

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut der Präventiven und Rehabilitativen Sportmedizin
der Technischen Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Einfluss von Marathonlaufen auf myokardiale Schädigung und Ventrikelfunktion – biochemische, echokardiographische und Kernspintomographische Untersuchungen

Gernot Hertel

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. A. Huber

Die Dissertation wurde am 01.12.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und von der Fakultät für Medizin
am 23.05.2012 angenommen.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS	3-4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5-6
KURZFASSUNG (deutsch)	8
ABSTRAKT DER PUBLIKATION (englisch)	9
1. EINLEITUNG	9-16
1.1. HINTERGRUNDINFORMATION	9
1.2. POSITIVE EFFEKTE VON AUSDAUERBELASTUNGEN	9-10
1.3. NEGATIVE EFFEKTE VON EXTREMBELASTUNGEN	10-14
1.3.1. MYOKARDINFARKT UND PLÖTZLICHER HERZTOD	10-11
1.3.2. FREISETZUNG HERZSPEZIFISCHER, BIOCHEMISCHER MARKER	11-12
1.3.3. VENTRIKULÄRE DYSFUNKTIONEN	13-14
1.4. PHYSIOLOGISCHE HERZMECHANIK	14-15
1.5. ZIELE DER STUDIE	16
2. STUDIENDESIGN	17-20
2.1. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
2.2. STUDIENDURCHFÜHRUNG	18-20
3. MATERIAL UND METHODEN	21-42
3.1. BIOCHEMISCHE MARKER	21-23
3.2. ECHOKARDIOGRAPHIE	24-26
3.3. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	27-42
3.3.1. PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DES MRT	27-29
3.3.2. GRUNDLAGEN UNTERSCHIEDLICHER MRT-METHODEN	30-33
3.3.3. STUDIENPROTOKOLL DER MRT UNTERSUCHUNG	34-38
3.3.4. BILDANALYSE	39-42

4. STATISTIK	43
5. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	44-58
5.1. BASISPARAMETER	44-46
5.2. BIOCHEMISCHE MARKER	47-48
5.3. ECHOKARDIOGRAPHIE	49-51
5.4. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	52-58
5.4.1. LATE ENHANCEMENT	52
5.4.2. TAGGING	52-58
6. ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE	59-60
7. DISKUSSION	61-67
8. LIMITATIONEN UND AUSSICHT	68
9. EIGENANTEIL DER STUDIE	69
10. LITERATURVERZEICHNIS	70-74
11. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75-76
12. TABELLENVERZEICHNIS	76
13. PUBLIKATION	77
14. DANKSAGUNG	78

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	atriale Ventrikelfüllungsgeschwindigkeit
A'	späte, diastolische Elongationsgeschwindigkeit
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body Mass Index
bpm	Schläge/Minute
BU	Bauchumfang
cm	Zentimeter
cMRT	cardiac Magnet Resonance Tomography
CS	Circumferential Strain
CSPAMM	Complementary Spatial Modulation of Magnetisation
cTnT	cardiales Troponin T
dl	Deziliter
E	frühe, passive Ventrikelfüllungsgeschwindigkeit
E'	frühe, diastolische Elongationsgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo Planar Imaging
FFE	Fast Field Echo
Gd-DTPA	Gadopentetatsäure
GEE	Generalized Estimation Equation
HWD	Hinterwanddicke
HF	Herzfrequenz
IVS	interventrikuläres Septum
kg	Kilogramm
L	Liter
LE	Late Enhancement
LS	Longitudinal Strain
LVEDD	linksventrikulärer, enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen

LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
M-Mode	Motion Mode
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MHZ	Megahertz
mL	Mikroliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
NSA	Number of Signals Averaged
NT-proBNP	N-terminales Pro-Brain Natriuretisches Peptid
PACS	Pictures Archiving and Communication System
pg	Picogramm
RR	Blutdruck nach Riva Rocci gemessen
RS	Radial Shortening
Sf	Slice following
SSFP	Steady State Free Precession
TD	Tissue Doppler
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionenzeit
µg	Mikrogramm

KURZFASSUNG

Hintergrund: In neueren Studien wurden biochemische Hinweise auf myokardiale Schädigungen und echokardiographische Anzeichen ventrikulärer Dysfunktionen nach extremen Ausdauerbelastungen beschrieben. Die bisher vorliegenden Daten sind jedoch unvollständig. Eine direkte Beurteilung der funktionellen Herzbewegung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde bisher noch nicht durchgeführt. Deshalb war das Ziel dieser Studie eine potentielle, strukturelle Myokardschädigung und Veränderungen der linksventrikulären Herzwandbewegung direkt mittels kardialer MRT, vor und unmittelbar nach einem Marathon, zu untersuchen.

Methoden und Ergebnisse: Bei 28 gesunden Marathonläufern (41 ± 5 Jahre) wurden die Marker cTnT und NT-proBNP gemessen. Des Weiteren wurde eine Echokardiographie mit zusätzlicher Untersuchung der mitralen Durchflussgeschwindigkeit und der Gewebegeschwindigkeit durchgeführt. Die kardiale MRT Untersuchung beinhaltete eine Kontrastmitteluntersuchung (Late Enhancement) zur Evaluierung myokardialer Schäden, insbesondere im Rahmen einer Ischämie. Taggingparameter wurden analysiert, um ventrikuläre Bewegungsänderungen festzustellen. Nach dem Marathon konnte bei allen Athleten ein signifikanter Anstieg der cTnT und NT-proBNP Werte gemessen werden. In der Late Enhancement Untersuchung zeigten sich keine Kontrastmittelanreicherung des Myokards. Die Echokardiographie gab Hinweise auf eine Änderung der diastolischen Funktion nach dem Marathon (Abfall der E/A Ratio und E'). Die Taggingparameter des CS, des RS und des LS zeigten nach dem Marathonlauf keine Veränderung. Die Untersuchung der Rotationsparameter des Myokards wies aber eine Erhöhung der maximalen Torsion um 18,3% ($13.1^\circ \pm 3.8$ auf $15.5^\circ \pm 3.6$; $p=0.002$) und der maximalen Torsionsgeschwindigkeit um 35% ($6.8 \pm 1.6^\circ/s$ auf $9.2 \pm 2.5^\circ/s$; $p<0.001$) auf. Die Rotationsgeschwindigkeit an der Herzspitze war während der Diastole um $1.23 \pm 0.33^\circ/s$ nach dem Marathon gesteigert ($p<0.001$; GEE Model, Herzfrequenz adaptiert).

Fazit: Obwohl es nach einem Marathonlauf zu einem transienten Anstieg von kardialen, biochemischen Markern kommt, konnten keine Anzeichen eines ischämiebedingten, myokardialen Zelluntergangs im kardialen MRT gesehen werden. Die extreme Ausdauerbelastung verursacht eine erhöhte systolische Wringbewegung des Herzens und führt zu schnelleren diastolischen Füllungsgeschwindigkeiten. Die Belastung eines Marathonlaufes scheint eher zu einer stressinduzierten Überstimulation der Herzmuskulatur zu führen, als zu einer Verletzung der Herzmuskulatur.

ABSTRACT

Hanssen, H., A. Keithahn, et al. "Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running." *Clin Sci (Lond)* **120**(4):143-52

Background: Recent reports present indirect evidence of myocardial injury and ventricular dysfunction after prolonged exercise. However, existing data is conflicting and lacks direct verification of functional myocardial alterations by CMR. The study sought to examine structural myocardial damage and modification of left ventricular wall motion by cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR) directly after a marathon.

Methods and Results: Analysis of cTnT and NT-proBNP serum levels, echocardiography (Pulsed-wave and Tissue Doppler) and CMR were performed before and after amateur marathon races in 28 healthy males aged 41 ± 5 years. CMR included late gadolinium enhancement (LGE) and myocardial tagging to assess myocardial injury and ventricular motion patterns. Echocardiography indicated alterations of diastolic filling (decrease of E/A ratio and E') post-marathon. All participants had a significant increase in NT-proBNP and/or cTnT levels. However, we found no evidence of left ventricular LGE. MR tagging demonstrated unaltered radial shortening, circumferential strain and longitudinal strain. Myocardial rotation analysis, however, revealed an increase of maximal torsion by 18.3% ($13.1 \pm 3.8^\circ$ to $15.5 \pm 3.6^\circ$; $p=0.002$) and maximal torsion velocity by 35% (6.8 ± 1.6 °/s to 9.2 ± 2.5 °/s; $p<0.001$). Apical rotation velocity during diastolic filling was increased by 1.23 ± 0.33 °/s after marathon ($p<0.001$) in a multivariate analysis adjusted for heart rate, whereas peak untwist rate showed no relevant changes.

Conclusions: Although marathon running leads to a transient increase of cardiac biomarkers, no detectable myocardial necrosis was observed as evidenced by LGE MRI. Endurance exercise induces an augmented systolic wringing motion of the myocardium and increased diastolic filling velocities. The stress of marathon running seems to be better described as a burden of myocardial overstimulation rather than cardiac injury.

1. EINLEITUNG

1.1. Hintergrundinformation

Der Marathonlauf ist eine mythenumwobene Sportart, die ihren Ursprung in der griechischen Antike findet und schon seit über 100 Jahren als olympische Disziplin anerkannt ist. In den letzten Jahren hat sie einen großen Zuwachs erfahren. Die Teilnehmerzahlen der organisierten Laufveranstaltungen über die Strecke von 42,195 Kilometern haben sich alleine in den USA in den letzten 30 Jahren verachzehnfacht. Im Jahr 2009 absolvierten 467.000 Teilnehmer einen Marathon in den USA. Der Marathonlauf selbst hat sich zu einer Art Massenveranstaltung mit bis zu 43.660 Teilnehmern pro Lauf entwickelt. Dabei hat sich das Durchschnittsalter der männlichen Läufer von 34 Jahren (im Jahr 1980) auf 40 Jahre (im Jahr 2009) deutlich erhöht. Die Demographie der weiblichen Teilnehmer zeigt eine ähnliche Entwicklung. Unter den Marathonläufern finden sich auch zunehmend Freizeitsportler und untrainierte Läufer. Dies ist auch an der Zunahme der durchschnittlichen Marathonzeiten (3:32:17 im Jahr 1980 auf 4:13:36 im Jahr 2009) zu verfolgen (Lamppa 2009). Somit treten auch immer mehr Läufer mit oftmals einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko einen Marathon an. Durch das zunehmend höhere Alter, die stetig wachsenden Teilnehmerzahlen und den oft schlechteren Trainingszustand der Läufer ist die Frage nach dem kardiovaskulären Risiko eines Marathons heute aktueller denn je.

1.2. Positive Effekte von Ausdauerbelastung

Dass körperliche Aktivität mehr Nutzen als Schaden bringen soll, ist im Allgemeinen bekannt. Insbesondere der positive Einfluss von Ausdauertraining für die Reduktion kardiovaskulärer Risiken wurde in mehreren Studien gut belegt. Es konnte gezeigt werden, dass regelmäßige, körperliche Aktivität das Risiko einer koronaren Herzerkrankung senken kann. Dies geschieht unter anderem durch die Reduktion der arteriosklerotischen Risikofaktoren, wie der Senkung der Hypertonie, LDL-Senkung, HDL-Erhöhung, Gewichtsreduktion, sowie einer Verbesserung der Insulinresistenz und der Glukoseintoleranz. Des Weiteren kann durch Ausdauertraining die funktionelle, kardiovaskuläre Kapazität erhöht und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt werden und somit das Verhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel verbessert werden (Powell et al. 1987; Fletcher et al. 1996; Thompson et al. 2003; Haskell

et al. 2007). Andere Studien zeigten des Weiteren, dass nicht nur das kardiovaskuläre Risiko durch regelmäßiges, aerobes Training gesenkt wird, sondern auch die Gesamtmortalität im Allgemeinen (Paffenbarger et al. 1993; Sandvik et al. 1993; Sarna et al. 1993). Regelmäßige körperliche Aktivität trägt außerdem dazu bei, die Koordination, die Balance und das muskuloskeletale Gleichgewicht zu verbessern. Auf diese Art und Weise ist das Verletzungsrisiko von aktiv lebenden Menschen, außerhalb von Sport- und Freizeitaktivitäten, denjenigen gegenüber gesehen, die keinen Sport treiben, sogar erniedrigt (Carlson et al. 2006).

1.3. Negative Effekte von Extrembelastungen

1.3.1. Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod

Die normale körperliche Aktivität senkt sowohl das Risiko der Koronaren Herzerkrankung, als auch die Mortalität im Allgemeinen. Dennoch erhöhen Extrembelastungen, wie ein Marathonlauf, das Risiko eines Myokardinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes. Das absolute Risiko einen akuten myokardialen Infarkt aktivitätsbedingt zu erleiden, ist relativ gering. Es variiert stark nach Studienlage und der dabei verwendeten Studienpopulation. Vor allem das Alter, Vorerkrankungen und der Trainingsumfang spielen hierbei eine erhebliche Rolle. Bei jungen Erwachsenen ist der Grund einer akuten Herzschiidigung meist auf angeborene oder vererbte kardiovaskuläre Abnormalitäten zurickzufuhren. Die Hauptursache eines sportassoziierten, myokardialen Events bei älteren Erwachsenen ist eine vorbestehende, arteriosklerotische Erkrankung der Koronarien. Die Frage, ob und wie man Läufer mit erhöhten Risiko herausfiltern soll, wird noch kontrovers diskutiert. Vor allem im Alltag kommt man mit großangelegten Screenings für alle Sportler schnell an die logistischen und kostenassoziierten Grenzen und es würde des Weiteren eine Masse an falsch-positiven Ergebnissen geben. Dennoch sollte in unserer Studie den Teilnehmern eine optimale Voraussetzung geschaffen werden, um das Risiko einer akuten myokardialen Komplikation zu minimieren. Durch die echokardiographische Untersuchung des Herzens können Erkrankungen, wie eine hypertrophe Kardiomyopathie und andere strukturelle Veränderungen, wie Herzklappenfehler oder die Aortenwurzeldilatation, ausgeschlossen werden. Auch linksventrikuläre Dysfunktionen, auf Grund einer Myokarditis oder einer dilatativen Kardiomyopathie, sind schon im Vorfeld erkennbar. Mit Hilfe des 12 Kanal Elektrokardiogrammes ist es möglich Hinweise auf das Vorliegen einer hypertrophen Kardiomyopathie zu bekommen. Auch rhythmogene Erkrankungen können in der

Ableitung des EKG auffallen. Es wurde in mehreren Studien des Weiteren empfohlen, das individuelle Trainingsniveau der Athleten festzustellen, um eine körperliche Überlastung zu vermeiden. Dies kann durch eine Leistungsdiagnostik und individuelle Trainingspläne gesichert werden (Maron et al. 2005; Thompson et al. 2007). Ein weiteres wichtiges Präventivum zur Risikoreduktion des plötzlichen Herztodes ist die regelmäßige Durchführung der Trainingseinheiten. Die Studienlage weist darauf hin, dass sich das Risiko des plötzlichen Herztodes bei extremer Belastung durch regelmäßiges, moderates Ausdauertraining senken lässt (Siscovick et al. 1984; Albert et al. 2000).

1.3.2. Freisetzung herzspezifischer, biochemischer Marker

Dennoch gibt es bei Extrembelastungen nicht nur klinisch symptomatische Probleme, wie den Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod, sondern auch asymptomatische Schädigungen des Herzmuskels werden vermutet. Zahlreiche Untersuchungen lassen erkennen, dass es während eines Marathonlaufes zu myokardialen Verletzungen kommen kann. Diese wurden versucht, mittels der biochemischen Marker von Troponin T (cTnT) und dem N-terminalen Pro-Brain-Dinatriuretischen Peptid (NT-proBNP) sowie mittels des bildgebenden Verfahrens der Herzechokardiographie, zu evaluieren.

Troponin T (TnT) ist ein Teil des kontraktiles Apparates der quergestreiften Muskulatur. Das in der Skelettmuskulatur vorkommende Troponin T und das kardiale Troponin T sind funktionell gleich. Strukturell sind die beiden jedoch deutlich verschieden, wodurch das ausschließlich im Herzmuskel vorkommende kardiale Troponin T (cTnT) einen herzspezifischen, sehr sensitiven Marker darstellt. Das kardiale Troponin T (cTnT) ist eine aus 288 Aminosäuren bestehende Komponente der Herzmuskulatur. Erhöhte cTnT Werte sind auf eine Myokardschädigung hinweisend (Alpert et al. 2000; Apple et al. 2003).

Der Anstieg der kardialen Wandspannung ist ein Stimulus, bei dem es zur Ausschüttung des Prohormones pro Brain Natriuretischen Peptid (proBNP) kommt. Das aus 108 Aminosäuren bestehende ProBNP wird hauptsächlich vom linken Herzventrikel ausgeschüttet und anschließend in die physiologisch aktive Form BNP (32 Aminosäuren) und in das N-terminale Fragment NT-proBNP (76 Aminosäuren) gespalten. Die physiologisch aktive Form BNP bindet in der Peripherie an den Natriuretischen Peptidrezeptor vom Typ A und induziert eine intrazelluläre Hochregulierung des cGMP. Folge dieses Mechanismus ist eine Zunahme der Diurese sowie eine Vasodilatation. Zusätzlich wird die Hormonproduktion des Angiotensin-Renin-Aldosteronsystems

geblockt. Auf diese Art und Weise kann die kardiale Wandspannung herabgesetzt werden. Es ist sowohl möglich, die Konzentration des BNP als auch die des NT-proBNP zu messen. Die Bestimmung von NT-proBNP hat sich als praktikabler erwiesen, da zum einen das NT-proBNP mit 90 Minuten eine deutlich höhere Halbwertszeit als das BNP hat und zum anderen die NT-proBNP Konzentration bei einer diastolischen Funktionsstörung quantitativ höher ist, als die des BNP. Aus diesen Gründen sollte in unserer Studie das NT-proBNP untersucht werden (Lubien et al. 2002; Hall 2004).

