröffentlicht, die Vorhofvolumina dreidimensional bestimmt hatten. So lag in den Untersuchungen von Rohner et al. das gemessene Volumen deutlich höher, bei $95 \pm 44,7$ ml für V_{\max} und $58 \pm 41,3$ ml für V_{\min} (Rohner et al. 2011).

Zhong L et al. fanden bei ihren Untersuchungen je nach Alter Werte zwischen 19 ± 4 ml/m² für Probanden unter 30 Jahren und 25 ± 5 ml/m² für Probanden über 60 als maximales Volumen mit Indexierung auf BSA. Das minimale Volumen lag hier zwischen 9 ± 2 und 13 ± 4 ml/m² (Zhong et al. 2012).

Russo et al. haben die atrialen Volumina im Vergleich zur diastolischen Dysfunktion bestimmt. Bei der Population mit normaler diastolischer Funktion lag das auf BSA genormte minimale Volumen bei $11,0 \pm 4,1$ ml/m² sowie das maximale Volumen bei $22,9 \pm 5,9$ ml/m² (Russo et al. 2012).

In der Studie von D'Andrea et al. wurde das linksatriale Volumen in 615 aktiven Athleten untersucht, darunter 385 Männer im Alter von $28,4 \pm 10,2$ Jahren. Es wurde eine Unterscheidung getroffen zwischen Ausdauer- und Kraftsport. Sie bestimmten das Volumen zweidimensional über die Flächen/Längen-Methode. Die für unsere Studie interessanteste Vergleichsgruppe waren die Ausdauersportler, hier lag der LA Volumen Index bei $29,1 \pm 9,1$ ml/m². Bei der Kraftsportgruppe war es signifikant kleiner mit einem Index von $26,4 \pm 8,4$ ml/m² (D'Andrea et al. 2010).

Die höchsten Werte für die maximalen und minimalen Volumina haben mit Abstand Rohner et al. gefunden. Diese sind jedoch aufgrund der hohen Streuung der Werte nur bedingt vergleichbar. Alle anderen Untersuchungen liegen mit unseren Daten nah zusammen. Bei ganzheitlicher Betrachtung geht jedoch hervor, dass sich sowohl das Alter als auch Ausdauersport auf die Vorhofgröße direkt auswirken.

Diastolische Funktion, Inflammation und Polyphenole

Der primäre Endpunkt der Be-MaGIC Studie umfasste die Hypothese, dass sich Polyphenole positiv auf die Entzündungsreaktion nach einem Marathon auswirken. Dies konnte bestätigt werden: Im Vergleich der Gruppen zwischen Verum und Placebo-Getränk zeigte sich ein Unterschied des IL-6 von 23,9 (15,9 - 38,7) ng/L vs. 31,6 (18,5 - 53,3) ng/L mit $p < 0,05$ zugunsten des Verums im Anschluss an den Marathon. Auch Leukozyten waren bei der Verum-Gruppe niedriger, hier wurde ein Unterschied von 20 % ($p < 0,05$) ermittelt. Das CRP wies eine Tendenz zugunsten des Verum-Getränkes auf. Das Auftreten von Erkrankungen des Respirationstraktes war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger mit $p < 0,01$ (Scherr et al. 2012).

Daher sollte untersucht werden, ob sich ein ähnlich positiver Effekt auch bei der diastolischen Funktion nachweisen ließ. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Zunächst untersuchten wir einen Zusammenhang mit den Entzündungsparametern IL-6, CRP und der Leukozytenzahl. Wir fanden hier vor allem Korrelationen von CRP mit den diastolischen Parametern. Sowohl bei den 2D als auch bei den 3D Parametern gingen höhere Entzündungswerte mit schlechteren diastolischen Funktionsparametern einher. Der Einfluss war jedoch in der zweiten Analyse, bei der zeitversetzten Korrelation von CRP und den diastolischen Funktionsparametern, kaum noch nachweisbar.

Im nächsten Schritt suchten wir nach einer Beeinflussung der diastolischen Funktion durch das Getränk, also durch Polyphenole. Hier betrachteten wir zunächst Visite 3, da hier die Entzündungsmarker besonders hoch waren. Wir fanden jedoch keinen Zusammenhang, auch bei der Betrachtung des PP-Kollektivs.

Als nächstes stellten wir den gesamten Verlauf der diastolischen Funktion über alle Visiten dar und suchten nach einer Beeinflussung durch die Polyphenole. Wir fanden schwache Korrelationen im Doppler und der Volumetrie, bei E/E'_{lat} und bei der Total-EF (0 ms). Diese wiesen jedoch in unterschiedliche Richtungen und waren daher nicht kongruent. Im Doppler wurde über E/E' für die Verum-Gruppe eine leicht herabgesetzte diastolische Funktion postuliert, während die Total-EF eher eine verbesserte Funktion anzeigte. Dieser geringe Effekt auf die Volumetrie fand sich außerdem nur in der Betrachtung mit 0 ms.

Insgesamt konnten wir hier also keinen schlüssigen Zusammenhang aufzeigen. Mögliche Ursachen dafür konnten wir in den Untersuchungen des Einflusses der Inflammation auf die Diastole sowie des Getränkes auf die Inflammation ausmachen. Die durch den Marathon hervorgerufene Entzündungsreaktion, repräsentiert durch IL-6, CRP und Leukozytenzahl, scheint vornehmlich über CRP

einen geringen Einfluss auf die diastolische Funktion zu haben. Das Getränk wirkte sich hingegen wie bereits erläutert hauptsächlich auf IL-6 und die Leukozytenzahl aus. Die CRP-Werte wurden zwar durch die Aufnahme der Polyphenole klinisch relevant gesenkt, eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Scherr et al. 2012).

Auch ist die niedrige Probandenzahl zu bedenken, die zuletzt in der PP-Gruppe analysiert wurde. Trotz der wenigen und nicht immer plausiblen Ergebnisse, lässt sich daher eine Wirkung der Polyphenole auf die diastolische Funktion mit unseren Ergebnissen nicht sicher ausschließen.

Somit kann festgehalten werden, dass die Polyphenole zwar insgesamt einen positiven Effekt auf die Entzündungsreaktion zu haben scheinen, der Einfluss auf die diastolische Funktion war in unseren Untersuchungen jedoch bestenfalls gering und nicht ganzheitlich schlüssig.

Diastolische Funktion und kardiales Troponin T

Wie bereits erläutert, ist das kardiale Troponin T ein Marker zur Abschätzung einer Herzmuskelzellschädigung. Tulloh et al. haben bereits einen Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion LV-EF, also der systolischen Funktion, und erhöhten Troponin-Werten feststellen können (Tulloh et al. 2006). Andere Studien sehen eher einen Zusammenhang zwischen Troponin T und erhöhter Ventrikelmasse, weniger mit einer verschlechterten systolischen Funktion (Mishra et al. 2013).

Erst kürzlich postulierten hingegen Wilson et al. keinen Zusammenhang zwischen Troponin T oder anderen Biomarkern mit der diastolischen als auch der systolischen Funktion zu finden. (Wilson et al. 2011)

Somit sind die bisherigen Untersuchungen zum Thema Diastole und Troponin T kaum aufschlussreich. Auch in unseren Analysen fanden wir insgesamt wenig signifikante Ergebnisse. Wir fanden zum Teil erhöhte Troponin-Werte und schwache Korrelationen mit der diastolischen Funktion zu Visite 2 und Visite 5. Die Troponin T-Konzentrationen waren hier jedoch insgesamt zu gering um valide Aussagen treffen zu können. Deshalb beschränkten wir uns auf die Messungen direkt nach dem Marathon sowie Visite 4, da hier wie bereits beschrieben noch 27 % der Läufer erhöhte Werte aufwiesen.

Bei Visite 3 ging eine erhöhte Troponin-Konzentration mit höheren Werten für E, also der frühen diastolischen Füllung einher. Es bedeutet also, je schneller der Ventrikel relaxierte, umso mehr Troponin wurde freigesetzt. Zunächst klingt dies paradox. Eine schnelle Relaxation ist Bestandteil einer guten diastolischen Funktion, korreliert aber mit einem Marker der Kardiozytenschädigung. In die gleiche Richtung weist eine Tendenz von dem medial gemessenen E'. Hier war mit $r = 0,14$ und $p = 0,06$ auch eine nicht-signifikant positive Korrelation zu sehen, die analog zu erklären ist.

Ähnlich sieht es bei Visite 4 aus. Hier gehen höhere Troponin T-Konzentrationen mit einer höheren Total-EF einher. Interessanterweise scheinen also erhöhte Troponin T –Werte nach einem Marathon mit tendenziell besseren diastolischen Parametern einherzugehen.

Bisher wurden verschiedene Theorien zur Freisetzung bzw. Messung erhöhter Troponinwerte diskutiert. Darunter fallen mögliche Zusammenhänge mit einer systemischen Inflammation, Dehnungs-abhängige Mechanismen, Ischämien oder Einflüsse der Nierenfunktion (Bleier et al. 1998; Breuckmann et al. 2009; Hessel et al. 2008; Kumar et al. 1996; Scherr et al. 2011).

Mousavi et al. konnten mittels „late Gadolinium enhancement“ im MRT zeigen, dass keine erhebliche Herzmuskelzellschädigung durch den Marathon hervorgerufen wird. Die auch bei ihnen gemessene

erhöhte Troponin-Konzentration führten sie auf eine geringe zytosolische Freisetzung zurück (Mousavi et al. 2009).

Scherr et al. haben in ihren Daten keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion, mit einer systemischen Inflammation oder der Ischämie gefunden. Hingegen unterstützen sie die Theorie der Freisetzung durch reversible und kurz anhaltende Zellmembranschädigungen. Dabei kann Troponin T, was sich zu 5–8 % ungebunden im Zytosol befindet, freigesetzt werden. Die Membranstrukturschäden können durch veränderten Zellmetabolismus, so zum Beispiel verringertes ATP oder veränderter Calcium-Haushalt, als auch reversible Ischämien zustande kommen. (Scherr et al. 2011).

Eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse ist, dass durch eine schnellere Relaxation auch ein schnellerer Druckanstieg im Ventrikel resultiert. Die Wandspannung kann letztendlich zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Membranen für Troponin T führen (Schwartz et al. 1984; Shave et al. 2010). Unsere Korrelationen waren insgesamt zu gering, um an dieser Stelle evidente Aussagen zu treffen, jedoch können wir die dehnungsabhängigen Mechanismen am besten mit unseren Messungen vereinbaren.

Einflussfaktoren auf die diastolische Funktion während und nach einem Marathon

Einfluss des Alters

Bisher haben wir uns mit der Frage auseinander gesetzt, wie der Marathon auf die diastolische Funktion wirkt, ob sich dieser Einfluss durch Polyphenole modulieren lässt und ob er mit einer Herzmuskelzellschädigung einhergeht. In das Modell sollten jedoch weitere Faktoren mit eingerechnet werden. So haben Tsang et al. ihre diastolischen Parameter unter anderem zum Alter und zum BMI in Verbindung gesetzt und dabei Wechselwirkungen gefunden (Tsang et al. 2002).

Zunächst widmeten wir uns der Beeinflussung der diastolischen Funktion durch den Marathon in Bezug auf das Alter. Es wurde bereits beschrieben, dass sich im Ruhezustand die zweidimensionalen Messwerte bei jüngeren und älteren gesunden Probanden deutlich unterscheiden können. Dies wurde in mehreren Studien gleichsinnig gezeigt, exemplarisch sollen die Zahlen einer Studie von Thomas et al. herangezogen werden.

Es wurden zwei Gruppen gebildet, Gruppe A bestand aus Probanden < 50 (im Durchschnitt 32) Jahren, Gruppe B hingegen aus Teilnehmern ≥ 50 (im Durchschnitt 63) Jahren. Folgende Daten wurden erhoben (Thomas et al. 2003):

	Gruppe A	Gruppe B
E/A	1,5 \pm 0,4	0,97 \pm 0,3
E (cm/s)	0,85 \pm 0,2	0,74 \pm 0,2
A (cm/s)	0,59 \pm 0,1	0,78 \pm 0,2
E' (cm/s)	10,3 \pm 2,6	6,5 \pm 1,6
A' (cm/s)	8,5 \pm 1,4	9,8 \pm 1,8

Tabelle 36 Altersabhängigkeit der diastolischen Funktion

Thomas et al. fanden in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied der atrialen Volumina zwischen den Altersgruppen. Dies konnte jedoch in neueren Studien nachgewiesen werden. (Zhong et al. 2012) Fleg und Strait haben die altersabhängigen Veränderungen in einem Paper zusammengefasst und dabei auch eine Erhöhung der atrialen Volumina feststellen können. Sie erklärten dies über eine im Alter erhöhte Steifigkeit der großen Arterien. Dadurch würde das linksventrikuläre enddiastolische Volumen ansteigen und damit auch die Wandspannung. Die resultierende Wandverdickung führt zu einer verzögerten frühen diastolischen Füllung, was eine Druckerhöhung und Volumenbelastung des linken Atriums nach sich zieht. Druck - und Volumenbelastung bedingen letztendlich die atriale Dilatation (Fleg and Strait 2011).

Sie sprechen sich damit für eine der zwei möglichen Konstellationen für die veränderte diastolische Funktion im Alter aus. Denkbar wäre neben der verzögerten bzw. gestörten Relaxation des Ventrikels als Ursache auch eine vorangehende Erhöhung des atrialen Druckes (Hees et al. 2004).

Jedoch konnten Prasad et al. diese Theorie zumindest entkräften, indem sie zeigten, dass zu keinem Zeitpunkt während der Diastole der atriale Druck im Gegensatz zu jüngeren Kontrollen verändert ist. Hier bleibt nur der Ventrikel als ausschlaggebender Faktor zurück. Dabei könnte beispielsweise ein durch das Alter veränderter Calciumhaushalt zum Tragen kommen (Prasad et al. 2005).

Mit ihrer Studie befürworteten sie also analog zu Fleg und Strait eine zugrunde liegende ventrikuläre Relaxationsstörung.

In unseren Verlaufsuntersuchungen konzentrierten wir uns auf altersbedingte Unterschiede der diastolischen Funktion nach einem Marathon. Hierzu zogen wir als adjustierende Variable jeweils den Wert von Visite 2 heran.

Es wurde deutlich, dass das Alter hier einen großen Einfluss besitzt. Über alle drei Visiten nach dem Marathon fielen die E/A-Quotienten im Vergleich mit den jüngeren Probanden deutlicher ab, bedingt durch jeweilige Veränderungen von E und A.

Eindrücklich zeigt sich also, dass direkt im Anschluss an den Lauf der Parameter E durch das Alter deutlicher verringert wird, während A zunächst unbeeinflusst ist. Zuletzt ist jedoch nur A ausschlaggebend für den Unterschied zwischen den Altersgruppen. Daraus lässt sich folgern, dass die älteren Probanden insgesamt durch den Marathon stärker getroffen werden und auch im weiteren Verlauf stärker beeinträchtigt sind. Ihre Relaxation, durch E repräsentiert, wird zunächst durch den Marathon deutlicher gestört. Im Verlauf wird dies über eine vergleichsweise stärkere Erhöhung von A versucht zu kompensieren.

Gleichzeitig sind die atrialen Volumina an Visite 3 und 4 im Vergleich mit den jüngeren Kontrollen erhöht. In die gleiche Richtung weist das durchgängig erhöhte Total-SV und das erhöhte ASV. Auch dieses Erkenntnis deckt sich mit der bereits dargestellten Zusammenfassung von Fleg und Strait. Ebenso unterschieden sich die Doppler-Parameter der beiden Gruppen bereits zu Visite 2 signifikant voneinander. Trotzdem wurde die Entwicklung der einzelnen Parameter über die Visiten durch das Alter signifikant moduliert, ein bisher neuer Aspekt.

Wir konnten also differenzierter als zuvor die unterschiedlichen Vorgänge bei älteren Probanden im zeitlichen Verlauf darstellen. Dafür war unerheblich, dass unsere Probanden alle jünger als 60 Jahre waren. Auch wenn sich die diastolische Funktionseinschränkung in Ruhe meist erst in der fünften und sechsten Lebensdekade bemerkbar macht (Owen 1999), konnten wir einen signifikanten Effekt auf die Bewältigung einer Extremlast schon im Alter < 60 nachweisen.

Einfluss der Trainingsintensität

Wie bereits beschrieben, wurde regelmäßiges Training als protektiver Faktor bei den kardiovaskulären Zwischenfällen diskutiert. Nun stellt sich die Frage, ob der Trainingsumfang sich auch auf die diastolische Funktion nach einem Lauf auswirken kann. Neilan et al. haben hier erste Vergleiche angestellt, die erzielten Ergebnisse sind tabellarisch angegeben (Neilan et al. 2006a).

Trainingsumfang in Meilen/Woche	< 35	35– 45	> 45
E' in cm/s, vorher	10 ± 2	11 ± 2	12 ± 2
E' in cm/s, nachher	6 ± 2	9 ± 2	10 ± 2
Rückgang E' (%)	44 ± 18	23 ± 10	19 ± 12

Tabelle 37 Trainingsumfang und diastolische Dysfunktion nach Marathon

Die Probanden der Be-MaGIC Studie kamen in der Vorbereitung auf 50,0 (47,3 – 60,8) km/Woche. Die Range ist damit etwas geringer im Vergleich zu der von Neilan et al. untersuchten Gruppe. Trotzdem konnten wir einen positiven Effekt der Trainingsintensität auf den E/A-Quotienten erfassen. Dies zeigte sich wie erwartet nur an Visite 3, also direkt im Anschluss an den Lauf.

Einen möglichen Erklärungsansatz lieferten Duncker und Bache 2008. Sie erläuterten in ihrer Studie, dass sich ein vermehrtes Training positiv auf die Koronardurchblutung auswirken kann (Duncker and Bache 2008). Mit der besseren Sauerstoffversorgung der Kardiozyten kann hier eine verbesserte Funktion und Relaxation einhergehen.

Einfluss des BMI

Weiterhin wollten wir untersuchen, inwieweit sich der BMI auf die diastolische Funktion auswirkt. Ein Zusammenhang zwischen dem BMI und der diastolischen Funktion in Ruhe ist bereits von Pascual et al. beschrieben worden. Hier zeigte sich jedoch vornehmlich ein Effekt auf den atrialen Durchmesser mit einer Korrelation $r = 0,54$ und $p < 0,001$. Die anderen diastolischen Parameter zeigten sich kaum beeinflusst (Pascual et al. 2003). In unserer Studie sollte untersucht werden, ob sich der BMI auf die diastolische Funktion nach einem Marathon auswirkt und in welcher Form. Interessanterweise zeigte sich keine Korrelation bei Visite 3, was dafür spricht, dass hier der BMI unerheblich war. Bei Visite 4 und 5 hingegen konnten wir einige Signifikanzen feststellen. Hier waren sowohl drei – als auch zweidimensionale Parameter betroffen. Zusammen genommen spricht dies für eine etwas verzögerte Erholung nach einem Lauf bei höheren BMI-Werten.