Eine im Jahr 2006 durchgeführte Studie zeigte einen signifikanten Anstieg der Herzenzyme nach dem Marathon in über 90% der Fälle. Der Anstieg des cTnT und des NT-proBNP korrelierte insbesondere mit dem Trainingszustand der Sportler, wobei die Athleten mit dem geringsten Trainingsumfang die höchsten Enzymwerte erreichten. Echokardiographisch konnten keine linksventrikulären Wandbewegungsstörungen festgestellt werden, welche auf einen Myokardinfarkt hinweisend wären. Somit konnte bisher noch keine Studie die Herkunft und den Freisetzungsmechanismus der ansteigenden Herzenzyme beschreiben. Bei einem Großteil der untersuchten Sportler steigen die Herzenzyme nach Marathonläufen an, sie fallen aber nach kurzer Zeit wieder ab und es konnten keine makroskopischen Myokardschädigungen festgestellt werden (Neilan et al. 2006). Es wird diskutiert, ob die Herzenzyme auf Grund einer myokardialen Schädigung ansteigen oder ob bei extremen Belastungen die Membranpermeabilität der Myozyten vorübergehend verändert wird, ohne einen bleibenden Schaden mit sich zu bringen. Der durch die Anstrengung verursachte erhöhte Sauerstoffverbrauch im Myokard führt zu erhöhten Katecholaminspiegeln und koronaren Spasmen. Diese wiederum könnten eine Erklärung für endotheliale Verletzungen der Koronarien und eine Veränderung der Membranpermeabilität sein. Der Anstieg des NT-Pro-BNP wird teilweise als physiologische Reaktion auf den angestiegenen, enddiastolischen Druck bei Marathonläufen erklärt (Neumayr et al. 2001; Urhausen et al. 2004). Um die Herkunft der angestiegenen Herzenzyme weiter abklären zu können, wurden erweiterte bildgebende Verfahren eingesetzt. Eine Studie belegte, dass die kontrastmittelunterstützte MRT eine gute Methode zur Quantifizierung myokardialer Schäden darstellt. Hierbei wurde gezeigt, dass sich die Areale myokardialer Schädigung im Rahmen eines Myokardinfarktes mit dem Kontrastmittel anreichern und damit visualisieren lassen. Die Größe der mit Gadolinium angereicherten Bereiche korrelierte dabei signifikant mit der Höhe der Herzenzymfreisetzung. Die Lage der visualisierten Spots stimmte mit den Ergebnissen aus

den EKG Untersuchungen überein (Holman et al. 1993). In einer neueren Studie wurde nach einem Marathonlauf eine myokardiale Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelgabe durchgeführt, um makroskopische Herzmuskelschädigungen festzustellen. Der Vorteil ist hierbei, dass die Schäden direkt durch die Kontrastmittelanreicherung sichtbar gemacht werden können, wohingegen sie mit der Herzechokardiographie nur indirekt, über Wandbewegungsstörungen, gesehen werden. Zusätzlich wurde eine Elektronenstrahl-Computertomographie angefertigt, um die Verkalkungen der Koronararterien sensitiv zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Marathonläufer zwar ein geringeres kardiovaskuläres Risiko nach dem Framingham Score haben, jedoch die gleiche Vorbelastung an Verkalkungen in den Koronararterien aufweisen. In der Late Enhancementuntersuchung mittels Gadolinium wurde bei 12 von 102 Probanden eine Anreicherung mit Gadolinium in Myokardarealen gesehen. Bei der magnetresonanztomographischen Untersuchung wurde die Anzahl der Marathonläufe und die arteriosklerotische Vorbelastung der Koronarien als Einflussfaktor für die Anreicherung von Kontrastmittel beschrieben. In dieser Studie wurden allerdings keine Herzenzyme gemessen und es konnte somit auch kein Zusammenhang mit den in den neuen bildgebenden Verfahren festgestellten Veränderungen und dem Anstieg von Herzenzymen nach Extrembelastungen dargestellt werden (Mohlenkamp et al. 2008). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der gerade beschriebenen Studie, konnten in zwei neueren Studien keine Kontrastmittelanreicherungen nach einem Marathon, die auf eine lokale myokardiale Schädigung hinweisen würden, gesehen werden (Mousavi et al. 2009; Trivax et al. 2010). Somit ist der Freisetzungsmechanismus und die Herkunft der Herzenzyme cTnT und NT-proBNP weiterhin ungeklärt.

1.3.3. Ventrikuläre Dysfunktionen

Die untersuchten Athleten der Boston Marathon Studie (Neilan et al. 2006) zeigten nach dem Lauf Veränderungen der diastolischen Füllung des linken Ventrikels. Dabei konnte echokardiographisch erkannt werden, dass sich die frühe diastolische Füllungsphase verkürzt und sich im Gegenzug dazu die späte, diastolische Füllungsphase verlängert (Neilan et al. 2006). Die Untersuchung der diastolischen Relaxation wird als wichtiger Marker für beginnende strukturelle Herzerkrankungen angesehen, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer Herzinsuffizienz, eines Hypertonus oder eines Diabetes Mellitus vorkommen. Die Messung der diastolischen Funktion wird somit auch zu einem wichtigen

Faktor der Prävention und Früherkennung von strukturellen Herzerkrankungen (Mogelvang et al. 2009). Um systolische und diastolische Funktionsstörungen genauer als in der Echokardiographie quantifizieren zu können, ist es möglich die Tagging Technik der Magnetresonanztomographie anzuwenden. Mit dieser nichtinvasiven Aufnahmeart wird das Myokard magnetisch gekennzeichnet und in verschiedenen Phasen der Pumpfunktion visualisiert. Somit können lokale und vorübergehende Bewegungsänderungen des linken Ventrikels genauestens beobachtet werden. Neueste Studien bekräftigen, dass die Tagging Technik als weit verbreitete, nichtinvasive Aufnahmemöglichkeit angesehen wird, um die linksventrikuläre Funktion zu beurteilen (Epstein 2007; Mewton et al. 2008). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie als Folge einer Aortenstenose und der damit verbundenen, erhöhten kardialen Druckbelastung zu einer diastolischen Funktionsstörung der Herzbewegung kommt. Sportler, die eine physiologische, durch Volumenüberladung induzierte Herzhypertrophie aufweisen, zeigten zur Kontrollgruppe keine Veränderungen in der diastolischen Funktion (Stuber et al. 1999). Der Marathonlauf stellt sowohl eine über längere Zeit andauernde, voluminöse als auch drucksteigernde Belastung für das Herz dar. Bisher gibt es noch keine Studie, die Funktionsänderungen nach einem Marathon mit der sensitiven Methode des MRT Taggings untersuchte. Unter Berücksichtigung der neusten Studienlage wurde die Marathonstudie 2007 vom Institut der Präventiven und Rehabilitativen Sportmedizin durchgeführt, um die offenen Fragen nach linksventrikulären Wandbewegungsstörungen nach dem Marathonlauf zu untersuchen.

1.4. Physiologische Herzmechanik

Der Herzzyklus kann in zwei Phasen unterteilt werden. Man unterscheidet dabei eine systolische Kontraktionsphase und eine diastolische Erschlaffungsphase. Die Systole beginnt mit der Kontraktion der Ventrikelmuskulatur. Es kommt in der isovolumetrischen Anspannungsphase zu einer schnellen Steigerung des intraventrikulären Druckes, ohne dabei das Blutvolumen zu verändern. Die Öffnung der Taschenklappen leitet die Austreibungsphase ein, in der es zum isobaren Auswurf des Schlagvolumens kommt. Der intraventrikuläre Druck fällt zum Ende der Austreibungsphase wieder ab. Während der systolischen Kontraktion kommt es außerdem zu einer komplexen Lageveränderung, sowohl regionaler Myokardabschnitte als auch des Herzens in seiner gesamten Masse. Hierbei ist eine globale Rotation des Herzens um seine longitudinale Achse herum, zu

beobachten. Dabei entsteht eine Winkelbewegung um einen auf der longitudinalen Achse gelegenen Schwerpunktmittelpunkt des Herzens. Von apikal aus gesehen rotiert die Herzspitze in ihrer Winkelbewegung entgegen dem Uhrzeigersinn. Die Herzbasis hingegen führt eine rechtsdrehende Winkelbewegung entgegengesetzt zur apikalen Rotationsrichtung aus. Hierdurch entsteht eine Torsionsbewegung zwischen der Herzbasis und der Herzspitze. Diese Torsion richtet sich nach dem Verlauf der epikardialen Muskelfasern. Als weitere myokardiale Lageveränderung kommt es zur Verkürzung des Herzumfangs in der koronaren Schnittebene. Des Weiteren ist eine Verkürzung des Herzens in der langen Achse zu beobachten, wobei sich die Herzbasis auf den Apex zubewegt, welcher in seiner Langachsenposition fast unverändert bleibt. Zeitlich betrachtet, findet die Flächenreduktion des Herzens in der koronaren Schnittebene und die Rotation des Herzens, während der systolischen Anspannungs- und Austreibungsphase, kontinuierlich und simultan statt. Mit dem Schluss der Taschenklappen wird die isovolumetrische Entspannungsphase der Diastole eingeleitet. Mit dem Abfall des Ventrikeldruckes unter den Vorhofdruck kommt es zur Öffnung der AV-Klappen. Die folgende diastolische Füllungsphase wird mit der Vorhofkontraktion abgeschlossen, welche mit 10-30% den letzten Teil der Ventrikelfüllung vornimmt. In der Diastole kehrt das Herz wieder in seine ursprüngliche Ausgangslage zurück, indem die systolischen Lageänderungen entgegengesetzt ablaufen. Während der diastolischen Relaxation kann allerdings eine zeitliche Trennung der myokardialen Lageänderung beobachtet werden. In der Phase der isovolumetrischen Entspannung kommt es zu einer schnellen Rückrotation der Herzspitze, die nun von apikal gesehen im Uhrzeigersinn verläuft. Während der anschließenden diastolischen Füllungsphase kommt es zur Zunahme der Herzfläche in der Koronarebene. In dieser Phase ist jedoch fast keine Rotationsaktivität mehr zu erkennen, so dass die beiden myokardialen Lageveränderungen in der Diastole zeitlich voneinander getrennt ablaufen. Neben den beiden beschriebenen Veränderungen dehnt sich das Herz diastolisch wieder entlang der langen Achse aus (Stuber et al. 1999; Moore et al. 2000).

1.5. Ziele der Studie

Da die Anzahl der Marathonläufer insbesondere aber auch die Zahl der Läufer mit kardiovaskulärem Risiko stetig steigt, ist die Frage nach einer Risikostratifizierung für Marathonläufer gerechtfertigt. Hierfür müssen die Gründe und die Herkunft für eventuelle myokardiale Schäden, insbesondere die durch eine Ischämie bedingt wurden, untersucht werden. Des Weiteren sollte der Ursprung auftretender ventrikulärer Dysfunktionen gesucht werden. Mit dem Ziel aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, muss man die Untersuchungen zeitnah nach einem Marathonlauf durchführen. Um eventuelle Einflüsse der Extremlastung des Marathons auf das Herz zu messen, sollten biochemische und bildgebende Verfahren zum Einsatz gebracht werden. Biochemisch bieten sich die Herzenzyme cTnT und NT-Pro-BNP als Indikatoren für eine myokardiale Schädigung und diastolische Dysfunktion an. Mit einer Herzsonographie kann man das Herz strukturell und funktionell adäquat beurteilen. Um die Herkunft der biochemischen Marker genauer zu evaluieren und eventuell Makrotraumata des Herzens zu sehen, ist eine Gadolinium Kontrastmitteluntersuchung im Magnetresonanztomographen eine wissenschaftlich validierte Methode. Die Herzwandbewegung und der funktionelle Kontraktionsablauf können mit einer Tagging-MRT Sequenz genauestens aufgezeichnet werden. Die genannten Methoden sollen in unserer Studie zum Einsatz kommen um speziell folgende Fragen in dieser Arbeit zu beantworten:

- 1) Steigen die biochemischen Marker auf Grund von insbesondere durch Ischämie oder durch mechanische Scherbewegung verursachten Zellschäden des Herzmuskels an?
- 2) Kommt es nach einem Lauf zur Veränderung des physiologischen, kardialen Kontraktionsablaufes?
- 3) Resultieren Bewegungsänderungen der Herzmuskelwand aus einem myokardialen Zellschaden?

2. STUDIENDESIGN

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden 30 männliche Marathonläufer rekrutiert. Sie wurden durch Berichte in lokalen Zeitungen auf die Studie aufmerksam gemacht. Des Weiteren wurde die Studie in lokalen Laufclubs vorgestellt. Außerdem wurden Flyer und E-Mails zur Rekrutierung versandt. Von den über 300 Sportlern, die sich für die Studie meldeten, wurden 30 Teilnehmer, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, ausgewählt. Um altersabhängige Unterschiede in der Herzbewegung auszuschließen, mussten die Läufer zwischen 30 und 60 Jahren alt sein. Eine Studie aus dem Jahre 2003 stellte signifikante diastolische Funktionsänderungen in einer Tagging MRT Untersuchung zwischen jungen (Durchschnittsalter: 22 Jahre) und älteren Probanden (Durchschnittsalter: 69 Jahre) fest (Oxenham et al. 2003). Um die Homogenität der Gruppen zu bewahren, sollten an der Studie nur Männer teilnehmen. Vorangehende Studien konnten signifikante Unterschiede sowohl zwischen der myokardialen Bewegung als auch zwischen den Herzvolumina und der Herzmasse beider Geschlechter zeigen. Auf diese Art und Weise fand man bei Männern im Schnitt eine höhere Herzmasse und größere Herzvolumina, wobei Frauen eine im Vergleich reduzierte apikale Herzrotation aufweisen (Foll et al. ; Sandstede et al. 2000). Des Weiteren werden auch hormonelle Einflüsse bei Frauen auf die kardiale Struktur diskutiert (Schulz-Menger et al. 2008). Die Probanden sollten schon mindestens einen Halbmarathon gelaufen sein, um den in der Studie durchzuführenden Marathon durchzuhalten und die Rate der Ausschiede niedrig zu halten. Eine koronare Herzkrankheit oder andere strukturelle Herzschäden sowie Diabetes mellitus Typ I, medikamentöse Mehrfachtherapie eine Diabetes mellitus Typ II oder einer Hypertonie führten zum Ausschluss aus der Studie. Weitere Ausschlusskriterien waren renale Insuffizienz (Kreatinin > 1,5mg/dl), chronische Entzündungen oder muskuloskeletale Erkrankungen, als auch Klaustrophobie. Aus Sicherheitsgründen wurden Patienten mit Metallimplantaten ausgeschlossen. Eine Einverständniserklärung lag bei allen Teilnehmern vor (Tabelle 1). Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes konzipiert und von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, am 02.05.2007, genehmigt. Die Studie wurde am 11.07.2007 bei den U.S. National Institutes of Health angemeldet.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 30 und 60 Jahren	koronare Herzkrankheit, Angina pectoris
männliches Geschlecht	strukturelle Herzschäden
mindestens einen Halbmarathon absolviert	insulinabhängiger Diabetes mellitus
Einverständniserklärung liegt vor	medikamentös mehrfachtherapierter Diabetes mellitus
	medikamentös mehrfachtherapierte Hypertonie
	Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5mg/dl)
	chronische Entzündungen oder andere muskuloskeletale Erkrankungen
	psychiatrische Erkrankungen oder Klaustrophobie
	Metallimplantate oder metallische Gefäßclips

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

2.2. Studiendurchführung

Um den zeitlich einwandfreien Ablauf der aufwändigen Untersuchung zu garantieren, wurden die Probanden der Studie auf vier Marathonläufe verteilt. Drei Laufveranstaltungen wurden eigens von dem Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin am 07.10.2007, am 21.10.2007 und am 28.10.2007 als Wissenschaftsmarathon organisiert. Eine weitere Probandengruppe nahm am 14.10.2007 am München Marathon, als vierter Marathonveranstaltung teil. Zu den jeweiligen Laufterminen an den vier hintereinander folgenden Wochenenden starteten jeweils 1/4 der Probanden. Den Teilnehmern wurde zur adäquaten Marathonvorbereitung ein jeweils zehnwöchiges Trainingsprogramm angeboten. Somit entstanden zeitversetzt vier Trainingsgruppen.

Jede Trainingsgruppe wurde in drei Visiten untersucht. Die erste Visite fand jeweils in der Woche vor dem Marathon statt. Hierbei wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Zur weiterführenden Diagnostik gehörte eine EKG Untersuchung sowie eine echokardiographische Untersuchung. Eine Blutentnahme zur Bestimmung der Routineparameter und der kardiovaskulären Marker fand statt. Um den Leistungsstatus der Athleten zu erheben, nahmen die Sportler an einer Leistungsdiagnostik mittels Laktatmessung auf dem Laufband teil. Des Weiteren wurde in dieser Visite die Magnetresonanztomographie vom Herzen durchgeführt, um einen

Ausgangsstatus der Herzbewegung und Kontrastmittelanreicherung des Myokards vor dem Marathon zu erheben. Die zweite Visite fand unmittelbar nach dem Marathon statt. Auf Grund des zeitlich knappen Untersuchungsfensters wurden die Untersuchungen auf die Blutentnahme, die EKG-Untersuchung, die Echokardiographie und die Herzmagnetresonanztomographie reduziert. Im Rahmen eines Follow-ups bekamen die Athleten circa 20 Stunden nach dem Marathonzieleinlauf eine Enduntersuchung. Hierbei lag das Augenmerk auf der Verlaufsuntersuchung der biochemischen, kardialen Marker. Die klinischen Untersuchungen der Visite 1 und 3 fanden in den Räumlichkeiten des Institutes für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar, Connollystraße 32, 80809 München, statt. Alle kernspintomographischen Untersuchungen sowie die gesamte Visite 2 nach dem Marathon wurden im Klinikum Rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München, durchgeführt. Eine Übersicht der Untersuchungen der drei Visiten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Um die Läufer adäquat auf den Marathonlauf vorzubereiten, wurden sie einem zehnwöchigen, professionellen Training zugeführt. Hierbei wurde den Athleten die Möglichkeit gegeben, sich einen individuellen Trainingsplan erstellen zu lassen. Für ein angeleitetes, betreutes Training standen drei Sportwissenschaftler für vier Trainingseinheiten pro Woche zur Verfügung. Neben dem reinen Trainingsplan wurden die Läufer in ernährungstechnischen Fragen betreut. Den Athleten wurde außerdem der Laufcomputer Polar 625x (Polar Electro, Deutschland) inklusive Schuhlaufsensor zur Verfügung gestellt. Zur stetigen Dokumentation des Trainingsfortschrittes wurden die aufgezeichneten Daten von unseren Trainern mit einer speziellen Trainingssoftware ausgewertet und die Trainingspläne optimiert. Während des gesamten Trainingszeitraumes stand den Teilnehmern ärztliche Betreuung und Beratung zur Verfügung.