Unsere Daten sind jedoch nur mit Einschränkungen zu beurteilen. Das analysierte Kollektiv ist in Bezug auf den BMI sehr homogen. Bei durchschnittlichen Werten von 24 ± 2 gestaltet sich die Einordnung unserer Daten im Sinne eines repräsentativen Kollektivs schwierig. Zwar kann man den BMI > 25 als

leicht erhöht ansehen, doch ist ein Vergleich mit der Normalbevölkerung aufgrund des höheren Muskelgehaltes bei den Sportlern nicht ohne weiteres möglich.

Somit können die erzielten Ergebnisse lediglich als möglicher Hinweis auf eine Beeinflussung des BMI auf Belastung und diastolische Funktion gewertet werden.

Einfluss der Laufintensität

Wir konnten bisher zeigen, dass sich der Marathonlauf stark auf die diastolische Funktion auswirkt und verschiedene Faktoren wie das Alter hierbei eine Rolle zu spielen scheinen. Nun wollten wir überprüfen, ob sich die diastolische Funktion stärker veränderte, wenn die Probanden näher an ihre Dauerleistungsgrenzen gingen. Dazu korrelierten wir die Parameter mit ihrer jeweiligen prozentualen maximalen Herzfrequenz während dem Lauf.

Wir konnten jedoch keine signifikante Korrelation nachweisen. Somit schien die Auslastung während dem Lauf keinen nachvollziehbaren Einfluss auf die diastolische Funktion oder die Regeneration im Anschluss zu haben.

Einfluss der Außentemperatur

Die meisten großen Marathonveranstaltungen finden im Herbst statt, so zum Beispiel der New York Marathon, der Berlin Marathon und auch der München Marathon. Dies liegt nicht zuletzt an den besseren Laufbedingungen. Die Temperaturen sind insgesamt deutlich gemäßigter als im Hochsommer. Unser Wissenschaftsmarathon fand am 05.07.2009 statt, hier lagen die Außentemperaturen wie bereits geschildert deutlich über den Temperaturen vom Oktober 2009.

Unsere Daten zeigen einen signifikanten Unterschied der Läufergruppen im Juli und Oktober im Hinblick auf E/E'_{lat} sowie das maximale atriale Volumen. Die Herbstläufer wiesen niedrigere Quotienten auf, was für eine bessere diastolische Funktion im Anschluss an den Lauf spricht. Die maximalen Volumina waren gleichzeitig eher erhöht im Vergleich mit den Juliläufern. Betrachtet man beide Parameter zusammen, stellt sich die mögliche Konstellation einer vermehrten Dehydratation bei den Juliläufern in Kombination mit einer etwas geminderten diastolischen Funktion in Form des E/E' -Quotienten dar.

Insgesamt war der Einfluss jedoch gering. Gonzales-Alonso et al. haben in einem Review die Herausforderungen an den Körper, die speziell bei hohen Außentemperaturen während sportlichen Leistungen auftreten, herausgearbeitet. Es kommt bei länger dauernder Anstrengung zur Dehydratation und folglich zu einer erschwerten Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff sowie einer erschwerten Wärmeregulation über die Haut (Gonzalez-Alonso, Crandall, and Johnson 2008).

Ogleich die Temperaturen selbst beim Juli Lauf nicht extrem hoch waren, fanden wir doch einen geringen Unterschied in der diastolischen Funktion zwischen den beiden Läufergruppen. Der Effekt würde wahrscheinlich bei höheren Temperaturdifferenzen noch deutlicher zum Tragen kommen. Wir können mit unseren Analysen im Hinblick auf Risikominimierung gerade bei älteren Läufern also eine Bevorzugung von Veranstaltungen im Herbst oder Frühling empfehlen.

Limitationen

In der Be-MaGIC Studie wurde ein sehr großes Kollektiv mit vielen unterschiedlichen Methoden und unterschiedlichen Fragestellungen untersucht. Dies ermöglichte uns die Erhebung großer Datenmengen.

Es war unser Ziel, die Läufer möglichst schnell nach Ankunft im Ziel per Ultraschall zu untersuchen. Wir konnten hier dank großem logistischen Aufwand die Probanden innerhalb einer Stunde nach Zieleinlauf untersuchen, trotzdem bleibt die Varianz zwischen den Läufern innerhalb dieser Stunde bestehen.

Da wir insgesamt sieben parallele Untersuchungsgeräte in Betrieb hatten, ist zusätzlich die Interobserver-Variabilität ein Schwachpunkt. Doch hier liegen die Werte für die Echokardiographie ähnlich wie bei der Intraobserver-Variabilität sehr niedrig (Rohner et al. 2011). Über Trinktagebücher, Essensprotokolle, Trainingsprotokolle und Schulungen sollte die Compliance der Probanden erhöht werden. Trotzdem mussten wir uns auf die Richtigkeit der Angaben ohne individuelle Prüfungen verlassen.

Weiterhin konnten wir im Hinblick auf die Polyphenole mit dem Getränk zwar einen Rahmen vorgeben und hier Probanden ohne ausreichende Trinkmenge von der Auswertung ausschließen. Unklar ist hierbei jedoch, wie viel von den Polyphenolen im Intestinal Trakt tatsächlich resorbiert wurden. Niemann et al. konnten zeigen, dass bei erhöhtem körperlichem Training mehr Polyphenole resorbiert wurden (Nieman et al. 2013).

In unser Probandenkollektiv wurden nur männliche Teilnehmer einbezogen. Um die Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung zu übertragen, sollten die Messungen in weiteren Studien auf beide Geschlechter ausgeweitet werden.

Trotz der Limitationen konnten wir mit der Be-MaGIC Studie umfassende Einblicke in die kardiovaskuläre Funktion in Verbindung mit einer Extremlastung erreichen. Mit der hohen Probandenzahl und der neuen Technologie konnten wir bisherige Studienergebnisse zum Teil bestätigen und zum Teil neue Aspekte liefern. Für zukünftige Studien scheint besonders der Vergleich mit weiblichen Probanden interessant. Auch die genauere Aufteilung der Probanden nach dem Alter bietet sich an. Hierbei sollte besonders die Gruppe der über 60 Jährigen genauer analysiert werden.

Schluss

Der Nutzen eines regelmäßigen Ausdauertrainings ist unumstritten. Die Dauer und Intensität liefert jedoch weiterhin Diskussionsbedarf. 2007 gab die American Heart Association eine Empfehlung dafür heraus. Demnach seien fünfmal die Woche jeweils halbstündige, leichte Ausdauertrainings wie Walking ausreichend. Ersatzweise können auch dreimal die Woche jeweils 20 Minuten Sportarten wie Jogging unternommen werden (Haskell et al. 2007). Diese gemäßigten Trainings stehen im Gegensatz zu den in dieser Arbeit hauptsächlich diskutierten Marathons. Hierbei kommen neben dem Nutzen auch Risiken hinzu. Diese Arbeit sollte insgesamt ein tieferes Verständnis der diastolischen Funktion während, beziehungsweise nach einem Marathon fördern. Dadurch sollten unter anderem Präventionsmöglichkeiten für kardiale Zwischenfälle aufgezeigt werden. Wie bereits erläutert, kann eine länger bestehende diastolische Dysfunktion beispielsweise über dilatierte Vorhöfe und dadurch begünstigte Arrhythmien zu Komplikationen führen. Unsere Ergebnisse sollen außerdem zum allgemeinen Verständnis und zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion beitragen, auch unabhängig von physischen Belastungen. Die diastolische Dysfunktion, spielt wie im Einleitungsteil erläutert, eine große Rolle in der heutigen Bevölkerung und rechtfertigt damit das hohe Forschungsinteresse.

Ein Marathon verändert die diastolische Funktion nicht nur direkt im Anschluss an einen Lauf, sondern über mindestens weitere 3 Tage. Hierbei sind die Veränderungen sowohl im zweidimensionalen Doppler als auch in der dreidimensionalen Volumetrie sichtbar geworden. Für die meisten Menschen ist dies auf lange Sicht unbedenklich, es gibt jedoch verschiedene Bedingungen, unter denen die Veränderungen gefährlich werden können.

Es gilt diese Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren, um mögliche Zwischenfälle zu vermeiden. Eine sinnvolle Screening-Methode würde nach unseren Daten sowohl der Doppler als auch die Volumetrie sein, wünschenswerterweise in Kombination. Gerade mit der Volumetrie werden lang bestehende Druckverschiebungen sensitiv aufgezeigt, für die Prävention stellen sie sich damit als besonders geeignet heraus. Ähnlich wie der HbA_{1c} in der Diabetologie ist die Vorhofgröße ein aussagekräftiger Marker für die langfristige diastolische Funktion. Besonders gut haben diese Werte mit dem E/E'-Quotienten korreliert.

Hierzulande ist jedoch die Inanspruchnahme von präventiven Screening-Programmen schwach ausgeprägt, nur durchschnittlich 50 % der Läufer nehmen das Angebot wahr. Vor allem die Neueinsteiger und Wiedereinsteiger zeigen wenig Interesse (Leyk et al. 2008).

Für die Zukunft sollte daher das Verständnis zur Notwendigkeit von Prävention gerade bei älteren Läufern gefördert werden. Beispielsweise sollte ein Informationsblatt bei jeder Anmeldung zu einem

Marathonlauf ausgegeben werden. Hierbei sollten die Sportler zum Beispiel auch über die positiven Effekte von regelmäßigem Training in der Vorbereitung aufgeklärt werden. Gleichzeitig sind weitere Studien zu den Veränderungen durch einen Marathon gerade in der neuen Sportlergruppe der über 60 Jährigen sinnvoll. Zu diesem Kollektiv konnten wir mit dieser Arbeit nur andeutungsweise herausarbeiten, wie sich das Alter auf die kardiale Funktion in Verbindung mit starker Belastung auswirkt. Auch die Gruppe der Frauen sollte genauer untersucht werden, um hier für die Allgemeinheit gültige Aussagen treffen zu können. Die eigentlich positive Entwicklung des wachsenden Interesses an Sport in der höheren Altersgruppe sollte also insgesamt weiter gefördert, aber auch präventiv begleitet werden.

Wahrscheinlich werden auch in Zukunft die Bestmarken des Marathons immer weiter unterboten werden, das Alter der Läufer auch aufgrund der allgemein alternden Bevölkerung immer weiter ansteigen. Die technischen Fortschritte und das immer tiefere Verständnis der kardialen Veränderungen sollen dazu beitragen, diese Entwicklung zeitgemäß und unterstützend zu begleiten.

Zusammenfassung

Im Rahmen der Be-MaGIC-Studie sollte die diastolische Funktion mit unterschiedlichen Messmethoden und unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren im Rahmen einer Marathon-Belastung analysiert werden. Zwei Schwerpunkte waren dabei wichtig. Zum einen sollte eine neue Messmethode, die dreidimensionale Vorhof-Volumetrie, mit den etablierten Doppler-Messungen an einem großen Kollektiv verglichen werden. Zum anderen sollten die diastolischen Veränderungen durch einen Marathonlauf unter Berücksichtigung unterschiedlicher möglicher Einflussparameter differenziert werden. Außerdem untersuchten wir den Vorteil einer Messung der diastolischen Funktionsparameter in der 3D-Vorhofvolumetrie bei einer Verzögerung in der Loop-Akquise (z.B. von 0 bis 300 ms Verzögerung).

Die Veränderungen der diastolischen Funktion im Anschluss an einen Marathon konnten wir sowohl im zweidimensionalen Doppler als auch in der dreidimensionalen Vorhofvolumetrie eindrücklich darstellen. Neben den akuten Veränderungen waren vor allem die anhaltenden Funktionseinschränkungen interessant. Diese waren auch nach Adjustierung auf die Störfaktoren Herzfrequenz, Änderungen des Plasmavolumens und den systolischen Blutdruck nachweisbar. Besonders die Herzfrequenz beeinflusste hierbei die diastolischen Parameter. Unter Beachtung beider Messmethoden scheint unmittelbar nach dem Lauf eine ventrikuläre Relaxationsstörung vorzuliegen. Im Verlauf bildet sich diese zurück, man findet jedoch bis 72 Stunden nach dem Marathon erhöhte Parameter (vor allem linksatriales Volumen) des gestiegenen atrialen Druckes. Der Vorhof ist im Gegensatz zum Ventrikel nicht an erhöhte Drücke adaptiert. Dadurch könnten die prolongierten Veränderungen bedingt sein.

Des Weiteren konnten wir nachweisen, dass die Aufnahmemodalität mit einer Verzögerung von 300ms der Aufnahme ohne Verzögerung aufgrund von messtechnischer Besonderheiten überlegen ist.

Bei der anschließenden Korrelation der beiden Messmethoden fiel besonders der Zusammenhang zwischen E/E'_{lat} und den atrialen Volumina auf. Mehrfach konnten wir zeigen, dass gerade die Kombination der beiden Messungen wertvolle Erkenntnisse liefern kann.

Im zweiten Teil der Analyse widmeten wir uns der Wirkung verschiedener Einflussmöglichkeiten auf die diastolische Funktion nach einem Marathon. In Anlehnung an die Ergebnisse der Primärhypothese unserer Studie untersuchten wir zunächst die Beeinflussung der Veränderungen durch die regelmäßige Einnahme von Polyphenolen. Durch Modulation der Entzündungsreaktion könnten sie regulierend eingreifen. Die Ergebnisse waren jedoch insgesamt wenig eindrücklich. Dies könnte darin begründet sein, dass der Effekt der mechanischen Beanspruchung die Beeinflussung durch die Polyphenole

überwogen hat. In weiteren Studien könnte eine höhere Konzentration an Polyphenolen zur weiteren Differenzierung sinnvoll sein.

Weiter untersuchten wir über eine Korrelation der diastolischen Parameter mit Troponin T, ob die Veränderungen der diastolischen Funktion durch Herzmuskelzellschädigung mitbedingt wurden. Hier fanden wir keine signifikanten Zusammenhänge. Erhöhte Troponin-Werte gingen eher mit einer guten diastolischen Funktion einher. Dies lässt sich am ehesten über dehnungsabhängige Mechanismen der Troponin-Freisetzung erklären. Bei schneller Relaxation und schnellem Druckanstieg im Ventrikel steigt die Freisetzung von im Zytosol ungebundenem Troponin.

Einen großen Einfluss auf die diastolische Funktion in Ruhe, die Veränderungen durch den Lauf sowie die Regeneration im Anschluss hatte das Alter. Mit steigendem Lebensalter kann das Herz eine Extrembelastung wie den Marathon schlechter verkraften, die diastolische Funktion verschlechtert sich deutlicher als bei jüngeren Probanden und die Erholungsphase dauert insgesamt länger. Die deutlicher ausgeprägte Relaxationsstörung scheint hier durch einen stärker steigenden Anteil der atrialen Fraktion an der Diastole längerfristig kompensiert zu werden.

Eine höhere Trainingsintensität sowie ein niedrigerer BMI erwiesen sich als prognostisch günstige Faktoren für die diastolische Funktion im Anschluss an einen Marathon.

In Zusammenschau aller Ergebnisse aus unseren Untersuchungen können wir Empfehlungen gerade für ältere Marathonläufer ableiten. Da gerade diese Gruppe durch die extreme Belastung stärker getroffen wird, empfiehlt sich eine besondere Prävention. Im Vorfeld zu einem Lauf ist die intensive Vorbereitung mit regelmäßigen und ausdauernden Trainingsläufen wichtig. Außerdem sollte die Herzfunktion, wünschenswerterweise mit der Vorhofvolumetrie und den Doppler-Analysen, beurteilt werden. Es empfiehlt sich eine Veranstaltung bei gemäßigten Temperaturen auszuwählen, um sich nicht zusätzlichem körperlichem Stress auszusetzen. Auch die Einnahme von Polyphenolen, zum Beispiel in Form von alkoholfreiem Weißbier, kann zu einer insgesamt verbesserten Reaktion auf starke physische Belastungen führen. Diese liegt jedoch eher in einer Verbesserung des Immunstatus begründet als in einer verbesserten diastolischen Funktion.

Es bleibt abzuwarten, wohin der Trend der immer schnelleren Zeiten und des immer höheren Alters in Zukunft führen wird. Auf der einen Seite kann körperliche Bewegung in der heutigen modernen, damit aber auch bequemeren Gesellschaft, stark befürwortet werden. Das Risiko, den eigenen Körper zu überfordern, sollte hierbei jedoch nicht unterschätzt werden. Dazu gehört sowohl eine professionelle Prävention als auch die weitere Erforschung der Auswirkung von Ausdauersport auf die kardiovaskuläre Funktion.

Anhang

Deskriptive Daten

	Alle randomisierten Probanden N = 277	FAS N = 212	PP N = 132
PW-Doppler			
V2_E	82 ± 15,7	82,6 ± 15,6	83,3 ± 15,4
V3_E	73,2 ± 15,7	73,1 ± 15,5	73,8 ± 15,3
V4_E	87,9 ± 16,5	88,1 ± 16,6	88,6 ± 17,2
V5_E	87,1 ± 15,7	87,0 ± 15,8	86,1 ± 15,2
V2_A	54,8 ± 14,1	55,0 ± 14,1	55,7 ± 14,1
V3_A	70,6 ± 15,1	70,9 ± 15,1	70,7 ± 15,3
V4_A	57,9 ± 16,1	58,0 ± 15,7	57,8 ± 15,6
V5_A	55,0 ± 15,7	54,8 ± 15,8	54,3 ± 15,7
V2_E/A	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5
V3_E/A	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
V4_E/A	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5
V5_E/A	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6
V2_Decel-Zeit	0,18 ± 0,05	0,18 ± 0,05	0,18 ± 0,05
V3_Decel-Zeit	0,20 ± 0,06	0,20 ± 0,06	0,20 ± 0,06
V4_Decel-Zeit	0,19 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,19 ± 0,04
V5_Decel-Zeit	0,17 ± 0,04	0,18 ± 0,04	0,18 ± 0,05
TDI			
V2_Lat_E'	16,1 ± 3,9	16,2 ± 3,9	16,3 ± 4,1
V3_Lat_E'	14,2 ± 3,9	14,3 ± 3,9	14,6 ± 3,9
V4_Lat_E'	15,8 ± 3,8	16,0 ± 3,8	16,2 ± 4,1
V5_Lat_E'	16,0 ± 2,8	16 ± 3,7	16,2 ± 3,8
V2_Lat_A'	10,4 ± 3,1	10,4 ± 3,0	10,3 ± 3,0
V3_Lat_A'	12,1 ± 4,0	12,1 ± 4,3	12,3 ± 4,2
V4_Lat_A'	9,8 ± 3,0	9,7 ± 3,0	9,7 ± 3,1
V5_Lat_A'	10,0 ± 3,3	10,0 ± 3,3	10,0 ± 3,5
V2_Med_E'	10,6 ± 2,3	10,7 ± 2,4	10,8 ± 2,3
V3_Med_E'	9,6 ± 2,3	9,6 ± 2,3	9,8 ± 2,3
V4_Med_E'	11,0 ± 2,2	11,0 ± 2,2	11,0 ± 2,3
V5_Med_E'	10,6 ± 2,1	10,6 ± 2,1	10,7 ± 2,0
V2_Med_A'	9,2 ± 1,8	9,2 ± 1,9	9,2 ± 2,0
V3_Med_A'	11,0 ± 2,5	11,0 ± 2,6	11,1 ± 2,6
V4_Med_A'	9,3 ± 2,1	9,2 ± 2,1	9,3 ± 2,2
V5_Med_A'	9,4 ± 2,1	9,4 ± 2,1	9,4 ± 2,1
V2_E/E'Lat	5,3 ± 1,4	5,1 ± 1,4	5,4 ± 1,5
V3_E/E'Lat	5,5 ± 2,3	5,5 ± 2,3	5,4 ± 2,5
V4_E/E'Lat	5,8 ± 1,5	5,8 ± 1,5	5,8 ± 1,7
V5_E/E'Lat	5,7 ± 1,8	5,7 ± 1,8	5,6 ± 1,8
V2_E/E'Med	8,0 ± 1,8	7,9 ± 1,8	8,0 ± 1,8
V3_E/E'Med	7,9 ± 2,5	7,9 ± 2,6	7,7 ± 1,6
V4_E/E'Med	8,1 ± 1,8	8,2 ± 1,8	8,3 ± 1,9
V5_E/E'Med	8,4 ± 1,9	8,4 ± 1,8	8,3 ± 1,9