Neben dem offiziellen Münchenmarathon am 14.10.2007 wurden an den drei Wochenenden des 07.10.2007, 21.10.2007 und 28.10.2007 drei Marathonläufe eigenständig von dem Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin abgehalten. Die selbst organisierten Läufe fanden im Englischen Garten der Stadt München auf einer exakt bemessenen Strecke statt. Es handelte sich um einen Rundparkour. Hierbei wurden für die Athleten einwandfreie Marathonbedingungen geschaffen. Die Strecke verfügte über zwei Versorgungsstände und wurde von freiwilligen Helfern abgesperrt. Die Läufer waren somit unter ständiger Beaufsichtigung und zu ihrer Sicherheit war ein Notarzt vor Ort.

Die Läufer starteten an den Marathonveranstaltungen zeitversetzt, um Wartezeiten bei den Anschlussuntersuchungen auszuschließen. An den Wissenschaftsmarathons startete der schnellste Läufer um 8:00 Uhr morgens. Alle anderen Läufer folgten mit einem jeweiligen Startabstand von 25 Minuten zueinander. Die Teilnehmer des München Marathons starteten je nach Trainingsprofil entweder um 10:00 Uhr im vorderen Feld oder um 10:20 Uhr im hinteren Feld.

Unmittelbar nach dem Zieleinlauf wurden die Probanden in das Klinikum Rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München, gebracht, um die klinischen Untersuchungen durchführen zu können. Abbildung 1 zeigt graphisch den Untersuchungsablauf nach dem Marathon.

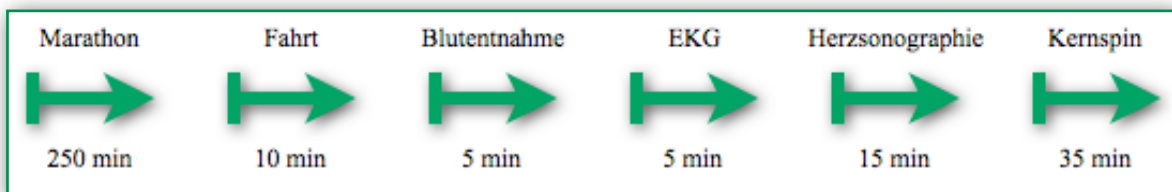


Abb. 1: Untersuchungsablauf unmittelbar nach dem Marathon

Untersuchungsmethoden	Visite 1	Visite 2	Visite 3
	Woche vor dem Marathon	unmittelbar nach dem Marathon	1 Tag nach dem Marathon
Anamnese & körperliche Untersuchung	✓		
Lifestylefragebögen & Anthropometrie	✓		
Leistungsdiagnostik	✓		
(Routine)- Blutentnahme	✓	✓	✓
Urinstatus	✓		
EKG	✓	✓	
Kardiovaskuläre Marker	✓	✓	✓
Echokardiographie	✓	✓	
Kardiale Magnetresonanztomographie	✓	✓	

Tabelle 2: Übersicht der Untersuchungen

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Biochemische Marker

Den Athleten wurde zu Beginn jeder Visite ca. 50ml venöses Blut aus der Ellenbeuge (Vena mediana cubiti) abgenommen. Die Blutproben wurden in EDTA- und Serum-Röhrchen gesammelt und unmittelbar durch das Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar, Ismaningerstraße 22, 81675 München, weiterverarbeitet. Es gab in keiner Probe die Anzeichen einer Hämolyse. Nichtverwertetes Probenmaterial wurde sofort nach den Untersuchungen eingefroren, um eventuelle ergänzende Nachbestimmungen zu einem späteren Zeitpunkt zu ermöglichen. Eine Untersuchung der Elektrolytwerte und ein kleines Blutbild wurden jeweils als Routineblutuntersuchung durch die klinische Chemie durchgeführt.

Zur Messung des kardialen Troponin T (cTnT) und des N-terminalen Pro-Brain Natriuretischen Peptid (NT-proBNP) kam ein Sandwich-Immunoassay zum Einsatz. Diese Messmethode zur quantitativen Bestimmung von Proteinmengen in einer Probe läuft in mehreren Schritten ab. Das reine Blutserum wird zunächst durch Zentrifugation der Blutprobe und Abtrennung vom Blutkuchen gewonnen. Zu einer nach Herstellerangaben definierten Menge der Serumprobe werden zwei proteinspezifische Antikörper (AK) gegeben. Einer der monoklonalen Antikörper ist mit Biotin markiert, der andere mit einem Ruthenium-Komplex. Nach Zugabe der AK binden diese an das jeweilige Epitop des Proteins und bilden einen Sandwich-Komplex. In einem nächsten Schritt werden der Probe mit Streptavidin beschichtete Makropartikel zugegeben. Diese besitzen eine starke Wechselwirkung mit dem Biotin, wodurch es zu einer Verbindung der Sandwich-Komplexe mit den Makropartikeln kommt. Anschließend werden die Makropartikel durch magnetische Wirkung an einer Elektrode fixiert und nicht gebundene Partikel können ausgewaschen werden. In einem letzten Schritt wird eine Spannung an die Messzelle angelegt, wodurch eine Chemilumineszenz induziert wird. Diese geht von den Sandwich-Komplexen aus und kann mit Hilfe eines Photomultiplier gemessen werden. Die Ergebnisse werden durch eine gerätespezifisch generierte Kalibrationskurve ermittelt. In Abbildung 2 wird eine Übersicht des Ablaufes eines Sandwich-Immunoassays gegeben.

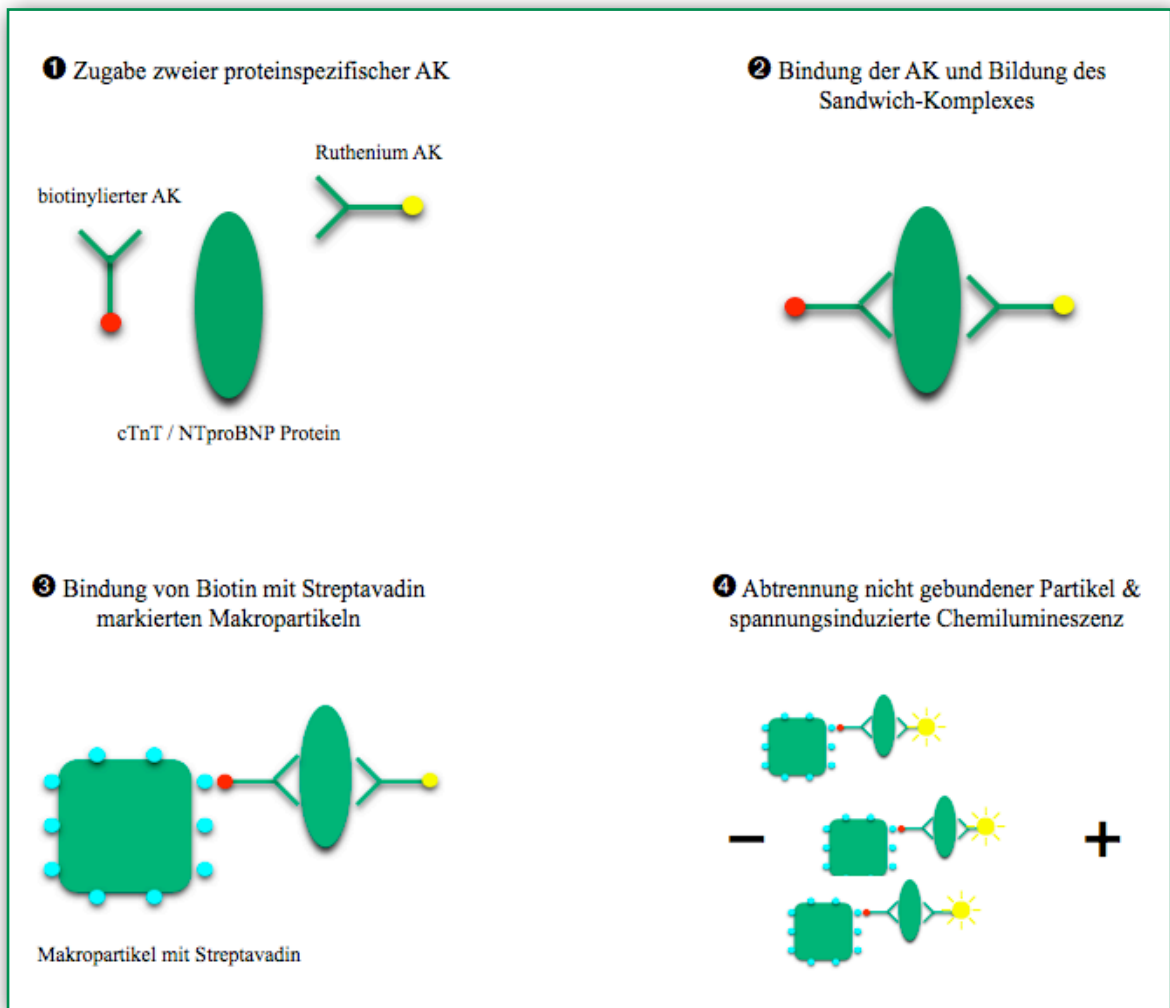


Abb. 2: Prinzipien eines Sandwich-Immunoassays

Zur Bestimmung des kardialen Troponin T kam die Roche Elecsys 1010 Plattform (Roche Diagnostics) zum Einsatz. Die Untersuchung wurde mit einem Roche Test der dritten Generation durchgeführt.

Nach einer Expertenkommission der European Society of Cardiology und dem American College of Cardiology wurde in den neusten Leitlinien als oberste Referenzbereichsgrenze das 99. Perzentil einer normalgesunden Referenzpopulation für die Troponin T-Bestimmung vorgesehen. Die Messbereiche können je nach Hersteller und Gerät variieren. Für die Roche Elecsys Plattform ist das 99. Perzentil bei 0,01 ng/ml angegeben. An dieser Entscheidungsgrenze soll gleichzeitig ein Variationskoeffizient von kleiner als 10% gewährleistet sein. Die niedrigste Troponin T Konzentration mit einer Impräzision von kleiner als 10% liegt hier bei 0,03 ng/ml. Die Leitlinien gehen davon aus, dass bei einer Überschreitung der cTnT Konzentration über die 99. Perzentile ein begründeter Verdacht

für eine Schädigung myokardialer Strukturen vorliegt (Alpert et al. 2000; Apple et al. 2003).

Das N-terminale Pro Brain Natriuretische Peptid wurde mit dem Roche Elecsys 2010 System als elektrolumineszierender Sandwich-Immunoassay gemessen. Die im Immunoassay verwendeten Antikörper sind für die Epitope des N-terminalen Teil des proBNP spezifisch.

Die Grenzwerte zur Bestimmung einer Pathologie unterscheiden sich je nach Hersteller, Alter und Geschlecht. Die in unserer Studie verwendete obere Grenze für unter 75-jährige Probanden liegt für NT-proBNP bei 125 pg/ml. Diese Grenze orientiert sich an den Richtlinien der European Society for Cardiology, die einen einheitlichen, geschlechtsunabhängigen Cut-off-Wert vorschlägt. Entsprechend dieser Richtlinien kann NT-proBNP zur Ausschlussdiagnose einer diastolischen Funktionsstörung, bei Unterschreiten des Cut-off-Wertes, herangezogen werden. Auf diese Art und Weise ist es möglich den biochemischen Marker NT-proBNP zur Evaluierung einer diastolischen Funktionsstörung, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer Herzinsuffizienz vorkommt und welche entsprechende Freisetzungsmechanismen des NT-proBNP (wie auf Seite 12 beschrieben) triggert, einzusetzen. Liegt die NT-proBNP Konzentration oberhalb dieses Grenzwertes, können kardiale Funktionsstörungen bestehen. (Lubien et al. 2002; Hall 2004).

3.2. Echokardiographie

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden mit einem handelsüblichen Echokardiographiegerät der Firma Philips (Philips iE32 System, Philips Healthcare, Netherlands) mit einem 2,5 MHz Schallkopf durchgeführt. Die aufgenommenen Daten wurden auf der internen Festplatte des Gerätes gespeichert und auf DVD-Speichermedien gesichert. Die Patienten wurden in Rückenlagerung nach Applikation eines Elektrokardiogrammes, zur Bestimmung der Systole und Diastole, untersucht. Um untersucherabhängige Veränderungen auszuschließen, wurden alle Echokardiographien von demselben Untersucher (Dr. med. Henner Hanssen) erstellt. Der Untersuchungsablauf und die Schnittebenen wurden nach den Vorschlägen der American Society of Echocardiography gewählt (Sahn et al. 1978; Henry et al. 1980).

Als erste Schnittebene wurde ein parasternaler Längsschnitt eingestellt. Neben einer Übersicht im B-Mode (Brightness-Mode) wurden zusätzlich M-Mode (Motion-Mode) Aufnahmen generiert. Hierbei konnten die linksventrikulären Dimensionen bestimmt werden. Eine Funktionsüberprüfung des Herzklappenschlusses erfolgte in der Eingangsuntersuchung mittels Farbdoppler in zwei Ebenen. Die linksventrikulären, enddiastolischen- und endsystolischen Volumina konnten ebenfalls in B-Mode Aufnahmen vermessen werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde biplanar aus den Ebenen des Zwei- und Vierkammerblicks nach der Methode von Simpson bestimmt. Die Herzgröße wurde an Hand des totalen enddiastolischen Volumens (TEDD³) berechnet und auf das Körpergewicht der Athleten angeglichen (Dickhuth et al. 1983).

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wurde die in mehreren Studien validierte Technik der Messung der diastolischen Einflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe und die der Gewebegeschwindigkeit am Mitralklappenring eingesetzt (Sohn et al. 1997; Urheim et al. 2000). Die Untersuchungen hierzu wurden im apikalen Vierkammerblick durchgeführt.

Der diastolische Einstrom des Blutes in den linken Ventrikel wurde mittels gepulsten Doppler (pulsed wave, PW) erfasst. Hierbei wurde im Vierkammerblick die frühe (E) und späte (A) Einstromwelle über der Mitralklappe gemessen. Die daraus errechnete E/A Ratio wurde zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion herangezogen.

Die Gewebegeschwindigkeit der Herzmuskulatur wurde mit Hilfe des Gewebedopplers (TD) am medialen Klappenring der Mitralklappe bestimmt. Der Gewebedoppler arbeitete

mit einer Bildfrequenz von 60 Bildern pro Minute. Als Parameter ergeben sich hierbei eine frühdiastolische E'- und spätdiastolische A'-Welle, die der diastolischen Füllung durch die transmitrale E- und A-Welle entsprechen. Die sich daraus ergebende E'/A'-Ratio ist ein Parameter zur Beurteilung der diastolischen Geweberelaxation. Die Messungen der Gewebegeschwindigkeit gelten als weniger anfällig für Schwankungen in der Volumenvorlast als die Einstromgeschwindigkeitsmessung durch die Mitralklappe. Neuere Studien haben den Parameter E/E'-Ratio zur Beurteilung diastolischer Funktionsstörungen untersucht. Dabei konnte beschrieben werden, dass dieser Quotient sensibler eine diastolische Störung erkennen kann als die E/A Ratio. Die E/E'-Ratio wurde als am meisten reproduzierbarer Index und am nützlichsten in der klinischen Praxis eingeschätzt, weswegen er auch in dieser Studie mit zur Beurteilung der diastolischen Funktion herangezogen werden sollte (Lee et al. ; Arques et al. 2007). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die sonographisch erhobenen Parameter.

In Abb. 3 sind schematisch die eingestellten Schnittebenen, die in dieser Studie echokardiographisch verwendet wurden, dargestellt.

	Messgröße	Einheit	Normalgröße
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	mm	23-40
IVS	interventrikuläres Septum	mm	6-12
HWD	Hinterwanddicke	mm	6-11
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	ml	100
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction	%	>55
E	frühe (early), passive Ventrikelfüllung	cm/s	ca. 100
A	atriale Ventrikelfüllung	cm/s	< 100
E/A			> 1
E'	frühe diastolische Elongationsgeschwindigkeit	cm/s	> 8
A'	späte diastolische Elongationsgeschwindigkeit	cm/s	
E/E'			< 10

Tabelle 3: Übersicht echokardiographischer Untersuchungsparameter

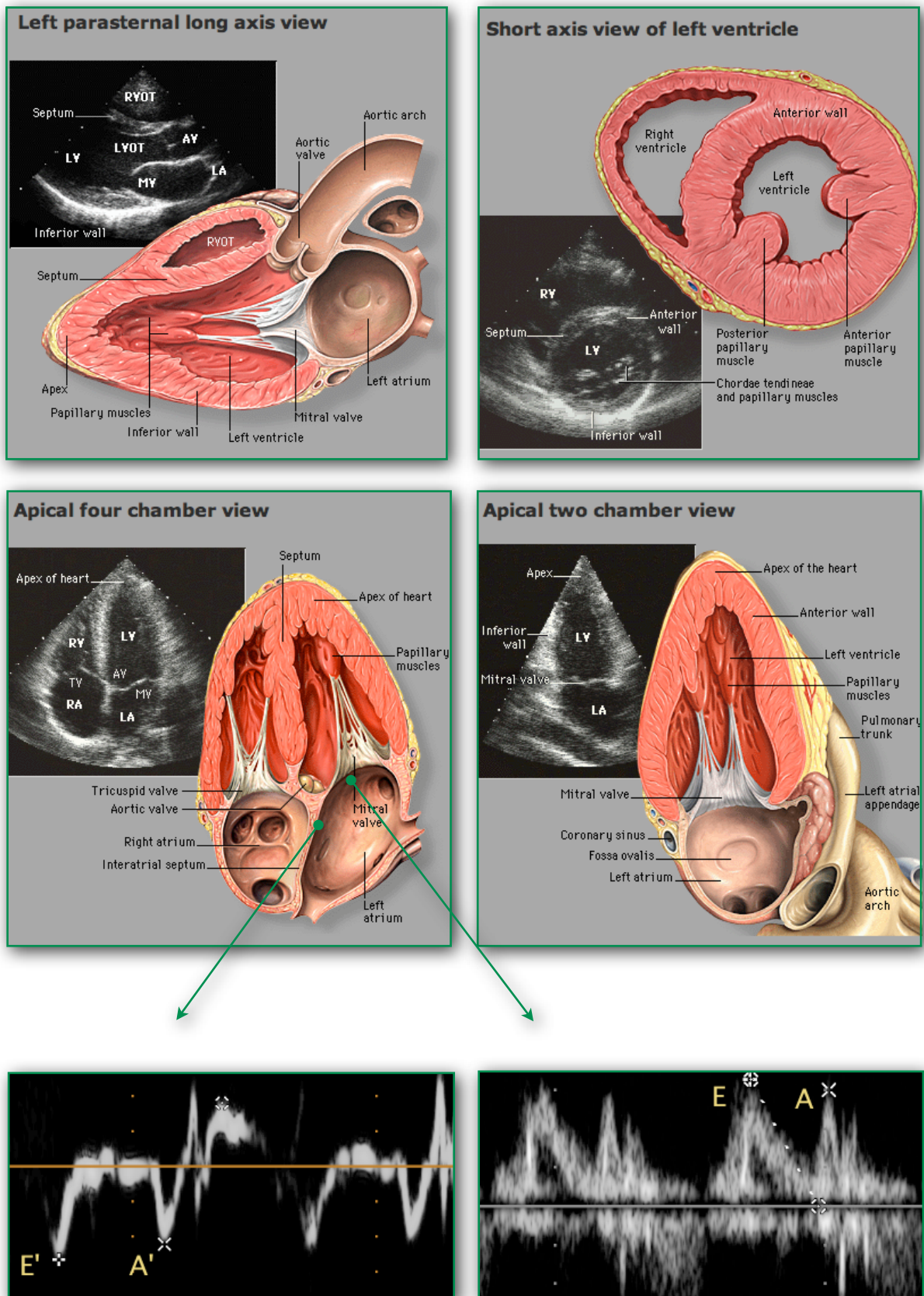


Abb. 3: Übersicht der echokardiographischen Schnittebenen
Schematische Darstellung eines parasternalen Langachsenschnittes, eines Kurzachsenschnittes, eines Vierkammerblickes und eines Zweikammerblickes. Abbildungen aus Atlas of Echocardiography; http://www.yale.edu/imaging/echo_atlas/view/index.html. Darunter eine Aufnahme des gepulsten Dopplers und des Gewebedopplers aus eigenen Aufnahmen.