Tabelle 38 Deskriptive Ergebnisse der zweidimensionalen Doppler-Analysen

Be-MaGIC 2009: Diastolische Funktion

	Alle randomisierten Probanden	FAS	PP
	N = 277	N = 61	N = 38
Oms Verzögerung			
V2_0_Vmin	23,5 ± 6,9	23,4 ± 7,1	23,8 ± 6,8
V3_0_Vmin	20,0 ± 6,8	20,0 ± 6,6	20,5 ± 7,0
V4_0_Vmin	25,1 ± 8,2	25,5 ± 9,2	26,4 ± 9,3
V5_0_Vmin	24,8 ± 9,0	24,8 ± 8,1	25,2 ± 8,2
V2_0_Vmax	54,8 ± 13,0	54,7 ± 13,9	55,5 ± 12,5
V3_0_Vmax	47,8 ± 13,8	47,4 ± 12,1	48,5 ± 12,1
V4_0_Vmax	57,3 ± 13,9	58,0 ± 15,3	59,5 ± 15,0
V5_0_Vmax	59,1 ± 16,0	59,9 ± 14,5	61,4 ± 14,0
V2_0_Total-SV	31,1 ± 7,7	31,3 ± 8,1	31,6 ± 7,4
V3_0_Total-SV	27,3 ± 8,5	32,6 ± 7,2	28,0 ± 6,8
V4_0_Total-SV	32,3 ± 8,1	32,6 ± 8,6	33,4 ± 8,2
V5_0_Total-SV	33,8 ± 9,3	34,4 ± 9,0	35,2 ± 9,1
V2_0_Total-EF	57,4 ± 6,1	57,5 ± 6,0	57,2 ± 6,4
V3_0_Total-EF	57,7 ± 6,9	58,1 ± 7,1	58,2 ± 7,3
V4_0_Total-EF	56,6 ± 7,4	56,6 ± 7,3	56,3 ± 7,1
V5_0_Total-EF	58,3 ± 6,7	59,0 ± 6,3	59,4 ± 6,4
V2_0_ASV	5,0 (2,5 - 7,8)	3,6 (1,7 - 6,4)	3,5 (1,7 - 6,3)
V3_0_ASV	4,5 (2,4 - 7,9)	4,8 (1,9 - 7,6)	4,6 (1,8 - 8,3)
V4_0_ASV	4,7 (2,8 - 6,9)	4,1 (2,6 - 6,8)	4,1 (2,6 - 6,6)
V5_0_ASV	4,0 (2,1 - 6,8)	4,0 (2,1 - 6,6)	3,7 (2,1 - 6,3)
V2_0_True-EF	14,6 (7,7 - 22,3)	11,3 (5,6 - 16,1)	11,3 (5,2 - 16,6)
V3_0_True-EF	17,8 (8,5 - 27,4)	18,0 (6,6 - 27,2)	18,8 (6,3 - 26,5)
V4_0_True-EF	13,8 (7,7 - 21,0)	12,3 (7,5 - 21,0)	12,0 (7,1 - 20,2)
V5_0_True-EF	11,2 (6,7 - 18,5)	9,8 (6,5 - 19,2)	9,5 (5,4 - 19,3)
300 ms Verzögerung			
V2_300_Vmin	22,1 ± 6,7	22,0 ± 7,5	22,1 ± 7,8
V3_300_Vmin	19,1 ± 6,7	18,8 ± 6,0	19,3 ± 5,9
V4_300_Vmin	23,9 ± 7,9	24,1 ± 7,7	24,9 ± 7,6
V5_300_Vmin	23,6 ± 9,1	23,7 ± 8,7	23,6 ± 8,5
V2_300_Vmax	54,4 ± 12,9	53,7 ± 43,9	55,0 ± 12,9
V3_300_Vmax	48,2 ± 13,7	47,6 ± 11,9	48,5 ± 11,8
V4_300_Vmax	59,4 ± 13,8	59,9 ± 14,1	60,7 ± 13,3
V5_300_Vmax	58,8 ± 16,4	59,6 ± 15,2	60,1 ± 14,9
V2_300_Total-SV	32,3 ± 7,8	31,7 ± 7,4	32,9 ± 7,0
V3_300_Total-SV	29,1 ± 8,1	28,9 ± 7,1	29,2 ± 7,0
V4_300_Total-SV	35,7 ± 9,2	35,8 ± 8,6	35,8 ± 7,7
V5_300_Total-SV	35,2 ± 9,9	35,9 ± 8,9	36,6 ± 8,3
V2_300_Total-EF	59,6 ± 7,8	59,6 ± 7,2	60,5 ± 7,2
V3_300_Total-EF	60,7 ± 6,1	61,0 ± 6,1	60,6 ± 5,9
V4_300_Total-EF	59,9 ± 8,2	60,0 ± 6,9	59,4 ± 6,3
V5_300_Total-EF	60,1 ± 8,1	60,7 ± 7,4	61,3 ± 6,1
V2_300_ASV	12,0 (8,6 - 15,6)	10,6 (8,5 - 15,6)	10,1 (8,4 - 15,8)
V3_300_ASV	8,4 (6,0 - 10,7)	8,7 (6,6-10,7)	8,7 (6,8 - 10,6)
V4_300_ASV	12,4 (8,5 - 14,6)	12,6 (8,2 - 14,6)	12,7 (8,9 - 14,8)
V5_300_ASV	13,0 (9,0 - 15,9)	12,7 (9,0 - 15,6)	13,1 (9,4 - 15,7)
V2_300_True-EF	36,3 (29,4 - 41,0)	35,0 (28,6 - 41,3)	35,0 (28,6 - 42,2)
V3_300_True-EF	31,1 (25,8 - 36,6)	31,3 (27,4 - 36,4)	32,2 (27,4 - 36,3)
V4_300_True-EF	33,5 (29,9 - 39,3)	33,1 (28,1 - 39,5)	33,8 (26,9 - 40,1)
V5_300_True-EF	34,8 (28,8 - 42,4)	35,4 (29,7 - 41,0)	36,5 (32,3 - 41,8)

Tabelle 39 Deskriptive Ergebnisse der dreidimensionalen Vorhofvolumetrie

Literature Cited

1. 1998. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur.Heart J.* 19, no. 7:990-1003.
2. Abhayaratna, W. P., T. H. Marwick, W. T. Smith, and N. G. Becker. 2006. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 92, no. 9:1259-1264.
3. Adebisi, A. A., A. Aje, O. S. Ogah, D. B. Ojji, O. O. Oladapo, and A. O. Falase. 2005. Left ventricular diastolic function parameters in hypertensives. *J.Natl.Med.Assoc.* 97, no. 1:41-45.
4. Alarrayed, S., T. S. Garadah, and A. A. Alawdi. 2009. The impact of left ventricular preload reduction on cardiac pulsed Doppler indices during hemodialysis and its relation to intra-dialysis hypotension: a pulsed Doppler study. *Saudi.J.Kidney Dis.Transpl.* 20, no. 2:201-207.
5. Albert, C. M., M. A. Mittleman, C. U. Chae, I. M. Lee, C. H. Hennekens, and J. E. Manson. 2000. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N.Engl.J.Med.* 343, no. 19:1355-1361.
6. Alonsozana, G. L. and R. H. Christenson. 1996. The case for cardiac troponin T: marker for effective risk stratification of patients with acute cardiac ischemia. *Clin.Chem.* 42, no. 5:803-808.
7. Alshaher, M., R. El-Mallakh, B. Dawn, T. Siddiqui, R. A. Longaker, and M. F. Stoddard. 2007. Cardiac manifestations of exhaustive exercise in nonathletic adults: does cardiac fatigue occur? *Echocardiography.* 24, no. 3:237-242.
8. Anwar, A. M., O. I. Soliman, M. L. Geleijnse, A. Nemes, W. B. Vletter, and F. J. Ten Cate. 2008. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int.J.Cardiol.* 123, no. 2:155-161.
9. Appleton, C. P., M. S. Firstenberg, M. J. Garcia, and J. D. Thomas. 2000. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol.Clin.* 18, no. 3:513-46, ix.
10. Artang, R., R. Q. Migrino, L. Harmann, M. Bowers, and T. D. Woods. 2009. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc.Ultrasound* 7:16.
11. Bisbal, F. and L. Mont. 2012. Arrhythmias in the athlete. *Herzschrittmacherther.Elektrophysiol.*

12. Bleier, J., K. P. Vorderwinkler, J. Falkensammer, P. Mair, O. Dapunt, B. Puschendorf, and J. Mair. 1998. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin.Chem.* 44, no. 9:1912-1918.
13. Bombardini, T., V. Gemignani, E. Bianchini, L. Venneri, C. Petersen, E. Pasanisi, L. Pratali, D. Onso-Rodriguez, M. Pianelli, F. Faita, M. Giannoni, G. Arpesella, and E. Picano. 2008. Diastolic time - frequency relation in the stress echo lab: filling timing and flow at different heart rates. *Cardiovasc.Ultrasound* 6:15.
14. Breuckmann, F., S. Mohlenkamp, K. Nassenstein, N. Lehmann, S. Ladd, A. Schmermund, B. Sievers, T. Schlosser, K. H. Jockel, G. Heusch, R. Erbel, and J. Barkhausen. 2009. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology* 251, no. 1:50-57.
15. Burns, A. T., K. A. Connelly, Gerche A. La, D. J. Mooney, J. Chan, A. I. MacIsaac, and D. L. Prior. 2007. Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiography.* 24, no. 7:697-701.
16. Byberg, L., H. Melhus, R. Gedeberg, J. Sundstrom, A. Ahlbom, B. Zethelius, L. G. Berglund, A. Wolk, and K. Michaelsson. 2009. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *BMJ* 338:b688.
17. Chrysohoou, C., C. Pitsavos, J. Barbetseas, I. Kotroyiannis, S. Brili, K. Vasiliadou, L. Papadimitriou, and C. Stefanadis. 2009. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels* 24, no. 1:22-26.
18. Corrado, D., C. Basso, A. Pavei, P. Michieli, M. Schiavon, and G. Thiene. 2006. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 296, no. 13:1593-1601.
19. D'Andrea, A., L. Riegler, R. Cocchia, R. Scarafile, G. Salerno, R. Gravino, E. Golia, O. Vriz, R. Citro, G. Limongelli, P. Calabro, Salvo G. Di, P. Caso, M. G. Russo, E. Bossone, and R. Calabro. 2010. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am.Heart J.* 159, no. 6:1155-1161.
20. De, Castro S., S. Caselli, Angelantonio E. Di, Colle S. Del, F. Mirabelli, A. Marcantonio, D. Puccio, D. Santini, and N. G. Pandian. 2008. Relation of left atrial maximal volume measured by real-time 3D echocardiography to demographic, clinical, and Doppler variables. *Am.J.Cardiol.* 101, no. 9:1347-1352.
21. Dill, D. B. and D. L. Costill. 1974. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J.Appl.Physiol* 37, no. 2:247-248.

22. Dimeo, F., N. Pagonas, F. Seibert, R. Arndt, W. Zidek, and T. H. Westhoff. 2012. Aerobic Exercise Reduces Blood Pressure in Resistant Hypertension. *Hypertension*.
23. Dincer, I., D. Kumbasar, G. Nergisoglu, Y. Atmaca, S. Kutlay, O. Akyurek, T. Sayin, C. Erol, and D. Oral. 2002. Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler tissue imaging: effects of preload and place of measurements. *Int.J.Cardiovasc.Imaging* 18, no. 3:155-160.
24. Douglas, P. S., M. L. O'Toole, W. D. Hiller, K. Hackney, and N. Reichek. 1987. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 76, no. 6:1206-1213.
25. Dreger, H., M. Lorenz, A. Kehrer, G. Baumann, K. Stangl, and V. Stangl. 2008. Characteristics of catechin- and theaflavin-mediated cardioprotection. *Exp.Biol.Med.(Maywood.)* 233, no. 4:427-433.
26. Duncker, D. J. and R. J. Bache. 2008. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 88, no. 3:1009-1086.
27. Febbraio, M. A. and B. K. Pedersen. 2002. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 16, no. 11:1335-1347.
28. Fischer, M., A. Baessler, H. W. Hense, C. Hengstenberg, M. Muscholl, S. Holmer, A. Doring, U. Broeckel, G. Riegger, and H. Schunkert. 2003. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur.Heart J.* 24, no. 4:320-328.
29. Fleg, J. L. and J. Strait. 2011. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail.Rev.*
30. Galderisi, M., E. J. Benjamin, J. C. Evans, R. B. D'Agostino, D. L. Fuller, B. Lehman, and D. Levy. 1993. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am.J.Cardiol.* 72, no. 15:1183-1187.
31. George, K., D. Oxborough, J. Forster, G. Whyte, R. Shave, E. Dawson, C. Stephenson, L. Dugdill, B. Edwards, and D. Gaze. 2005. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J.Physiol* 569, no. Pt 1:305-313.
32. Ghiselli, A., F. Natella, A. Guidi, L. Montanari, P. Fantozzi, and C. Scaccini. 2000. Beer increases plasma antioxidant capacity in humans. *J.Nutr.Biochem.* 11, no. 2:76-80.
33. Gonzalez, R., I. Ballester, R. Lopez-Posadas, M. D. Suarez, A. Zarzuelo, O. Martinez-Augustin, and Medina F. Sanchez de. 2011. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit Rev.Food Sci.Nutr.* 51, no. 4:331-362.

34. Gonzalez-Alonso, J., C. G. Crandall, and J. M. Johnson. 2008. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J.Physiol* 586, no. 1:45-53.
35. Haskell, W. L., I. M. Lee, R. R. Pate, K. E. Powell, S. N. Blair, B. A. Franklin, C. A. Macera, G. W. Heath, P. D. Thompson, and A. Bauman. 2007. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116, no. 9:1081-1093.
36. Hassan, M. Y., T. D. Noakes, P. Berlyn, R. Shave, and K. George. 2006. Preload maintenance protects against a depression in left ventricular systolic, but not diastolic, function immediately after ultraendurance exercise. *Br.J.Sports Med.* 40, no. 6:536-540.
37. Hees, P. S., J. L. Fleg, S. J. Dong, and E. P. Shapiro. 2004. MRI and echocardiographic assessment of the diastolic dysfunction of normal aging: altered LV pressure decline or load? *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 286, no. 2:H782-H788.
38. Hessel, M. H., D. E. Atsma, der van, V, W. H. Bax, M. J. Schalij, and Laarse A. van der. 2008. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* 455, no. 6:979-986.
39. Hirata, T., S. B. Wolfe, R. L. Popp, C. H. Helmen, and H. Feigenbaum. 1969. Estimation of left atrial size using ultrasound. *Am.Heart J.* 78, no. 1:43-52.
40. Hozumi, T., K. Sugioka, K. Shimada, S. H. Kim, M. Y. Kuo, Y. Miyake, K. Fujimoto, R. Otsuka, H. Watanabe, K. Hosoda, J. Yoshikawa, and S. Homma. 2006. Beneficial effect of short term intake of red wine polyphenols on coronary microcirculation in patients with coronary artery disease. *Heart* 92, no. 5:681-682.
41. Hu, G., J. Tuomilehto, K. Silventoinen, N. C. Barengo, M. Peltonen, and P. Jousilahti. 2005. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. *Int.J.Obes.(Lond)* 29, no. 8:894-902.
42. Hung, K. C., H. L. Huang, C. M. Chu, C. C. Chen, I. C. Hsieh, S. T. Chang, J. T. Fang, and M. S. Wen. 2004. Evaluating preload dependence of a novel Doppler application in assessment of left ventricular diastolic function during hemodialysis. *Am.J.Kidney Dis.* 43, no. 6:1040-1046.
43. Ivy, J. L. 1997. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med.* 24, no. 5:321-336.
44. Jokl, P., P. M. Sethi, and A. J. Cooper. 2004. Master's performance in the New York City Marathon 1983-1999. *Br.J.Sports Med.* 38, no. 4:408-412.
45. Karlstedt, E., A. Chelvanathan, Silva M. Da, K. Cleverley, K. Kumar, N. Bhullar, M. Lytwyn, S. Bohonis, S. Oomah, R. Nepomuceno, X. Du, S. Melnyk, M. Zeglinski, R. Ducas, M. Sefidgar, S.

- Mackenzie, S. Sharma, I. D. Kirkpatrick, and D. S. Jassal. 2012. The impact of repeated marathon running on cardiovascular function in the aging population. *J.Cardiovasc.Magn Reson.* 14:58.
46. Kasikcioglu, E. 2011. The incognita of the known: the athlete's heart syndrome. *Anadolu.Kardiyol.Derg.* 11, no. 4:351-359.
47. Kasner, M., D. Westermann, P. Steendijk, R. Gaub, U. Wilkenshoff, K. Weitmann, W. Hoffmann, W. Poller, H. P. Schultheiss, M. Pauschinger, and C. Tschope. 2007. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 116, no. 6:637-647.
48. Kelley, G. A., K. A. Kelley, and Z. V. Tran. 2001. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev.Cardiol.* 4, no. 2:73-80.
49. Kim, J. H., R. Malhotra, G. Chiampas, P. d'Hemecourt, C. Troyanos, J. Cianca, R. N. Smith, T. J. Wang, W. O. Roberts, P. D. Thompson, and A. L. Baggish. 2012. Cardiac arrest during long-distance running races. *N.Engl.J.Med.* 366, no. 2:130-140.
50. Knekt, P., R. Jarvinen, A. Reunanen, and J. Maatela. 1996. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 312, no. 7029:478-481.
51. Kumar, A., V. Thota, L. Dee, J. Olson, E. Uretz, and J. E. Parrillo. 1996. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J.Exp.Med.* 183, no. 3:949-958.
52. Kuriyama, S., T. Shimazu, K. Ohmori, N. Kikuchi, N. Nakaya, Y. Nishino, Y. Tsubono, and I. Tsuji. 2006. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 296, no. 10:1255-1265.
53. Kuznetsova, T., L. Herbots, B. Lopez, Y. Jin, T. Richart, L. Thijs, A. Gonzalez, M. C. Herregods, R. H. Fagard, J. Diez, and J. A. Staessen. 2009. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ.Heart Fail.* 2, no. 2:105-112.
54. Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, Sutton M. St John, and W. Stewart. 2006. Recommendations for chamber quantification. *Eur.J.Echocardiogr.* 7, no. 2:79-108.
55. Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, and W. J. Stewart. 2005. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 18, no. 12:1440-1463.