3.3. Magnetresonanztomographie

Auf die Grundlagen, Anwendung und Durchführung der Magnetresonanztomographie wird im Folgenden, auf Grund der zentralen Bedeutung dieses Verfahrens für die Studie, detaillierter eingegangen.

3.3.1. Physikalische Grundlagen des MRT

Das physikalische Grundprinzip der Magnetresonanztomographie wurde bereits 1946 durch Felix Bloch und Edward Purcell beschrieben. Hierbei handelt es sich um den Effekt, dass bestimmte Elementarteilchen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen, der dazu führt, dass sie magnetisch sind. Der Atomkern des Wasserstoffatoms besteht aus nur genau einem Proton, weswegen es auch einen Eigendrehimpuls und somit ein magnetisches Moment besitzt. In normalem Zustand sind die Spinrichtungen der Wasserstoffatomkerne zufällig ausgerichtet (Abb. 4a). In der Magnetresonanztomographie werden die Atomkerne phasensynchron und resonant elektromagnetisch beeinflusst. In einem ersten Schritt wird ein starkes statisches Magnetfeld (B_0) durch einen heliumgekühlten, supraleitenden Magneten angelegt. Das führt dazu, dass sich die Atomkerne in der Richtung der Magnetfeldachse des äußeren Magnetfeldes ausrichten (Abb. 4b). Die Protonen drehen sich weiterhin um die eigene Achse. Dabei ist die Spinachse nicht genau parallel zu der Magnetfeldrichtung. Diese Drehbewegung wird als Präzessionsbewegung bezeichnet. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Lamorfrequenz genannt und ist von der Feldstärke des statischen äußeren Magnetfeldes abhängig ($f = B_0 \times 42,5 \text{ MHz/T}$). Die nun einheitlich ausgerichteten Spins der Wasserstoffatome können durch ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld (HF) in Form einer elektromagnetischen Welle aus dem ursprünglichen statischen Magnetfeld verkippt werden (Abb. 4c). Diese elektromagnetische Welle muss die gleiche Frequenz wie die Lamorfrequenz der Protonen besitzen, um die Spins auszulenken. Ansonsten kommt es zu keiner Resonanz der Protonen. Die nun aus der Magnetfeldachse ausgelenkten Spins erzeugen ebenfalls eine elektromagnetische Wechselwirkung mit ihrem Umfeld, die in der Empfangsspule gemessen werden kann. Nachdem man das hochfrequente Wechselfeld wieder abgeschaltet hat, orientieren sich die Spinrichtungen der Wasserstoffatome wieder zurück in Richtung der statischen Magnetfeldlinien. Dabei kommt es zur Wiederherstellung der Longitudinalmagnetisierung (T1-Zeit) und zum Zerfall der Transversalmagnetisierung (T2-Zeit). Diese Relaxationszeiten sind abhängig von der molekularen Zusammensetzung des

umliegenden Gewebes, in dem sich das Wasserstoffatom befindet. Die der Gewebeumgebung charakteristischen Relaxationszeiten können in der Empfangsspule gemessen werden. Diese werden wiederum bei der Verrechnung der Bilder in unterschiedlichen Helligkeiten dargestellt. Zusätzlich wird neben dem statischen Magnetfeld (B_0) noch ein Gradientenfeld hinzugeschaltet, um verschiedene Larmorfrequenzen in unterschiedlichen Schichten zu erzeugen. Auf diese Art und Weise kann mit einer bestimmten eingestrahlten Frequenz (HF) genau diejenige Schicht selektiert werden, deren Protonen dieselbe Larmorfrequenz besitzen (Schichtselektionsgradient; Abb 4d). Um bei der Rückrechnung der Daten eine genaue dreidimensionale Bestimmung der Protonen zu erlangen, müssen noch zwei weitere Gradienten dazu geschaltet werden (Lesegradient, Phasenkodiergradient). Die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen wird als Repititionszeit (TR) bezeichnet. Die Echozeit (TE) beschreibt das Zeitintervall zwischen Anregung der Protonen und Messung der Magnetisierung. Diese zwei Parameter können ebenfalls computergestützt in verschiedenen Sequenzeinstellungen beeinflusst werden. Dies trägt zu einer weiteren Kontrasterhöhung im Gewebe bei. Je nach Sequenzeinstellung (T1-gewichtet, T2-gewichtet, Protonengewichtet) weist jedes Gewebe eine charakteristische Signalintensität auf. So erscheint Liquor zum Beispiel im T1-gewichteten Bild dunkel (hypointens) und im T2-gewichteten Bild hell (hyperintens). Als Ergebnis einer kernspintomographischen Untersuchung liegen somit Schnittbilder mit gewebecharakteristischen Kontrastintensitäten vor (Moore et al. 2000; Lederman 2005).

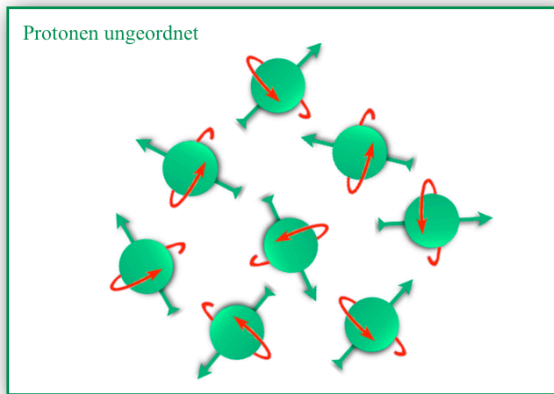


Abb. 4a) Ausgangszustand der Protonen

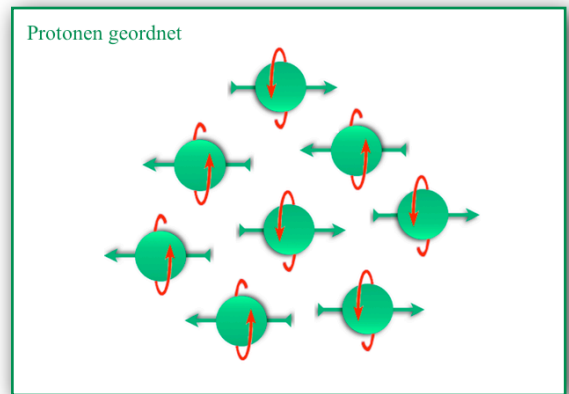


Abb. 4b) Protonen ausgerichtet

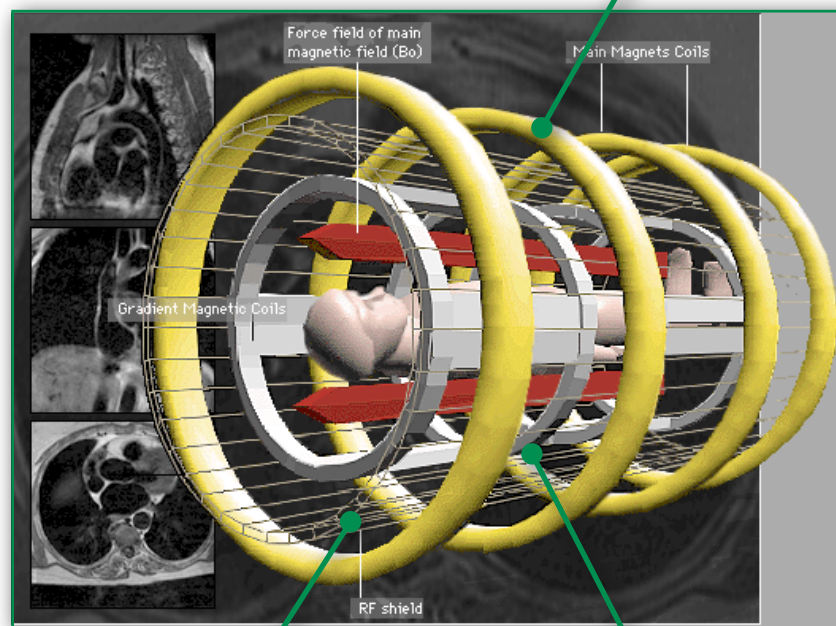


Abb. 5 Schematischer Aufbau eines Magnetresonanztomographen
Abbildung aus http://www.yale.edu/imaging/techniques/mri_diagram/index.html

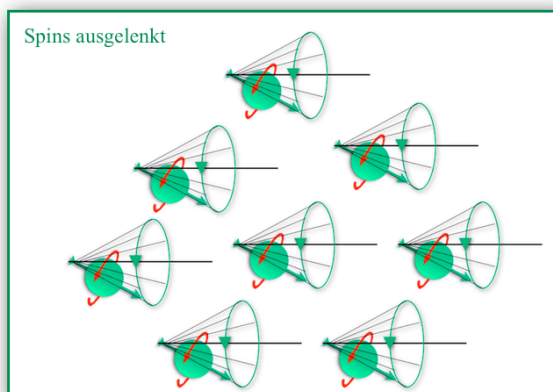


Abb. 4c) Spinausgelenkte Protonen

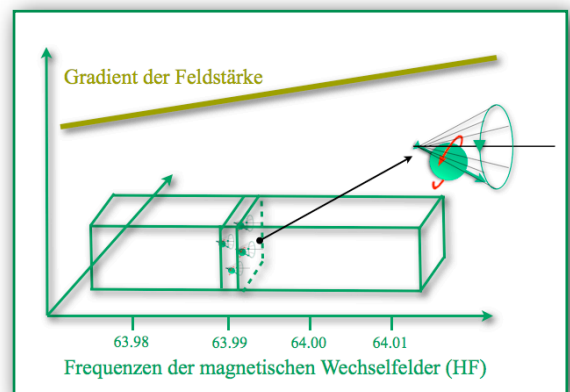


Abb. 4d) Gradienteneinfluss der Feldstärke

3.3.2. Grundlagen unterschiedlicher MRT-Methoden

3.3.2.1. Prinzipien der kontrastmittelunterstützten MRT

Die kontrastmittelunterstützte MRT-Untersuchung beschreibt eine MRT-Untersuchungsmethode nach der Gabe eines Kontrastmittels. Durch die intravenöse Gabe des Kontrastmittels soll eine Gewebsänderung (Nekrose, Narbe, Ödem) dargestellt werden. Das Late Enhancement oder auch Delayed Enhancement ist eine Sonderform der kontrastmittelunterstützten MRT-Untersuchung. Das Besondere ist hierbei die lange Anflutungszeit des Kontrastmittels. Während die Aufnahme der Bildsequenzen bei der herkömmlichen Kontrastmitteluntersuchung zeitnah nach der Kontrastmittelgabe erfolgt, wird bei der Late Enhancement Untersuchung, wie der Name Delayed Enhancement schon beschreibt, länger gewartet. Die spätere Bildaufnahme gibt dem Kontrastmittel die Möglichkeit im Myokard komplett anzufutern. Die Eigenschaft auch subtile Strukturveränderungen darstellen zu können, gibt dem Late Enhancement eine Überlegenheit gegenüber alternativer Untersuchungstechniken des Myokards, wie der Echokardiographie oder nuklearmedizinischer Untersuchungen. Die Grundlage dieser Technik ist ein Gadolinium-basiertes, extrazelluläres Kontrastmittel. Gadolinium ist ein durch seine sieben ungepaarten Elektronen, paramagnetisch wirkendes Metallion. Freivorliegendes Gadolinium ist primär toxisch, weswegen es an ein Chelat gebunden werden muss. Der Gadolinium Chelatkomplex reichert sich normalerweise im Extrazellulärraum an und kann die intakte Zellmembran nicht durchdringen. Das Kontrastmittel wird intravenös verabreicht. Ein Teil des Kontrastmittels verteilt sich in dem interstitiellen Raum. Der größte, intravasal verbleibende Anteil wird innerhalb einiger Minuten nach der Injektion wieder renal eliminiert. Im veränderten Myokard kommt es jedoch zur verstärkten Aufnahme des Kontrastmittels. Das kann zum einem an einer Vergrößerung des interstitiellen Raumes, was zu einer lokal höheren Kontrastmittelkonzentration führt, liegen (z.B. bei einem Ödem). Andererseits kann es nach einer Membranschädigung zur Penetration des Kontrastmittels in die Zelle kommen (z.B. bei Zellnekrose). Jede Schädigung der Myokardzelle bewirkt auf diese Art und Weise eine Kontrastmittelanreicherung, wobei nicht zwischen einer ischämisch oder einer entzündlich bedingten Zellschädigung unterschieden werden kann. Um eine solche Unterscheidung des Ursprunges der Gadolinumanreicherung machen zu können, müssen weitere klinische Symptome wie zum Beispiel Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein und

Temperaturerhöhung, mit betrachtet werden. Ein weiterer Faktor, der im geschädigten Myokard die Kontrastmittelkonzentration steigen lässt, ist die veränderte Perfusion. Narbengewebe sind schlechter durchblutet, wobei es zwar zu einer langsameren Anflutung des Kontrastmittels kommt, es aber auch langsamer abflutet, wodurch ein deutlicher Late Enhancement Effekt entsteht. Der Gadolinium Komplex führt zu einer Verkürzung der T1-Zeit. Auf diese Art und Weise kommt es zu einer Signalverstärkung der Kontrastmittel angereicherten Strukturen in einer T1-gewichteten Sequenz.

Um eine optimale Kontrastauflösung zwischen normalen Myokard, dem Ventrikelraum und eventuellen myokardialen Pathologien zu erreichen, wird eine spezielle MRT Sequenz verwendet. Hierbei handelt es sich um eine EKG-getriggerte, segmentierte Inversion-Recovery-Turbo-Gradientenecho-Sequenz. Diese Technik hat die Besonderheit der Kontrastverstärkung zwischen normalen und pathologischen Myokard durch die Verwendung eines Inversionspulses. Durch das im Gewebe befindliche Kontrastmittel kommt es wie oben beschrieben zu einer Verkürzung der T1-Zeit und somit, nach dem 180°-Inversionspuls, zu einer schnelleren Relaxierung der Längsmagnetisierung. Die Relaxationskurven des gesunden und pathologischen Gewebes sind allerdings zu Beginn und am Ende des Relaxationsprozesses relativ gleich. Somit ist der größte Unterschied und auch der größte Gewebekontrast am Nulldurchlauf der x-Achse des normalen Myokards gegeben (Abb.6). Genau zu diesem Zeitpunkt weist das normale Myokard dann auch keine Längsmagnetisierung mehr auf und das T1-Signal ist somit gleich Null. Das gesunde Myokard wird hypointens dargestellt. Die Zeit zwischen dem 180°-Inversionspuls und dem Durchlaufen der X-Achse wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet. Diese ist sowohl von der Dosis des Kontrastmittels als auch vom Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe abhängig und muss somit individuell bestimmt werden. Eine gut eingestellte Inversionszeit bestimmt den optimalen Zeitpunkt der Akquisition der Bilddaten nach dem Inversionspuls und ist für eine einwandfreie Bildqualität grundlegend. Eine Möglichkeit die optimale Inversionszeit zu bestimmen, ist die Serienbildaufnahme mittels Look-Locker-Sequenz. Dieses Verfahren liefert eine Bilderserie, wobei jedes eine andere Inversionszeit aufweist. Dabei wird das Bild mit dem besten Kontrastverhältnis ausgewählt und die Inversionszeit für nachfolgende Messungen übernommen (Kim et al. 1996; Hunold et al. 2005; Thelen 2007).