56. Lee, T. Y., P. L. Kang, S. H. Hsiao, S. K. Lin, G. Y. Mar, C. W. Chiou, and C. P. Liu. 2007. Tissue Doppler velocity is not totally preload-independent: a study in a uremic population after hemodialysis. *Cardiology* 107, no. 4:415-421.
57. Lester, S. J., E. W. Ryan, N. B. Schiller, and E. Foster. 1999. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am.J.Cardiol.* 84, no. 7:829-832.
58. Leyk, D., T. Ruther, M. Wunderlich, A. P. Sievert, O. M. Erley, H. Lollgen, and D. Leyk. 2008. Utilization and implementation of sports medical screening examinations: survey of more than 10 000 long-distance runners. *Dtsch.Arztebl.Int.* 105, no. 36:609-614.
59. Lippi, G., G. Cervellin, G. Banfi, and M. Plebani. 2011. Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochem.Med.(Zagreb.)* 21, no. 1:55-62.
60. Lotito, S. B. and B. Frei. 2006. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic.Biol.Med.* 41, no. 12:1727-1746.
61. Manier, G., F. Wickers, A. M. Lomenech, G. Cazorla, and R. Roudaut. 1991. Echocardiographic assessment of myocardial performance after prolonged strenuous exercise. *Eur.Heart J.* 12, no. 11:1183-1188.
62. Markovitch, D., R. M. Tyrrell, and D. Thompson. 2008. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. *J.Appl.Physiol* 105, no. 1:260-265.
63. Maron, B. J., J. J. Doerer, T. S. Haas, D. M. Tierney, and F. O. Mueller. 2009. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 119, no. 8:1085-1092.
64. Maron, B. J. and A. Pelliccia. 2006. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 114, no. 15:1633-1644.
65. Mathews, S. C., D. L. Narotsky, D. L. Bernholt, M. Vogt, Y. H. Hsieh, P. J. Pronovost, and J. C. Pham. 2012. Mortality among marathon runners in the United States, 2000-2009. *Am.J.Sports Med.* 40, no. 7:1495-1500.
66. Medic-Saric, M., V. Rastija, M. Bojic, and Z. Males. 2009. From functional food to medicinal product: systematic approach in analysis of polyphenolics from propolis and wine. *Nutr.J.* 8:33.
67. Milan, A., E. Puglisi, C. Magnino, D. Naso, S. Abram, E. Avenatti, F. Rabbia, P. Mulatero, and F. Veglio. 2012. Left atrial enlargement in essential hypertension: role in the assessment of subclinical hypertensive heart disease. *Blood Press* 21, no. 2:88-96.

68. Mingels, A., L. Jacobs, E. Michielsen, J. Swaanenburg, W. Wodzig, and M. van Dieijen-Visser. 2009. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin.Chem.* 55, no. 1:101-108.
69. Mishra, R. K., Y. Li, C. DeFilippi, M. J. Fischer, W. Yang, M. Keane, J. Chen, J. He, R. Kallem, E. J. Horwitz, M. Rafey, D. S. Raj, A. S. Go, and M. G. Shlipak. 2013. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD. *Am.J.Kidney Dis.* 61, no. 5:701-709.
70. Mont, L., R. Elosua, and J. Brugada. 2009. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace.* 11, no. 1:11-17.
71. Mor-Avi, V., L. Sugeng, and R. M. Lang. 2009. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation* 119, no. 2:314-329.
72. MORRIS, J. N. and M. D. CRAWFORD. 1958. Coronary heart disease and physical activity of work; evidence of a national necropsy survey. *Br.Med.J.* 2, no. 5111:1485-1496.
73. Mousavi, N., A. Czarnecki, K. Kumar, N. Fallah-Rad, M. Lytwyn, S. Y. Han, A. Francis, J. R. Walker, I. D. Kirkpatrick, T. G. Neilan, S. Sharma, and D. S. Jassal. 2009. Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. *Am.J.Cardiol.* 103, no. 10:1467-1472.
74. Muller, H., H. Burri, D. Shah, and R. Lerch. 2007. Evaluation of left atrial size in patients with atrial arrhythmias: comparison of standard 2D versus real time 3D echocardiography. *Echocardiography.* 24, no. 9:960-966.
75. Murata, M., S. Iwanaga, Y. Tamura, M. Kondo, K. Kouyama, M. Murata, and S. Ogawa. 2008. A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction. *Am.J.Cardiol.* 102, no. 8:1097-1102.
76. Myers, J., A. Kaykha, S. George, J. Abella, N. Zaheer, S. Lear, T. Yamazaki, and V. Froelicher. 2004. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am.J.Med.* 117, no. 12:912-918.
77. Neilan, T. G., J. L. Januzzi, E. Lee-Lewandrowski, T. T. Ton-Nu, D. M. Yoerger, D. S. Jassal, K. B. Lewandrowski, A. J. Siegel, J. E. Marshall, P. S. Douglas, D. Lawlor, M. H. Picard, and M. J. Wood. 2006a. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 114, no. 22:2325-2333.
78. Neilan, T. G., D. M. Yoerger, P. S. Douglas, J. E. Marshall, E. F. Halpern, D. Lawlor, M. H. Picard, and M. J. Wood. 2006b. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur.Heart J.* 27, no. 9:1079-1084.

79. Nieman, D. C., N. D. Gillitt, A. M. Knab, R. A. Shanely, K. L. Pappan, F. Jin, and M. A. Lila. 2013. Influence of a polyphenol-enriched protein powder on exercise-induced inflammation and oxidative stress in athletes: a randomized trial using a metabolomics approach. *PLoS.One.* 8, no. 8:e72215.
80. Oh, J. K., L. Hatle, A. J. Tajik, and W. C. Little. 2006. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J.Am.Coll.Cardiol.* 47, no. 3:500-506.
81. Ommen, S. R. and R. A. Nishimura. 2003. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 89 Suppl 3:iii18-iii23.
82. Ommen, S. R., R. A. Nishimura, C. P. Appleton, F. A. Miller, J. K. Oh, M. M. Redfield, and A. J. Tajik. 2000. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102, no. 15:1788-1794.
83. Ostrowski, K., T. Rohde, S. Asp, P. Schjerling, and B. K. Pedersen. 1999. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J.Physiol* 515 (Pt 1):287-291.
84. Owen, A. 1999. Effect of increasing age on diastolic motion of the left ventricular atrioventricular plane in normal subjects. *Int.J.Cardiol.* 69, no. 2:127-132.
85. Park, H. S., S. D. Naik, W. S. Aronow, P. F. Visintainer, M. Das, J. A. McClung, and R. N. Belkin. 2006. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am.J.Cardiol.* 98, no. 7:970-972.
86. Pascual, M., D. A. Pascual, F. Soria, T. Vicente, A. M. Hernandez, F. J. Tebar, and M. Valdes. 2003. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart* 89, no. 10:1152-1156.
87. Paulus, W. J., C. Tschope, J. E. Sanderson, C. Rusconi, F. A. Flachskampf, F. E. Rademakers, P. Marino, O. A. Smiseth, Keulenaer G. De, A. F. Leite-Moreira, A. Borbely, I. Edes, M. L. Handoko, S. Heymans, N. Pezzali, B. Pieske, K. Dickstein, A. G. Fraser, and D. L. Brutsaert. 2007. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 28, no. 20:2539-2550.
88. Pavlopoulos, H. and P. Nihoyannopoulos. 2009. Left atrial size: a structural expression of abnormal left ventricular segmental relaxation evaluated by strain echocardiography. *Eur.J.Echocardiogr.* 10, no. 7:865-871.
89. Pela, G., G. Regolisti, P. Coghi, A. Cabassi, A. Basile, A. Cavatorta, C. Manca, and A. Borghetti. 2004. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities

- analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects. *Eur.J.Echocardiogr.* 5, no. 4:262-271.
90. Petersen, A. M. and B. K. Pedersen. 2005. The anti-inflammatory effect of exercise. *J.Appl.Physiol* 98, no. 4:1154-1162.
91. Petrie, M. C., K. Hogg, L. Caruana, and J. J. McMurray. 2004. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart* 90, no. 5:511-517.
92. Praet, S. F. and L. J. van Loon. 2009. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 46, no. 4:263-278.
93. Prasad, A., K. Okazaki, A. Rbab-Zadeh, E. Dijk, Q. Fu, J. D. Thomas, and B. D. Levine. 2005. Abnormalities of Doppler measures of diastolic function in the healthy elderly are not related to alterations of left atrial pressure. *Circulation* 111, no. 12:1499-1503.
94. Pritchett, A. M., D. W. Mahoney, S. J. Jacobsen, R. J. Rodeheffer, B. L. Karon, and M. M. Redfield. 2005. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 45, no. 1:87-92.
95. Redelmeier, D. A. and J. A. Greenwald. 2007. Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. *BMJ* 335, no. 7633:1275-1277.
96. Redfield, M. M., S. J. Jacobsen, J. C. Burnett, Jr., D. W. Mahoney, K. R. Bailey, and R. J. Rodeheffer. 2003. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, no. 2:194-202.
97. Rohner, A., M. Brinkert, N. Kawel, R. R. Buechel, G. Leibundgut, L. Grize, M. Kuhne, J. Bremerich, B. A. Kaufmann, M. J. Zellweger, P. Buser, S. Osswald, and M. Handke. 2011. Functional assessment of the left atrium by real-time three-dimensional echocardiography using a novel dedicated analysis tool: initial validation studies in comparison with computed tomography. *Eur.J.Echocardiogr.* 12, no. 7:497-505.
98. Rosamond, W., K. Flegal, G. Friday, K. Furie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lloyd-Jones, M. McDermott, J. Meigs, C. Moy, G. Nichol, C. J. O'Donnell, V. Roger, J. Rumsfeld, P. Sorlie, J. Steinberger, T. Thom, S. Wasserthiel-Smoller, and Y. Hong. 2007. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115, no. 5:e69-171.
99. Russo, C., Z. Jin, S. Homma, T. Rundek, M. S. Elkind, R. L. Sacco, and M. R. Di Tullio. 2012. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart* 98, no. 10:813-820.

100. Saravia, S. G., F. Knebel, S. Schroeckh, R. Ziebig, A. Lun, A. Weimann, A. Haberland, A. C. Borges, and I. Schimke. 2010. Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners. *Clin.Lab* 56, no. 1-2:51-58.
101. Scherr, J., S. Braun, T. Schuster, C. Hartmann, S. Moehlenkamp, B. Wolfarth, A. Pressler, and M. Halle. 2011. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med.Sci.Sports Exerc.*
102. Scherr, J., D. C. Nieman, T. Schuster, J. Habermann, M. Rank, S. Braun, A. Pressler, B. Wolfarth, and M. Halle. 2012. Nonalcoholic beer reduces inflammation and incidence of respiratory tract illness. *Med.Sci.Sports Exerc.* 44, no. 1:18-26.
103. Schwartz, P., H. M. Piper, R. Spahr, and P. G. Spieckermann. 1984. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am.J.Pathol.* 115, no. 3:349-361.
104. Shave, R., A. Baggish, K. George, M. Wood, J. Scharhag, G. Whyte, D. Gaze, and P. D. Thompson. 2010. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J.Am.Coll.Cardiol.* 56, no. 3:169-176.
105. Shave, R., K. P. George, G. Atkinson, E. Hart, N. Middleton, G. Whyte, D. Gaze, and P. O. Collinson. 2007. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med.Sci.Sports Exerc.* 39, no. 12:2099-2106.
106. Smith, S. A., J. E. Stoner, A. E. Russell, J. M. Sheppard, and P. E. Aylward. 1989. Transmitral velocities measured by pulsed Doppler in healthy volunteers: effects of acute changes in blood pressure and heart rate. *Br.Heart J.* 61, no. 4:344-347.
107. Suzuki, J., M. Isobe, R. Morishita, and R. Nagai. 2009. Tea polyphenols regulate key mediators on inflammatory cardiovascular diseases. *Mediators.Inflamm.* 2009:494928.
108. Suzuki, K., S. Nakaji, M. Yamada, M. Totsuka, K. Sato, and K. Sugawara. 2002. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc.Immunol.Rev.* 8:6-48.
109. Tanaka, H. and D. R. Seals. 2008. Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *J.Physiol* 586, no. 1:55-63.
110. Teo, S. G., H. Yang, P. Chai, and T. C. Yeo. 2010. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur.J.Echocardiogr.* 11, no. 1:38-43.
111. Thomas, L., K. Levett, A. Boyd, D. Y. Leung, N. B. Schiller, and D. L. Ross. 2003. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur.J.Echocardiogr.* 4, no. 2:92-100.

112. Thompson, P. D., B. A. Franklin, G. J. Balady, S. N. Blair, D. Corrado, N. A. Estes, III, J. E. Fulton, N. F. Gordon, W. L. Haskell, M. S. Link, B. J. Maron, M. A. Mittleman, A. Pelliccia, N. K. Wenger, S. N. Willich, and F. Costa. 2007. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 115, no. 17:2358-2368.
113. Thompson, P. D. and J. H. Mitchell. 1984. Exercise and sudden cardiac death: protection or provocation. *N.Engl.J.Med.* 311, no. 14:914-915.
114. Tian, R., M. E. Christe, M. Spindler, J. C. Hopkins, J. M. Halow, S. A. Camacho, and J. S. Ingwall. 1997a. Role of MgADP in the development of diastolic dysfunction in the intact beating rat heart. *J.Clin.Invest* 99, no. 4:745-751.
115. Tian, R., L. Nascimben, J. S. Ingwall, and B. H. Lorell. 1997b. Failure to maintain a low ADP concentration impairs diastolic function in hypertrophied rat hearts. *Circulation* 96, no. 4:1313-1319.
116. Tinken, T. M., D. H. Thijssen, M. A. Black, N. T. Cable, and D. J. Green. 2008. Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans. *J.Physiol* 586, no. Pt 20:5003-5012.
117. Tomaszewski, M., F. J. Charchar, M. Przybycin, L. Crawford, A. M. Wallace, K. Gosek, G. D. Lowe, E. Zukowska-Szczehowska, W. Grzeszczak, N. Sattar, and A. F. Dominiczak. 2003. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: how low can you go? *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 23, no. 9:1640-1644.
118. Tops, L. F., E. E. van der Wall, M. J. Schalij, and J. J. Bax. 2007. Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. *Heart* 93, no. 11:1461-1470.
119. Trivax, J. E., B. A. Franklin, J. A. Goldstein, K. M. Chinnaiyan, M. J. Gallagher, A. T. deJong, J. M. Colar, D. E. Haines, and P. A. McCullough. 2010. Acute cardiac effects of marathon running. *J.Appl.Physiol* 108, no. 5:1148-1153.
120. Tsang, T. S., M. E. Barnes, B. J. Gersh, K. R. Bailey, and J. B. Seward. 2002. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am.J.Cardiol.* 90, no. 12:1284-1289.
121. Tschope, C. and W. J. Paulus. 2009. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation* 120, no. 9:810-820.
122. Tulloh, L., D. Robinson, A. Patel, A. Ware, C. Prendergast, D. Sullivan, and L. Pressley. 2006. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise--the Australian Ironman Triathlon. *Br.J.Sports Med.* 40, no. 7:605-609.

123. Ujino, K., M. E. Barnes, S. S. Cha, A. P. Langins, K. R. Bailey, J. B. Seward, and T. S. Tsang. 2006. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am.J.Cardiol.* 98, no. 9:1185-1188.
124. van Dijk, J. W., R. J. Manders, K. Tummers, A. G. Bonomi, C. D. Stehouwer, F. Hartgens, and L. J. van Loon. 2012. Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycaemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 55, no. 5:1273-1282.
125. Vaziri, S. M., M. G. Larson, E. J. Benjamin, and D. Levy. 1994. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89, no. 2:724-730.
126. Vizzardi, E., A. D'Aloia, E. Rocco, L. Lupi, R. Rovetta, F. Quinzani, L. Bontempi, Md A. Curnis, and Cas L. Dei. 2012. How should we measure left atrium size and function? *J.Clin.Ultrasound* 40, no. 3:155-166.
127. Walker, J., H. Calkins, and S. Nazarian. 2010. Evaluation of cardiac arrhythmia among athletes. *Am.J.Med.* 123, no. 12:1075-1081.
128. Wen, C. P., J. P. Wai, M. K. Tsai, Y. C. Yang, T. Y. Cheng, M. C. Lee, H. T. Chan, C. K. Tsao, S. P. Tsai, and X. Wu. 2011. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 378, no. 9798:1244-1253.
129. Whitehead, T. P., D. Robinson, S. Allaway, J. Syms, and A. Hale. 1995. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin.Chem.* 41, no. 1:32-35.
130. Whyte, G. P., K. George, S. Sharma, S. Lumley, P. Gates, K. Prasad, and W. J. McKenna. 2000. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med.Sci.Sports Exerc.* 32, no. 6:1067-1072.
131. Wilhelm, M., L. Roten, H. Tanner, J. P. Schmid, I. Wilhelm, and H. Saner. 2012. Long-term cardiac remodeling and arrhythmias in nonelite marathon runners. *Am.J.Cardiol.* 110, no. 1:129-135.
132. Wilson, M., R. O'Hanlon, S. Prasad, D. Oxborough, R. Godfrey, F. Alpendurada, G. Smith, J. Wong, S. Basavarajaiah, S. Sharma, A. Nevill, D. Gaze, K. George, and G. Whyte. 2011. Biological markers of cardiac damage are not related to measures of cardiac systolic and diastolic function using cardiovascular magnetic resonance and echocardiography after an acute bout of prolonged endurance exercise. *Br.J.Sports Med.* 45, no. 10:780-784.
133. Yalcin, F., A. Kaftan, H. Muderrisoglu, M. E. Korkmaz, F. Flachskampf, M. Garcia, and J. D. Thomas. 2002. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 87, no. 4:336-339.

134. Zhong, L., L. K. Tan, C. J. Finn, D. Ghista, R. Liew, and Z. P. Ding. 2012. Effects of age and gender on left atrial ejection force and volume from real-time three-dimensional echocardiography. *Ann.Acad.Med.Singapore* 41, no. 4:161-169.
135. Zile, M. R., C. F. Baicu, and W. H. Gaasch. 2004. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N.Engl.J.Med.* 350, no. 19:1953-1959.
136. Zile, M. R. and D. L. Brutsaert. 2002. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105, no. 12:1503-1508.