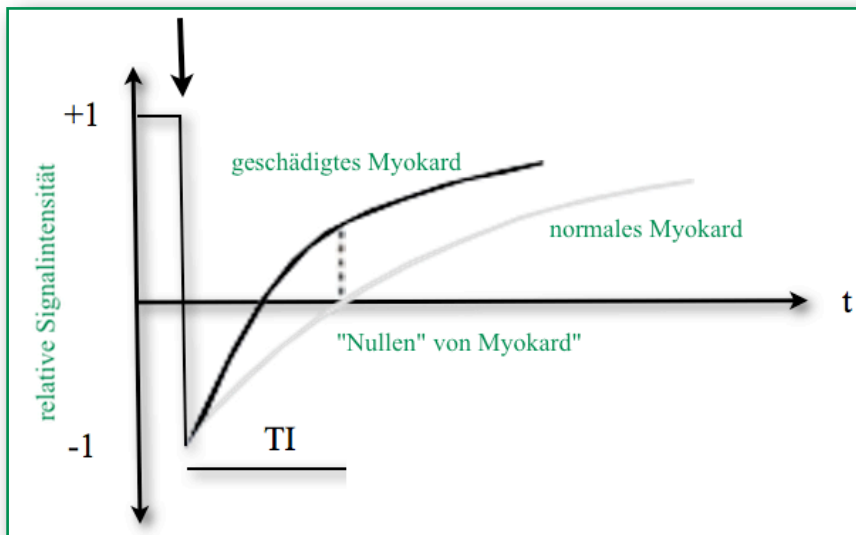


Abb. 6 Prinzip der Inversionszeit; *modifiziert nach Thelen 2007, Seite 122*

3.3.2.2. Prinzipien des Tagging

Die Aufnahmemethode des Tagging wurde 1988 von Elias Zerhouni eingeführt und dient dazu, lokale Myokardbewegungen zu visualisieren und objektiv zu beurteilen (Zerhouni et al. 1988). Um die myokardiale Kontraktilität darzustellen, wird repräsentativ die Deformation des Gewebes gemessen. Die technische Sequenz, die das möglich macht, ist ein SPAMM (Spatial-Modulation-of-Magnetization) Verfahren. Hierbei werden RF-Pulse mit unterschiedlichen Flipwinkeln in kurzen Zeitabstand hintereinander eingestrahlt. Dabei kommt es zur Überlagerung der Signale. Das Gewebe, das in dem Bereich der Signallinien liegt, ist nun "gesättigt" und das Signal wird dort ausgelöscht. Die Protonen geben in diesem Bereich kein Signal mehr ab und erscheinen in den folgenden MR-Untersuchungsschritten als hypointense (schwarze) Fläche. Diese Interferenz führt somit zur Entstehung dünner Sättigungsbalken, die orthogonal zur Bildebene stehen. Durch das Übereinanderlegen zweier Sättigungsmuster entsteht ein auf die Bildebene projiziertes Gittermuster (Abb. 7).

Das Muster wird EKG-getriggert in der Enddiastole projiziert und kann dann während des systolischen Kontraktionsablaufes verfolgt werden. Mit einer Cine-Sequenz Aufnahme kann anschließend die Kontraktion des linken Ventrikels über die passive Verformung der Gitterlinien verfolgt werden. Die sog. Tag-Markierungen stellen also einen nichtinvasiven myokardialen Marker dar. Dabei handelt es sich aber um ein temporäres Phänomen. Kurz nach der Einstrahlung der RF-Sequenzen, die zur Signalauslöschung dienen, beginnen die

Protonen wieder in ihr Ausgangsniveau zurückzukehren und es kommt somit zu dem Zerfall des Tag-Musters gegen Ende des Herzzyklus. Die neuen CSPAMM Sequenzen ermöglichen allerdings einen Erhalt des Tagging-Musters über die gesamte Systole hinweg bis in die späte Diastole hinein. Während die radiäre Herzwandbewegung auch in anderen Untersuchungstechniken wie der Echokardiographie und der Computertomographie möglich ist, ist die Beurteilung der Rotationskomponente des Herzens als nichtinvasive Untersuchungsmethode der Tagginguntersuchung vorbehalten. Das Tagging stellt somit eine verlässliche Methode zur objektiven Beurteilung der globalen und lokalen Herzwandbewegung dar (Stuber et al. 1998; Johnson et al. 2004; Bogaert 2005; Paetsch et al. 2005; Thelen 2007).

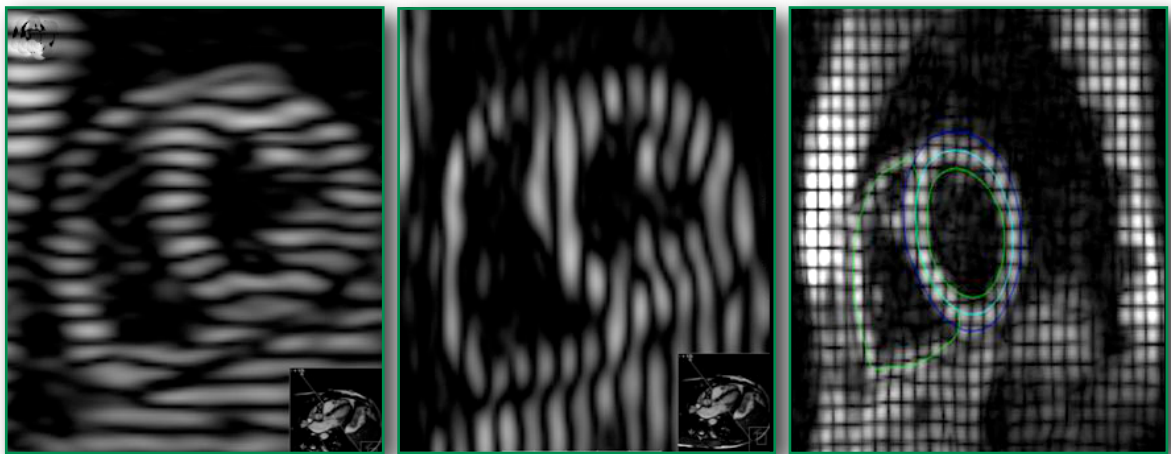


Abb. 7 Entstehung der Taggingaufnahmen

3.3.3. Studienprotokoll der MRT Untersuchung

Alle Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla Ganzkörper MR Scanner der Firma Philips (ACS NT, Philips Medical Systems, Netherlands) durchgeführt. Als Signalempfänger wurde eine aus fünf Grundeinheiten bestehende Herzspule verwendet und auf Herzhöhe angebracht (Abb. 8). Alle Probanden wurden in Rückenlage unter Vektor-EKG-Kontrolle mit vier Elektroden untersucht. Alle Aufnahmen fanden mit Atemanhaltetechnik statt. Hierbei wurde die Bildaquisition in Expiration durchgeführt, um eine bessere Reproduzierbarkeit der Positionierung des Körperbereichs zu erhalten. Die Atmung der Patienten konnte mit Hilfe eines Atemkissens am Bildschirm verfolgt werden. Als Lärmschutz dienten Kopfhörer. Diese konnten gleichzeitig als Kommunikationsmöglichkeit zwischen dem Probanden und den Untersucher verwendet werden. Jeder Proband bekam des Weiteren eine Notklingel zur Sicherheit. Eine Untersuchung dauerte im Schnitt, je nach Herzfrequenz, ca. 35 Minuten.



Abb. 8: Philips ACS 1,5T Scanner, Herzspule und deren Anwendung
Abbildungen aus <http://healthcare.philips.com>

3.3.3.1. Positionierungsaufnahmen

Für die spätere Planung der Tagging und Late Enhancement Aufnahmen wurden in einem ersten Schritt Übersichtsaufnahmen angefertigt. Hierzu wurde eine SSFP (Steady State Free Precession) Aufnahmesequenz verwendet. Eine besondere Eigenschaft dieser Methode ist die Ausbildung eines komplexen Steady State der signalerzeugenden Magnetisierung. Die Sequenz ist durch extrem kurze Repetitions- und Echotzeiten charakterisiert. Als Ergebnis kommt es zu einem besseren Kontrast zwischen dem Myokard und dem Blut (Thiele et al. 2001; Pohost et al. 2003).

Um die Positionierungsaufnahmen zu erstellen und somit eine Übersichtsmessung zur Beurteilung der Herzorientierung zu erhalten, wurde mit einem geringauflösenden Übersichtsscan mit Single Shot SSFP-Sequenz begonnen. Man erhält an der Körperachse orientierte axiale, sagittale und koronare Übersichtsaufnahmen. In der hierbei vorliegenden axialen Aufnahme wird eine Schnittführung der orthogonalen Schicht parallel zum Septum, orientierend an der Herzspitze und der Mitte der Mitralklappe, geplant (Abb. 9a). Dadurch entsteht ein sagittal orientierter Zweikammerblick des linken Ventrikels. Zu dieser Aufnahme, welche den linken Ventrikel in seiner maximalen Längsausdehnung erfasst, wird im nächsten Schritt eine weitere orthogonale Ebene geplant. Die Schnittführung orientiert sich hierbei am Herzapex und der Mitte der Mitralklappenebene (Abb. 9b). Als Ergebnis erhält man einen angenäherten Vierkammerblick. In diesem axialen Schnitt werden, durch senkrecht zum Septum stehende Ebenen, die Kurzachsenschnitte geplant (Abb. 9c). Die Kurzachsenschnitte werden am Apex, Midventrikulär und an der Herbasis aufgenommen. Die apikale Ebene wurde als am distalsten gelegene Schicht definiert, bei der das Lumen systolisch gerade noch offen ist. Die Schicht des basalen Abschnitts wurde möglichst basisnah gewählt. Diastolisch sollten jedoch keine Anteile der Mitralklappe die Ebene schneiden. Für den mittleren Kurzachsenschnitt wurde eine Ebene gewählt, die den gleichen Abstand zwischen der Ebene der Apex- und der Basisschicht besitzt. Abbildung 9d zeigt das Ergebnis eines midventrikulären Kurzachsenschnittes. Die Ebenendefinition der Kurzachsenschnitte wurden für die folgenden Taggingaufnahmen beibehalten. (Abb. 9e: von links nach rechts: Kurzachse Basis, Kurzachse Midventrikulär, Kurzachse Apex).



Abb. 9a) Planung Zweikammerblickes



Abb. 9b) Planung Vierkammerblick

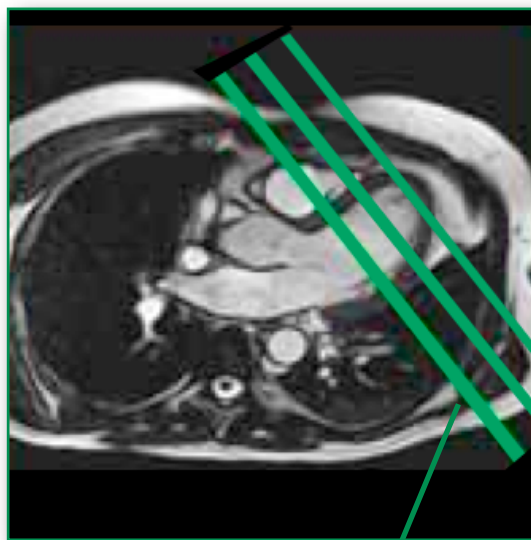


Abb. 9 c) Planung Kurzachsenschnitte

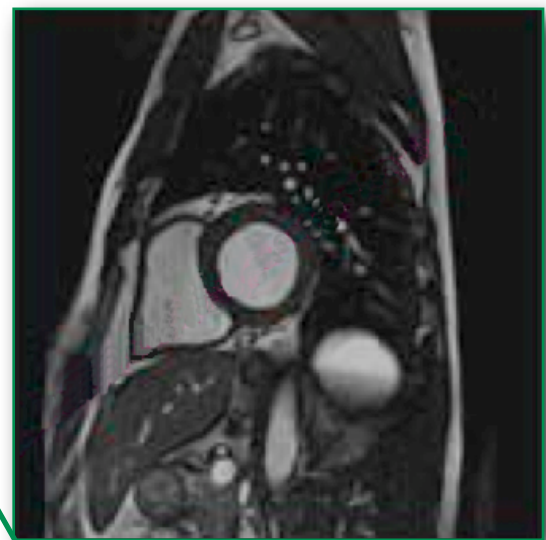


Abb. 9 d) Kurzachsenschnitt

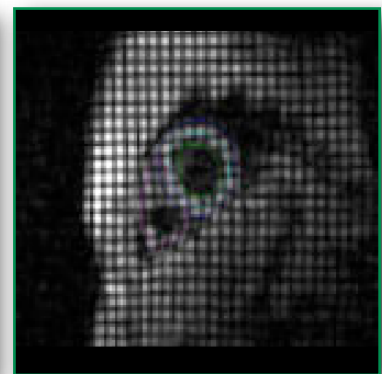
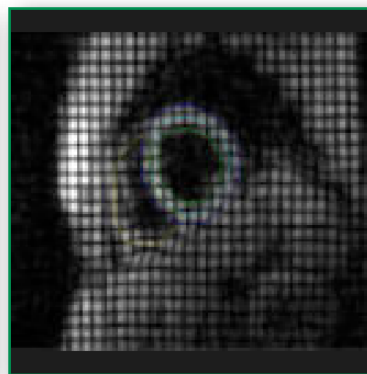
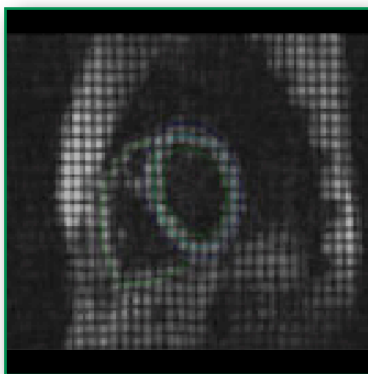


Abb. 9e) Kurze Achsen, Basis, Midventrikulär, Apex

3.3.3.2. Late Enhancement Aufnahmen

Für die Kontrastmitteluntersuchung des Late Enhancement wurde den Probanden ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (Magnevist = Gd-DTPA = Gadopentetatsäure, Schering Berlin) mit einer Konzentration von 0,2 mmol/kg Körpergewicht intravenös injiziert. Um das Kontrastmittel anfluten zu lassen, wurde, wie auf Seite 30 beschrieben, ein Zeitfenster von 10 min zwischen Injektion und den Aufnahmen gewählt. Um das gesamte Herz lückenlos erfassen zu können, wurden die Ebenen des Zwei-, des Vierkammerblicks und der kurzen Achsen aufgenommen (Abb. 10). Als Sequenz wurde eine T1-Inversions Recovery Sequenz verwendet. Die 3D FFE (Fast Field Echo) Aufnahme hatte einen Flipwinkel von 15° und einer NSA von 1. Die Echozeit betrug 3.3ms, die Recoveryzeit 5.4ms. Der EPI Faktor war 11. Die rekonstruierte Schichtdicke betrug 5mm mit einer räumlichen Auflösung von $1.2 \times 1.2 \text{mm}^2$. Die Image Acquisition Time dauerte 284ms. Die Inversionszeit für die Inversion Recovery Aufnahme wurde für jeden Probanden individuell, mittels einer T1 Scout Look-Locker Sequenz in der midventrikulären, kurzen Achse, bestimmt (2D FFE, Epifaktor 9, Flipwinkel 15° , NSA 1, Schichtdicke 10mm). Die Inversionszeit wurde für jede Achsenmehrschichtaufnahme manuell eingestellt und betrug zwischen 225-300ms.



Abb 10: Ebenen der Late Enhancement Aufnahmen (Zweikammerblick, Vierkammerblick, kurze Achse)

3.3.3.3. Tagging Aufnahmen

Bei der Erstellung der Tagging Aufnahmen wurde eine slice following (sf) CSPAMM (Complementary Spatial Modulation of Magnetisation) Sequenz verwendet. Dabei werden mehrere Schichten parallel aufgenommen (Segmented k-space, multishot FFE-EPI Sequence). Es wurde ein Epifaktor von 11, ein Flipwinkel von 30° und eine NSA von 2 gewählt. Die Schnitte beruhen auf den Kurzsachsenschnitten in den drei vorher geplanten Ebenen (apikal, midventrikulär, basal). Die Schichtdicke der Aufnahmen betrug 8mm. Die Bilder wurden über 20 Herzphasen mit einem Phasenintervall von 30ms in Expiration aufgenommen.

Einstellungen MRT	Late Enhancement	Tagging
Sequenz	T1 Inversion Recovery (3D FFE)	sfCSPAMM (multishot FFE EPI)
Epifaktor	11	11
Flipwinkel	15°	30°
NSA	1	2
Schichtdicke	5mm	8mm
Echozeit	3,3ms	
Recoveryzeit	5,4ms	

Tabelle 4 Übersicht der verwendeten MR Sequenzen

3.3.4. Bildanalyse

3.3.4.1. Late Enhancement

Alle Aufnahmen des Late Enhancement wurden auf einer PACS Station mit entsprechenden Befundmonitor (ME 203L, Totoku, Japan: Auflösung: 2500 Megapixel) bewertet. Hierbei wurden die Bilder von der kurzen Achse sowie des Zwei- und Vierkammerblicks beurteilt. Die Auswertung erfolgte visuell und die Kontrastmittelanreicherung des rechten und linken Ventrikels wurde gegebenenfalls in diffus, fokal, transmural oder subendokardial, nach dem 17 Segmentmodell der American Heart Association eingeteilt (Cerqueira et al. 2002). Eine Kontrastmittelanreicherung wurde als vorhanden definiert, wenn sie mindestens in zwei orthogonal zueinander stehenden Ebenen zu erkennen war. Alle Aufnahmen wurden, unabhängig voneinander, von zwei erfahrenen Radiologen beurteilt (Dr. med. A. Keithahn, PD Dr. med. Ambros Beer).

3.3.4.2. Tagging

Die Analyse der in drei Ebenen aufgenommenen Taggingsequenzen wurde mit Hilfe der halbautomatischen Software Tag Track (Version 1.7.5., Gyro Tools Ltd., Winterthur, Switzerland) und GTVolume (Version 1.3.14 Gyro Tools Ltd., Winterthur, Switzerland) durchgeführt.

Pro Sequenz, Ebene und Herzzyklus standen dem Programm 20 Schnittbilder, die in einem Abstand von 30ms aufgenommen wurden, zur Verfügung. Die Aufnahme, mit dem geringsten Herzlumen wurde als Enddiastole definiert. In dem nächsten Arbeitsschritt wurden die endo- und epikardialen Herzgrenzen manuell markiert. Das Programm errechnet daraus eine exakt midmyokardial gelegene Markierung, die auf alle weiteren Aufnahmen dieser Ebene extrapoliert wurde. Das Ausgabeprogramm liefert die Parameter des Circumferential Strain, des Radial Shortening und der Rotation. Der Longitudinal Strain, die Torsion, die Torsionsgeschwindigkeit und die Rückrotationsgeschwindigkeit wurden manuell, wie in der Literatur beschrieben, berechnet (Rademakers et al. 1992; Stuber et al. 1998; Stuber et al. 1999; Moore et al. 2000; Gotte et al. 2001; Paetsch et al. 2005; Gotte et al. 2006; Epstein 2007). Eine genaue Beschreibung der Parameter und deren Erhebung wird im folgenden Absatz gegeben.

Für die Bestimmung der regionalen myokardialen Funktion wird die Verformung des Herzens in drei Ebenen betrachtet. Um die drei orthogonal aufeinanderstehenden Bewegungsrichtungen der Herzdeformation erfassen zu können, werden die drei Parameter der zirkumferenten, radialen und longitudinalen Verkürzung erfasst. Abbildung 11a gibt eine Übersicht über die drei Deformationsrichtungen (Strains).

Circumferential Strain (CS):

Der Circumferential Strain gibt die prozentuale Verkürzung des Herzumfangs in der koronaren Schnittebene der kurzen Achsen wieder. Er zeigt die systolische Umfangsreduktion des linken Ventrikels im Verhältnis zur diastolischen Ausgangsgröße an. Das Softwareprogramm ermittelt diesen Parameter mit der Methode nach Lagrangian. Pro Herzzyklus wurden 20 Bildaufnahmen verarbeitet und die gewonnenen Werte gegen eine Zeitachse aufgetragen. Mit Hilfe des entstandenen Graphen können des Weiteren die Wandbewegungen beurteilt werden. Ein regelmäßiger Kurvenverlauf weist hierbei auf eine gleichmäßige Wandbewegung hin (Abb. 12). Die Umfangsreduktion ist diastolisch als null Prozent definiert und erreicht in der Systole ihr prozentuales Maximum. Einheit: Prozent [%].

Radial Shortening (RS):

Mit dem Radial Shortening wird die relative Streckenreduktion eines beliebigen Punktes des Midmyokardiums, die er während der Herzkontraktion gegenüber dem Schwerkraftmittelpunkt des linken Ventrikels zurücklegt, beschrieben. Auch hierbei wird zur Berechnung die Lagrange Regel der Festkörpermechanik angewandt. Der Schwerkraftmittelpunkt wird von der semiautomatischen Software ermittelt und ihm werden 72 midmyokardiale Fixpunkte zur RS Berechnung gegenübergestellt. Die berechnete Streckenreduktion wird in Prozent angegeben. Den weitesten Abstand vom Schwerkraftmittelpunkt hat der midmyokardiale Vergleichspunkt in der Diastole. Er ist als 100 Prozent definiert. Während der systolischen Herzaktivität nähert sich der Punkt dem Schwerkraftmittelpunkt an und es kommt zur prozentualen Radiusverkürzung. Einheit: Prozent [%].

Longitudinal Strain (LS)

Der Longitudinal Strain beschreibt die relative Verkürzung des Herzens in der langen Achse. Hierbei besitzt das Herz diastolisch seine maximale Ausdehnung, welche als hundert Prozent definiert wurde. Die systolische, relative Verkürzung wurde in der langen

Achse entlang des Septums von der Herzbasis zur Herzspitze gemessen und als relative Verkürzung in Prozent angegeben. Einheit Prozent [%]

Rotation:

Die Rotation beschreibt die rotatorische Bewegung eines auf der midmyokardialen Herzlinie gelegenen Punktes um den Schwerkraftmittelpunkt des linken Ventrikels. Es werden 72 Referenzpunkte herangezogen. Die rotatorische Bewegung kann als eine Winkelbewegung beschrieben werden und wird mit der Einheit Grad angegeben. Bei diastolisch, relaxierten Herzen wird von einem Winkel von null Grad ausgegangen. Der vom midmyokardialen Punkt zurückgelegte Weg erreicht systolisch sein Maximum. Einheit: Grad [°]

Torsion:

Die gerade beschriebene Winkelbewegung eines midmyokardialen Punktes um den Schwerkraftmittelpunkt verhält sich in der Horizontalebene an der Herzspitze und an der Herzbasis gegenläufig zueinander. Von kaudal aus gesehen rotiert die Herzspitze entgegen dem Uhrzeigersinn, wohingegen die Herzbasis rechtsdrehend erscheint (Abb. 11b und c). Die Winkelbewegung entgegen dem Uhrzeigersinn wird als positiv, die im Uhrzeigersinn als negativ definiert. Die Torsion ist die Differenz aus der durchschnittlichen apikalen und basalen Herzrotation. Sie spiegelt die ganzheitliche Bewegung des Herzens um den Schwerkraftmittelpunkt des linken Ventrikels wider und erfasst somit die Bewegung über die gesamte Länge des Herzens. Diastolisch ist die Torsion null Grad und erreicht in der Systole ihr Maximum. Einheit: Grad [°]

Torsionsgeschwindigkeit:

Die Torsionsänderung wurde pro Herzzyklus alle 30ms mit insgesamt 20 Aufnahmen beobachtet. Dadurch wurden 20 Torsionswinkel pro Herzzyklus gemessen. Die Torsionsgeschwindigkeit wird als erste Ableitung der Winkeländerung nach der Zeit berechnet. Die Einheit Grad/Sekunde [°/sec]

Rückrotationsgeschwindigkeit:

Während der isovolumentrischen Relaxation in der Diastole kommt es zu einer Rückrotation des Myokards. Diese kann durch die maximale Rückrotationsgeschwindigkeit (Diastolic untwist) in der Diastole beschrieben werden. Die Rückrotationsgeschwindigkeit wird durch die erste Ableitung der Rotationsänderung am Apex nach der Zeit berechnet. Einheit: Grad/Sekunde [°/sec].

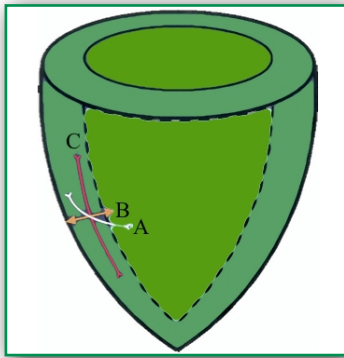


Abb. 11a

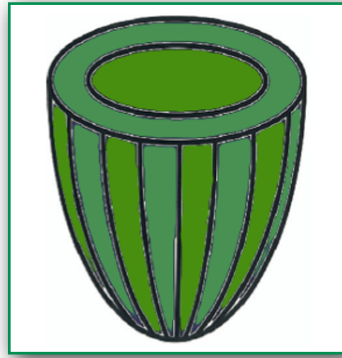


Abb. 11b

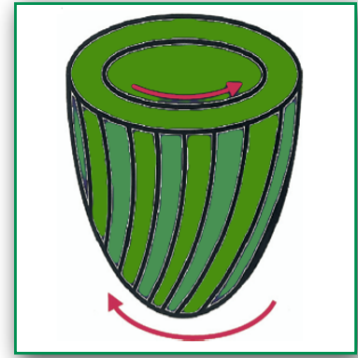


Abb. 11c

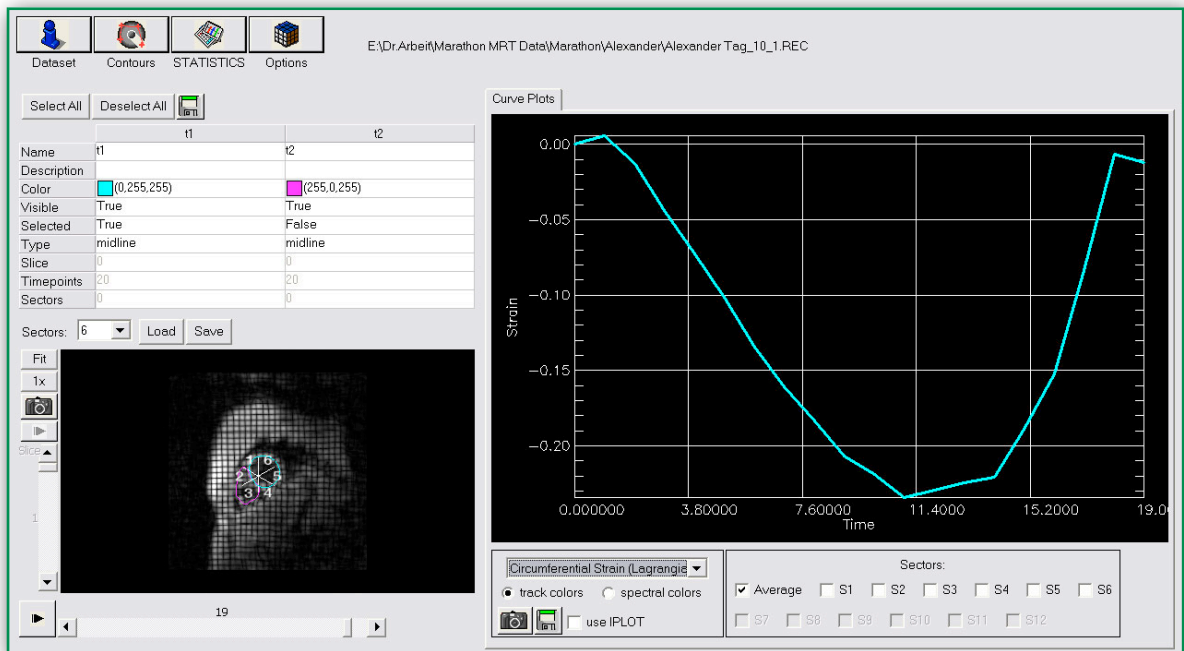


Abb.11a: Übersicht der Strains: A=Circumferential Strain; B=Radial Shortening; C=Longitudinal Strain; *modifiziert* (Gotte et al. 2006)

Abb. 11b und c: Ventrikuläre Torsion, *modifiziert* (Gotte et al. 2006)

Abb. 12: Screenshot des Softwareprogramm Tag Track, Auswertung des Circumferential Strain

4. STATISTIK

Die statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (Ismaninger Straße 22, 81675 München) erstellt.

Die Datenanalyse wurde unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, ILL, USA) durchgeführt. Die deskriptive Statistik und die Verteilung der Daten wird entweder durch das arithmetische Mittel und die Standardabweichung oder den Median und den Interquartilabstand (IQR; 25te bis 75te Perzentile) dargestellt.

Zum Vergleich von Messwerten derselben Person zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde zunächst die Verteilung der Daten analysiert. Die Normalverteilung wurde entweder mittels deskriptiver Methoden (Skewness, Outlier, Distribution Plot) oder induktiver Statistik (Shapiro Wilk test) bestimmt. Normalverteilte Daten wurden mit einem gepaarten Student t-test verglichen. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Wilcoxon Test herangezogen. Zum Vergleich der Mittelwerte von mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde die ANOVA (Analysis of Variance) verwendet.

Um mehrfach pro Proband gemessene Parameter (Taggingparameter) individuell vergleichen zu können, wurde ein Generalized Estimation Equation (GEE) Model berechnet, um den Einfluss der Herzfrequenz auf die myokardialen Bewegungsparameter herauszurechnen.

Die Analysen wurden bei einem p-Wert unter 0,05 als signifikant bezeichnet.

5. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

5.1. Basisparameter

Das Studienkollektiv bestand aus 30 männlichen Probanden, von denen 28 Läufer den Marathon absolvierten. Das Durchschnittsalter lag bei 41 ± 5 Jahren. Die Grundcharakteristika des Kollektives sind in Tabelle 5 dargestellt.

Anzahl der Probanden	Marathonabsolventen	Alter [Jahre]	BMI [kg/m^2]	Bauchumfang [cm]	Herzfrequenz [bpm]	Systolischer RR [mmHg]	Diastolischer RR [mmHg]
30	28	41 ± 5	25 ± 3	90 ± 11	57 ± 7	132 ± 13	86 ± 8

Tabelle 5: Charakteristika des Studienkollektives

Für den bilddiagnostischen Teil der Münchener Marathonstudie im Jahr 2007 traten 30 Probanden Anfang August die zehnwöchige Trainingsphase an. Während des Trainings schieden von den 30 Probanden zwei auf Grund von Atemwegsinfektionen oder muskuloskeletalen Problemen aus. Den Marathonlauf absolvierten somit 28 Läufer (41 ± 5 Jahre, im Alter von 30-60 Jahren) erfolgreich. Der durchschnittliche Body Mass Index lag bei $25\pm 3 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Minimum: $21 \text{ kg}/\text{m}^2$; Maximum: $36 \text{ kg}/\text{m}^2$). Der Bauchumfang lag im Bereich von 73-124 cm mit einem Mittelwert von 90 ± 11 cm. Während der intensiven zehnwöchigen Marathonvorbereitung lag der durchschnittliche Trainingsumfang bei 43 ± 17 (Minimum: 12; Maximum: 78) km/Woche. Die mittlere Marathonzeit lag bei 245 ± 55 (Minimum: 176; Maximum: 455) Minuten.

Bei der Untersuchung vor und nach dem Marathon konnten folgende Veränderungen festgestellt werden:

Die Läufer starteten vor dem Marathon mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 57 ± 7 (Minimum: 43; Maximum: 72) Schlägen pro Minute. Nach dem Marathon stieg diese auf 86 ± 13 (Minimum: 68; Maximum: 120) Schläge pro Minute signifikant um 28 ± 13 Schläge pro Minute an ($p < 0.001$). In der Follow-up Untersuchung normalisierte sich die Herzfrequenz wieder auf einen Wert von 58 ± 10 (Minimum: 40; Maximum: 80) Schläge pro Minute. Der systolische Blutdruck fiel von 132 ± 13 (Minimum: 110; Maximum: 160) mmHg signifikant um 11 ± 11 mmHg auf 121 ± 12 (Minimum: 100; Maximum: 150) mmHg ab ($p < 0.001$). Die Follow-up Untersuchung zeigte weiterhin erniedrigte Blutdruckwerte von 122 ± 8 (Minimum: 110; Maximum: 140) mmHg auf. Auch der diastolische Blutdruckwert zeigte einen signifikanten Abfall um 12 ± 7 mmHg von einem prämarathon

Wert von 86 ± 8 (Minimum: 70; Maximum: 100) mmHg auf ein postmarathon Ergebnis von 74 ± 7 (Minimum: 60; Maximum: 90) mmHg ($p < 0.001$). Der diastolische Blutdruckwert blieb ebenfalls in der Follow-up Untersuchung mit einem Mittelwert von 79 ± 4 (Minimum: 65; Maximum: 90) mmHg erniedrigt.

Die EKG Untersuchung zeigte sowohl vor als auch nach dem Marathon keine Anzeichen einer Ischämie oder andere Auffälligkeiten. Während und nach dem Marathon kam es zu keinen Zwischenfällen und keiner der Läufer musste medizinisch versorgt werden.

Die folgenden Tabellen und Grafiken geben eine Übersicht über die Veränderung der Basisparameter vor und nach dem Marathon sowie in der Follow-up Untersuchung.

Variable	Prämarathon (n=28)	Postmarathon (n=28)	Veränderung Prä zu Post	p
HF [bpm]	57 ± 7	86 ± 13	28 ± 13	< 0.001
systolischer RR [mmHg]	132 ± 13	121 ± 12	-11 ± 11	< 0.001
diastolischer RR [mmHg]	86 ± 8	74 ± 7	-12 ± 7	< 0.001
Variable	Follow up (n=28)	Mittelwertänderung Prä zu Post	95% Konfidenzintervall Mittelwertänderung	
HF [bpm]	58 ± 10	0,92	(-2,58 bis 4,42)	
systolischer RR [mmHg]	122 ± 8	10	(5 bis 14)	
diastolischer RR [mmHg]	79 ± 4	7	(3 bis 9)	

Tabelle 6: Übersicht der Basisparameter

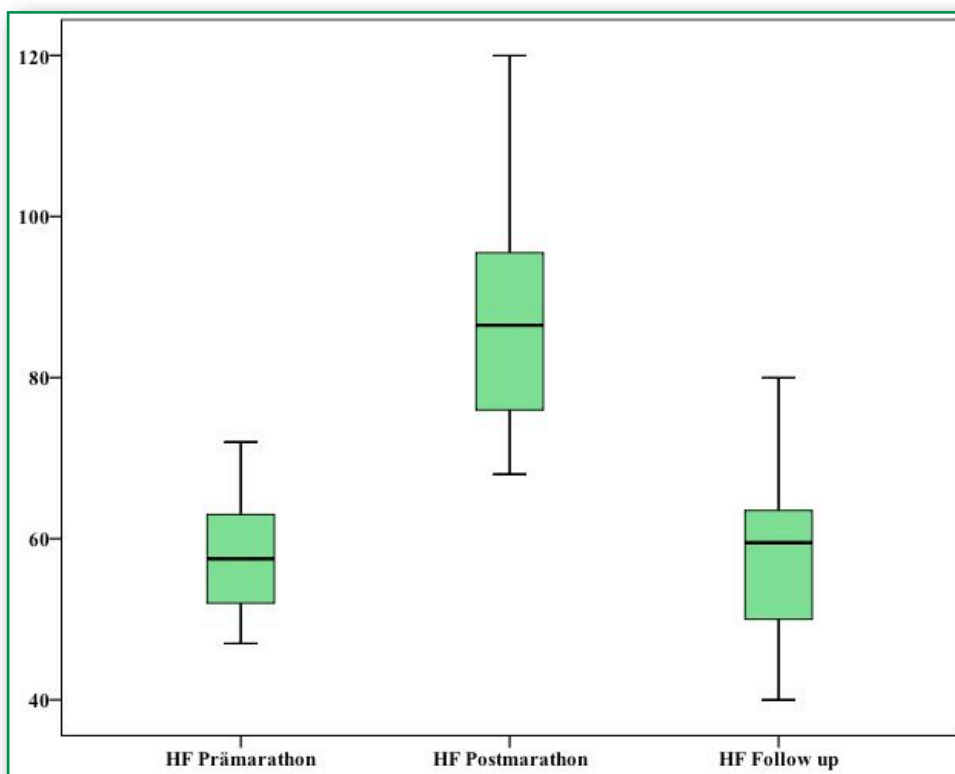


Abb. 13: Verlauf der Herzfrequenz

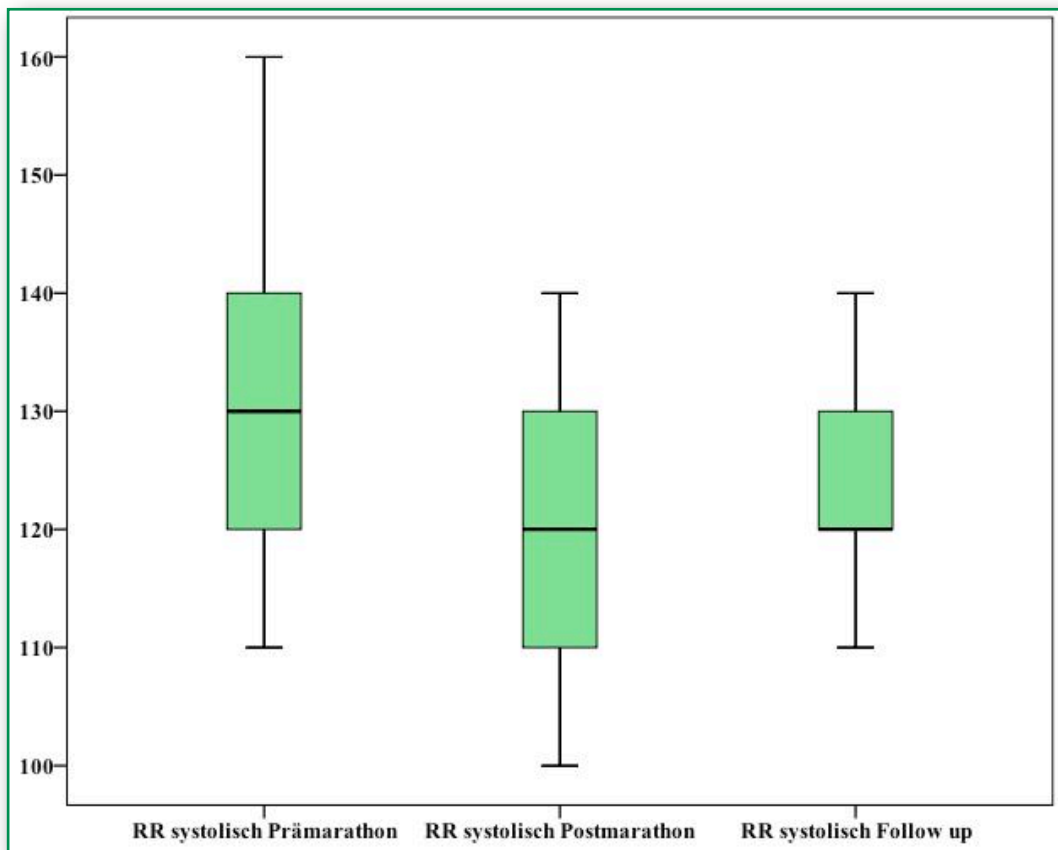


Abb. 14: Verlauf der systolischen Blutdruckwerte

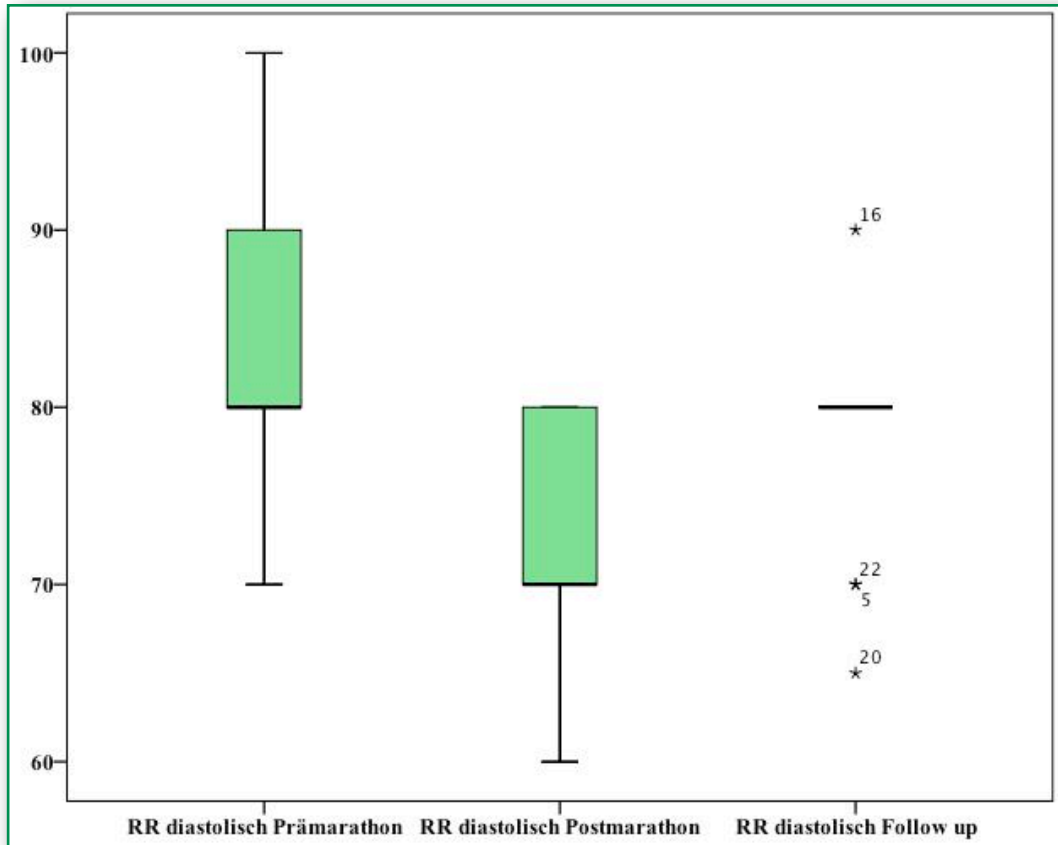


Abb. 15: Verlauf der diastolischen Blutdruckwerte

5.2. Biochemische Marker

Vor dem Marathon lagen die cTnT Werte aller Läufer bei ≤ 0.01 ng/mL. Nach dem Marathon stiegen die Werte auf einen Medianwert von 0.02 (IQR: ≤ 0.03 bis 0.02) ng/mL signifikant an ($p=0.01$). Der erreichte Maximalwert lag bei 0.04 ng/mL nach dem Marathon. 43% aller Läufer wiesen einen cTnT Wert < 0.01 ng/mL auf. Ein erhöhter Wert von ≥ 0.01 ng/mL war in 50% der Athleten zu messen. 7% der Sportler wiesen sogar eine Erhöhung mit ≥ 0.03 ng/mL auf. In der Follow-up Untersuchung konnte nur noch bei einem Sportler mit 0.03 ng/mL eine Erhöhung des cTnT Levels über dem Normalwert von < 0.01 ng/mL festgestellt werden. Bei allen anderen Partizipanten hatte sich die cTnT Werte wieder normalisiert.

Auch das NT-proBNP stieg nach dem Marathon signifikant von 24 (IQR: 18 bis 35) pg/mL auf 113 (IQR: 78 bis 163) pg/mL an ($p \leq 0.001$). Postmarathon wurden dabei Werte von minimal 24pg/mL und maximal 260 pg/mL erreicht. Prozentual gesehen zeigten 39% aller Teilnehmer einen NT-proBNP Wert über dem Normwert von 125 pg/mL. In der Follow-up Untersuchung sanken die NT-proBNP Werte wieder auf durchschnittlich 107 (IQR: 60 bis 140) ng/mL ab und erreichten somit nicht ihre Ausgangswerte.

Es konnte keine Korrelationen zwischen den cTnT und proBNP Werten nach dem Marathon und der Marathonzielzeit gefunden werden. Auch das individuelle Trainingsniveau und die biochemischen Marker zeigten keine Korrelation auf.

Variable	Prämarathon (n=28)	Postmarathon (n=28)	Veränderung Prä zu Post	p
cTnT [ng/mL]	0 (0 bis 0)	0.02 (0 bis 0.02) Maximum: 0.04	0.01 (0.00 bis 0.02)	0.001
NT-proBNP [pg/mL]	24 (18 bis 35)	113 (78 bis 163) Maximum: 260	86 (58 bis 135)	<0.001

Tabelle 7: Biochemische Marker: Prä- und Postmarathon

Variable	Follow up (n=28)	Mittelwert- änderung Prä zu Follow up	95% Konfidenzintervall Mittelwertänderung
cTnT [ng/mL]	0 (0 bis 0)	0	(0 bis 0)
NT-proBNP [pg/mL]	107 (60 bis 140)	77	(60 bis 96)

Tabelle 8: Biochemische Marker: Follow Up

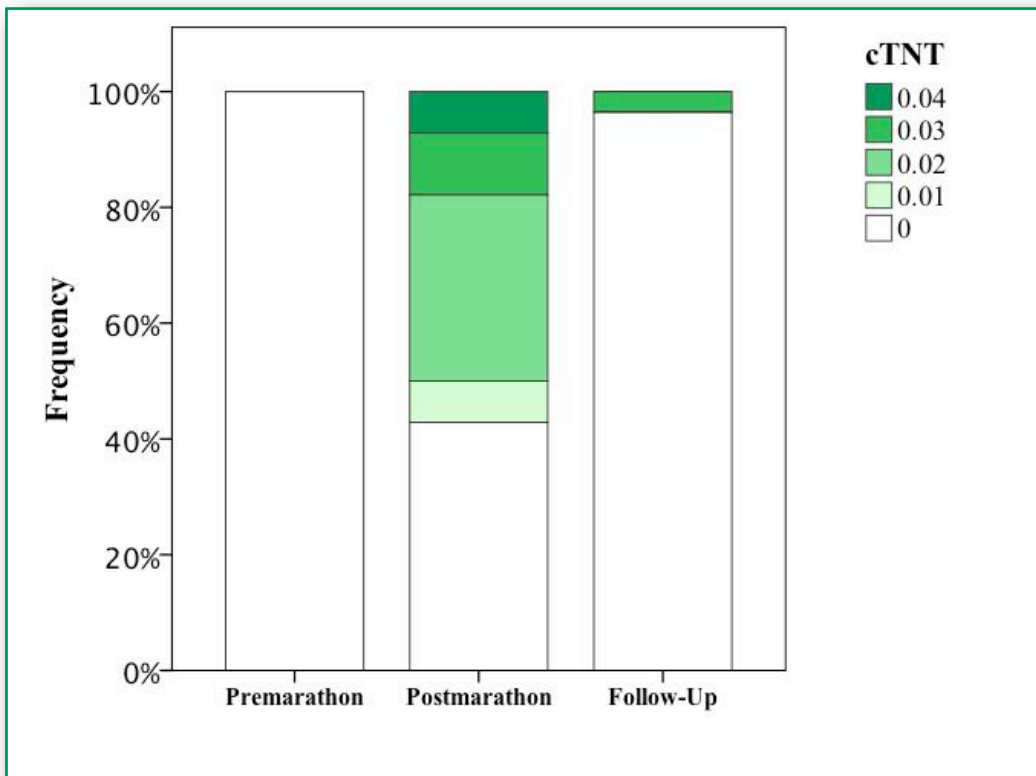


Abb. 16: Verlauf des cTnT

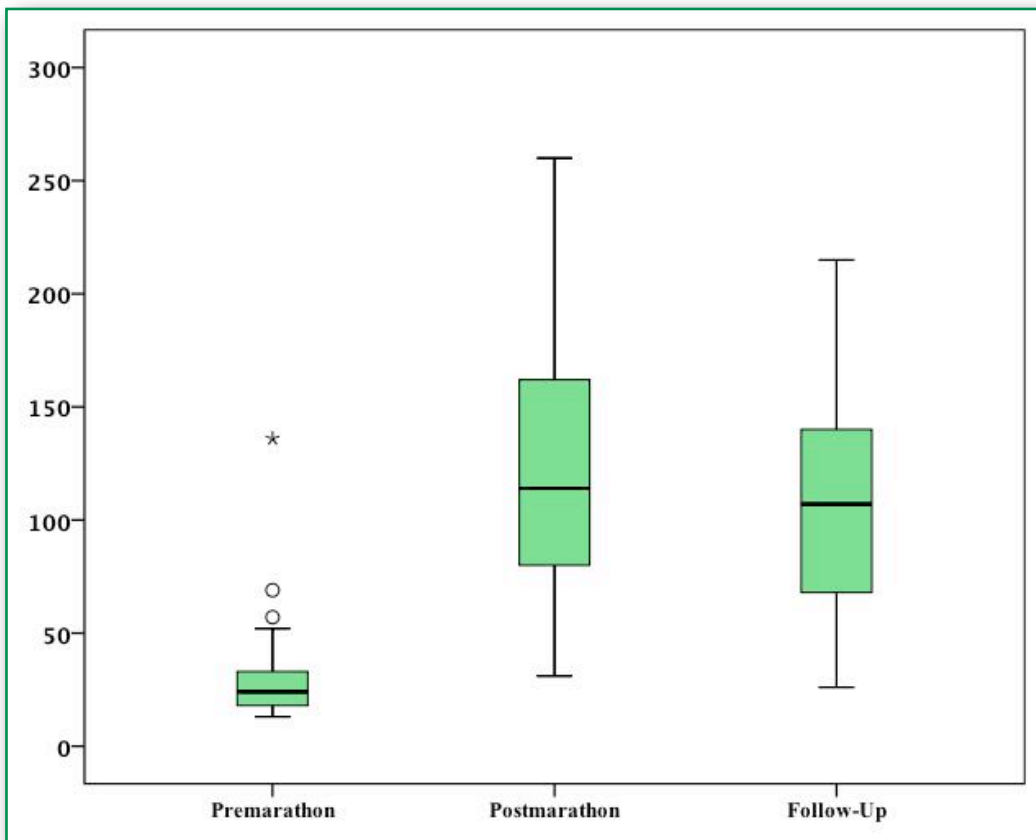


Abb. 17: Verlauf des NT-proBNP

°/* Werte mehr als 1.5/3 facher Interquartilabstand von der ersten und/oder der dritten Quartile

5.3. Echokardiographie

Alle echokardiographischen Grundparameter lagen vor dem Marathon innerhalb der Normwerte (Tabelle 2). Die Septumdicke (IVS) war mit 12 ± 1 mm vor dem Marathon grenzwertig erhöht und änderte sich während des Marathonlaufes nicht. Die durchschnittliche Herzgröße auf das Körpergewicht bezogen (TEDD^3/kg) lag bei 11.2 ± 2.5 ml/kg.

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) änderte sich nach dem Marathon (Prämarathon: 120 ± 25 cm³; Postmarathon: 113 ± 27 cm³) nicht signifikant ($p=0.142$). Auch die Änderung der linksventrikulären Auswurfsfraktion (LVEF) von 65 ± 4 % vor dem Marathon auf 67 ± 5 % war nicht signifikant ($p=0.280$). Im Follow-up zeigten diese beiden Parameter keine besonderen Abweichungen (LVEDV: 123 ± 28 cm³; LVEF: 65 ± 5 %).

Die Untersuchungen der frühen, ventrikulären Füllung und der frühen, diastolischen Elongationsgeschwindigkeit konnte nach dem Marathon auch trotz erhöhter Herzfrequenz durchgeführt werden. Es war weder im transmitralen Doppler noch im Gewebedoppler eine Verschmelzung der E und der A Welle zu erkennen. Nach dem Marathon konnte ein Abfall der frühen, passiven Ventrikelfüllung (E) von 74 ± 14 cm/s auf 66 ± 14 cm/s um durchschnittlich -7 ± 18 cm/s ($p=0.054$) festgestellt werden. Die atriale Ventrikelfüllung (A) hingegen stieg um 17 ± 15 cm/s signifikant an (Prämarathon: 56 ± 13 cm/s; Postmarathon: 72 ± 12 cm/s; $p<0.001$). Das E/A Verhältnis fiel damit signifikant von 1.4 ± 0.3 auf 0.9 ± 0.2 um -0.5 ± 0.3 ab ($p<0.001$). In der Follow-up Untersuchung näherten sich die Parameter wieder den Ausgangswerten vor dem Marathon an (E= 81 ± 14 cm/s; A= 55 ± 16 cm/s; E/A= 1.6 ± 0.3). Die Analyse der frühen und späten Elongationsgeschwindigkeit mit dem Gewebedoppler ergab eine ähnliche Tendenz. Somit fiel die frühe Elongationsgeschwindigkeit (E') nach dem Marathon um -2 ± 2 cm/s signifikant ab (Prämarathon: 10 ± 1 cm/s; Postmarathon: 8 ± 2 cm/s; $p<0.001$). Die späte Elongationsgeschwindigkeit (A') hingegen nahm von 10 ± 2 cm/s auf 12 ± 3 cm/s um 2 ± 3 cm/s signifikant zu ($p<0.001$). Eine Änderung der E/E' Ratio war nach dem Marathon nicht zu erkennen (Prämarathon: 8.3 ± 1.6 ; Postmarathon 8.4 ± 1.4 ; $p=0.871$). Die Follow-up Untersuchung zeigte wiederum eine Annäherung an die Ausgangswerte (E' = 9 ± 2 cm/s; A' = 9 ± 2 cm/s; E/E' = 8.7 ± 1.6).

Variable	Prämarathon	Postmarathon	Veränderung	p
	(n=28)	(n=28)	Prä zu Post	
IVS [mm]	12±1	12±1	-0,4±0,3	0,885
LVEDV [cm ³]	120±25	113±27	-7±26	0,142
LVEF [%]	65±4	67±5	1±6	0,280
E [cm/s]	74±14	66±14	-7±18	0,054
A [cm/s]	56±13	72±12	17±15	<0,001
E/A	1,4±0,3	0,9±0,2	-0,5±0,3	<0,001
E' [cm/s]	10±1	8±2	-2±2	0,001
A' [cm/s]	10±2	12±3	2±3	0,001
E/E'	8,3±1,6	8,4±3,4	-0,1±3,1	0,871

Tabelle 9: Echokardiographieergebnisse: Prä- und Postmarathon

Variable	Follow up	Mittelwert- änderung	95% Konfidenzintervall Mittelwertänderung
	(n=28)	Prä zu Follow up	
IVS [mm]	12±1	-0,04	(-0,7 bis 0,6)
LVEDV [cm ³]	123±28	3,54	(-2,95 bis 10,02)
LVEF [%]	65±5	0,14	(-2,01 bis 2,3)
E [cm/s]	81±14	6,63	(0,54 bis 12,72)
A [cm/s]	55±16	-1,00	(-6,45 bis 4,45)
E/A	1,6±0,3	0,17	(0,09 bis 0,26)
E' [cm/s]	9±2	-0,14	(-0,73 bis 0,44)
A' [cm/s]	9±2	-0,57	(-1,24 bis 0,1)
E/E'	8,7±1,6	0,34	(-0,13 bis 0,8)

Tabelle 10: Echokardiographieergebnisse: Follow-Up

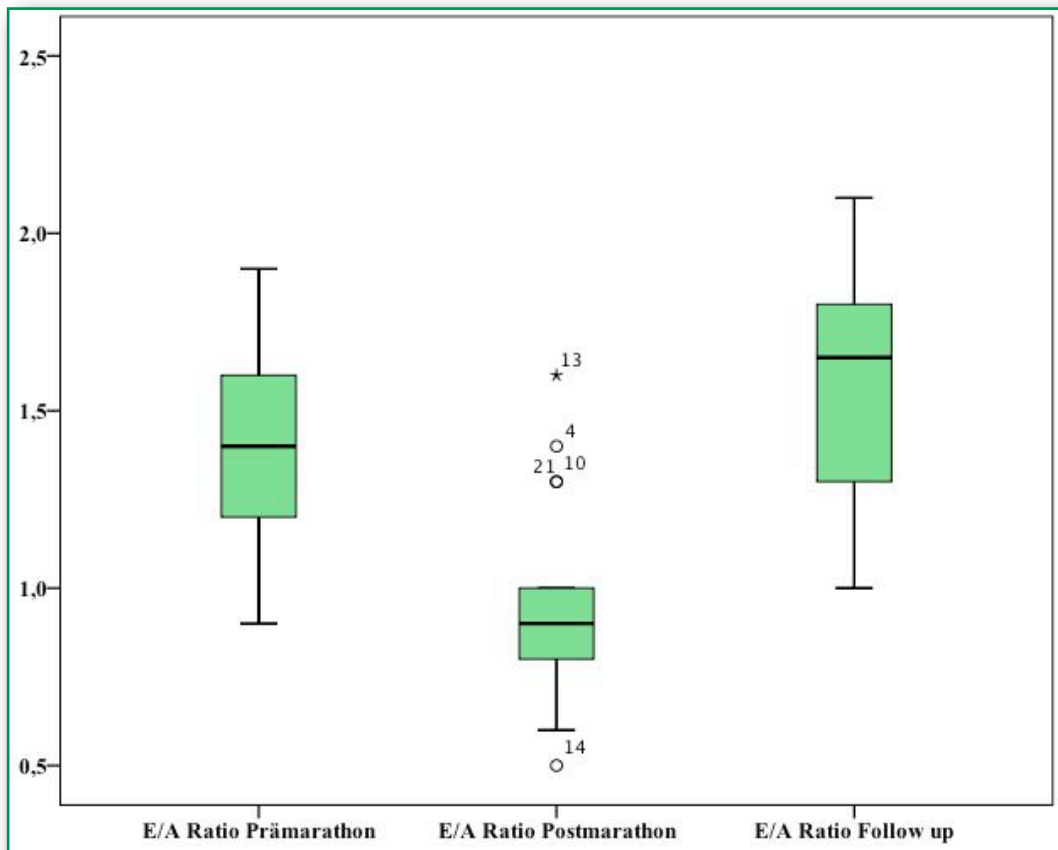


Abb. 18: Verlauf der E/A Ratio

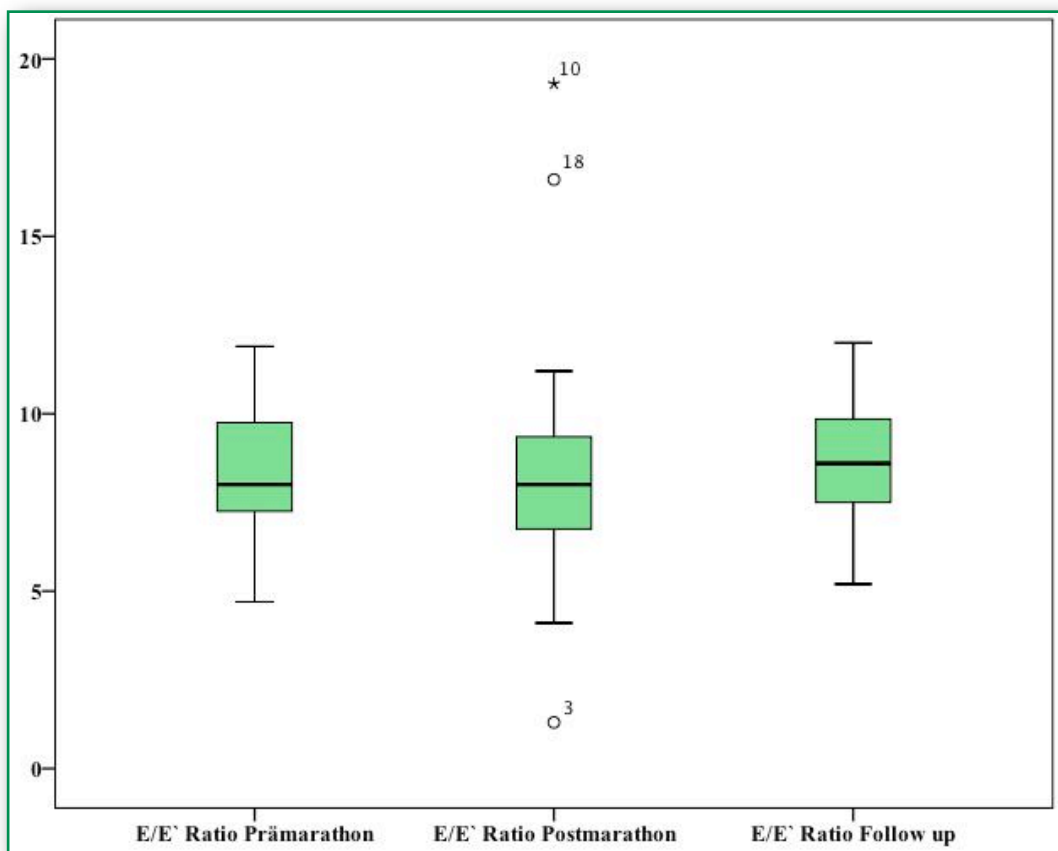


Abb. 19: Verlauf der E/E' Ratio

5.4. Magnetresonanztomographie

Bei allen 28 Patienten konnte die Magnetresonanztomographie des Herzens ohne Komplikationen durchgeführt werden. Die Untersuchungszeit betrug hierbei für die Betrachtung der kardialen Strukturen und Funktionen im Schnitt weniger als 40 Minuten. Alle aufgenommenen Bilder lagen in guter Qualität für eine adäquate Auswertung der Daten vor. Die Untersuchungen fanden vor dem Marathon und maximal 90 Minuten nach dem Zieleinlauf statt. Eine Follow-Up Untersuchung wurde auf Grund von Auslastungsgründen des Magnetresonanztomographen nicht durchgeführt.

5.4.1. Late Enhancement

Im Rahmen der Kontrastmitteluntersuchung, mit intravenös injizierten Gadolinium, konnte bei keinem der 28 untersuchten Athleten vor dem Marathon eine myokardiale Kontrastmittelanreicherung festgestellt werden. Auch nach dem Marathon wurde bei keinem der 28 Probanden eine Gadolinium-Anreicherung im Myokard nachgewiesen.

5.4.2. Tagging

Circumferential Strain (CS), Radial Shortening (RS) und Longitudinal Strain (LS)

Die Untersuchung des maximalen Circumferential Strain an der Herzspitze ergab eine minimale, nicht signifikante Erniedrigung von -22,8% (95% CI: -24,3% bis -21,3%) vor dem Marathon auf -22,2% (95% CI: -23,7% bis 20,7%) nach dem Marathon. Die Maxima an der Basis fielen von durchschnittlich -19,7% (95% CI: -20,7% bis -18,7%) auf -19,2% (95% CI: -20,6% bis -17,8%) nach dem Marathon ab. Diese Änderung war ebenfalls nicht signifikant. Die Betrachtung des gesamten Kurvenverlaufes des Circumferential Strain weist nach dem Marathon eine Linksverschiebung der Kurve an der Herzbasis auf (Abb. 21). Ein Vergleich des Circumferential Strain über alle Phasen mit Hilfe des GEE Modells zeigte jedoch auch keine signifikanten Veränderungen. In der Auswertung des Radial Shortening stellten sich ähnliche Ergebnisse wie in der des Circumferential Strain dar. Es ergaben sich im Vergleich der Werte vor und nach dem Marathonlauf keine signifikanten Veränderungen. Die maximale radiale Verkürzung wurde vor dem Marathon in Phase 12 erreicht und betrug $76 \pm 4,2\%$. Sie erreichte nach dem Marathon ihr Maximum ebenfalls in Phase 12 und stieg, nicht signifikant, auf $77 \pm 4,1\%$ an. An der Basis wurde die maximale radiale Verkürzung mit $80 \pm 2,2\%$ in Phase 11 vor dem Marathon erreicht. Nach dem Marathon fiel sie auf $79 \pm 3,2\%$ ab, hatte ihr Maximum jedoch schon in Phase 10. Diese

Änderung war allerdings nicht signifikant. Der gesamte Kurvenverlauf ähnelt den Ergebnissen des Circumferential Strain, so dass auch hier nach dem Marathon eine Linksverschiebung auf der Zeitachse zu erkennen ist. Der Vergleich der Kurven vor und nach dem Marathon zeigte im GEE Model, sowohl an der Herzbasis als auch an der Herzspitze, keine signifikante Veränderung. Die relative Verkürzung des Herzens in der langen Achse, welche durch den Longitudinal Strain beschrieben wird, änderte sich im Vergleich vor und nach dem Lauf nicht (Prämarathon: $86 \pm 3,4\%$; Postmarathon: $86 \pm 2,7\%$).

Variable	Maximum <u>Prämarathon</u> (n=28)	Maximum Postmarathon (n=28)
CS Apex [%]	-22,8 (95%CI: -24,3 bis -21,3)	-22,2 (95%CI: -23,7 bis -20,7)
CS Basis [%]	-19,7 (95%CI: -20,7 bis -18,7)	-19,2 (95%CI: -20,6 bis -17,8)
RS Apex [%]	76±4,2	77±4,1
RS Basis [%]	80±2,2	79±3,2
LS [%]	86±3,4	86±2,7

Tabelle 11: Untersuchungsergebnisse CS, RS, LS

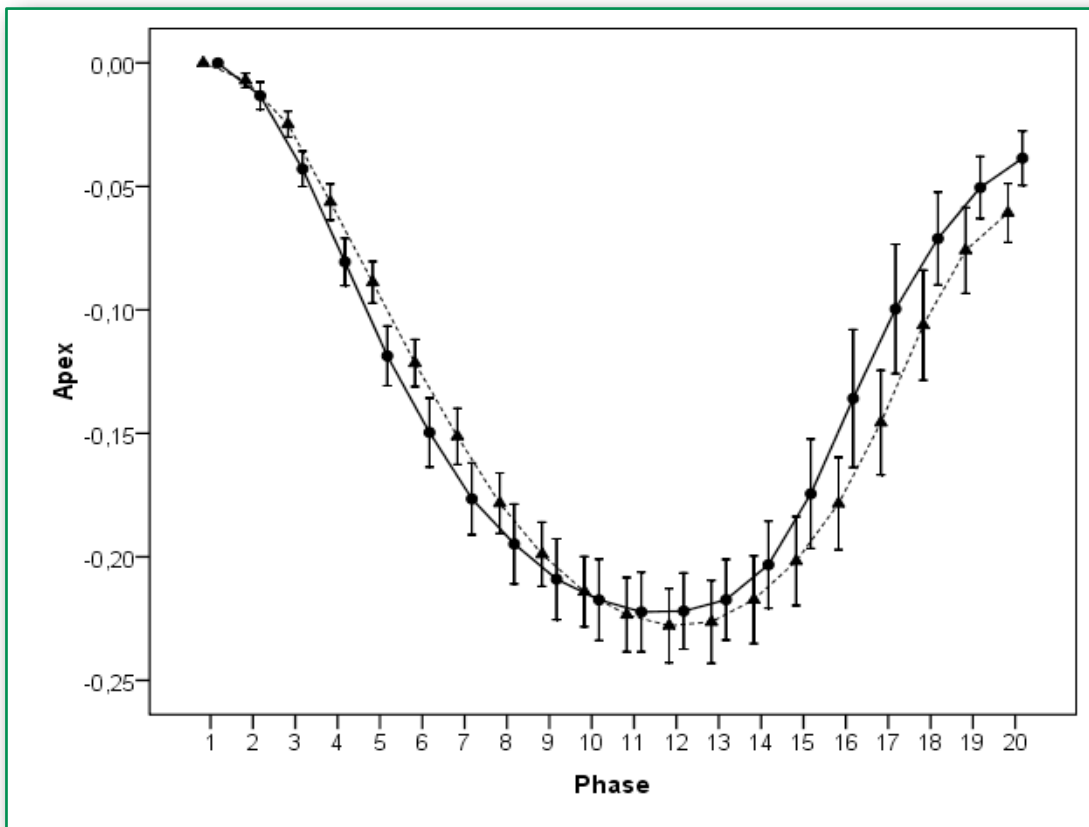


Abb. 20: Circumferential Strain Apex; ▲=Prämarathon, ●=Postmarathon

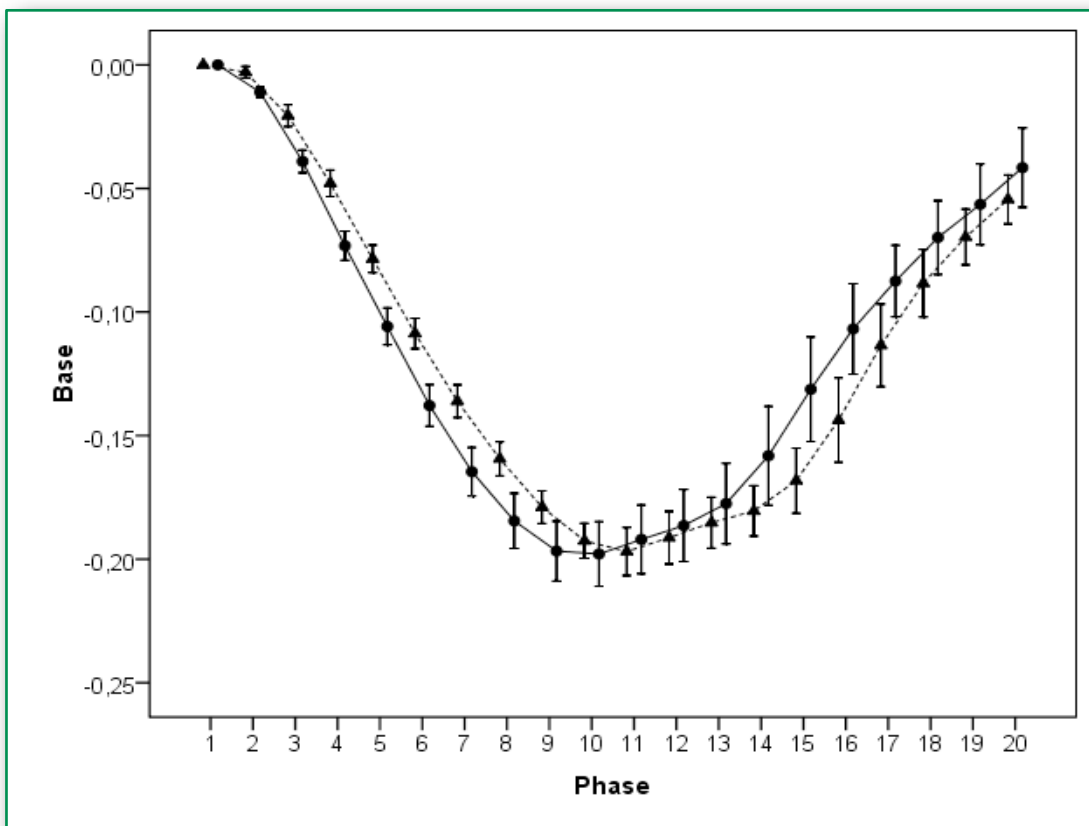


Abb. 21: Circumferential Strain Basis; ▲=Prämarathon, ●=Postmarathon

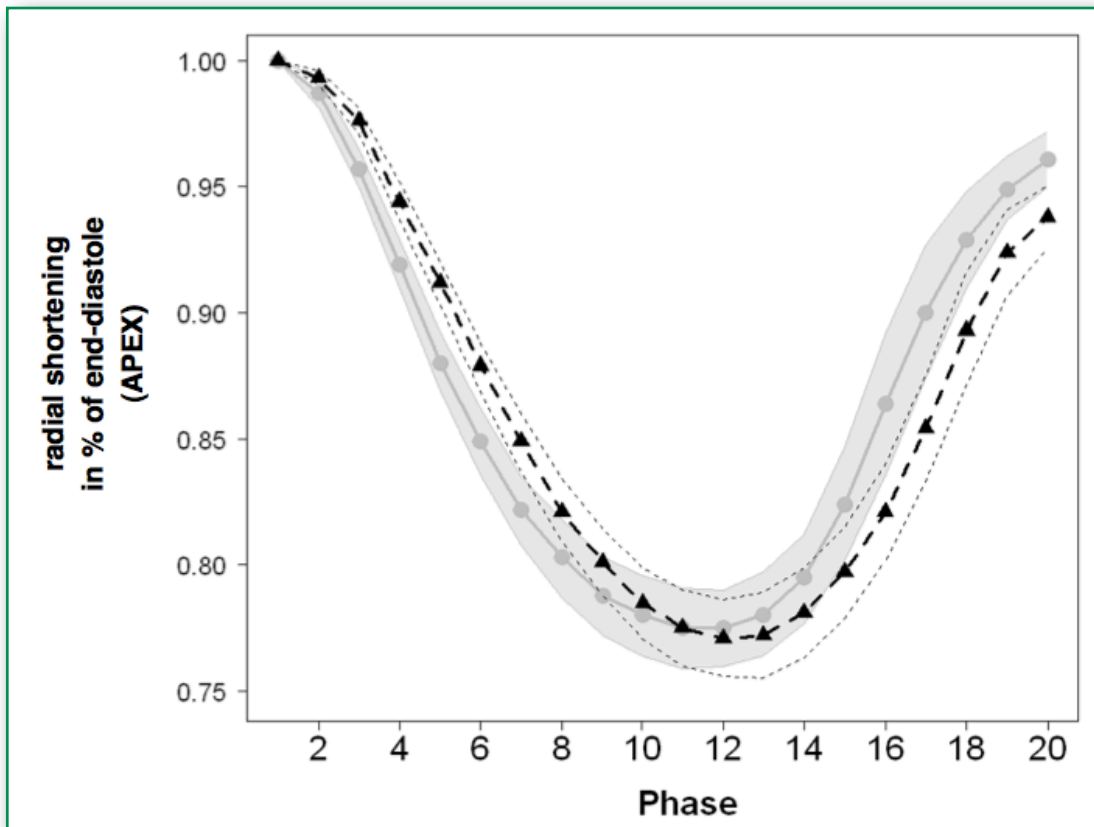


Abb. 22: Radial Shortening Apex; ▲=Prämarathon, ●=Postmarathon

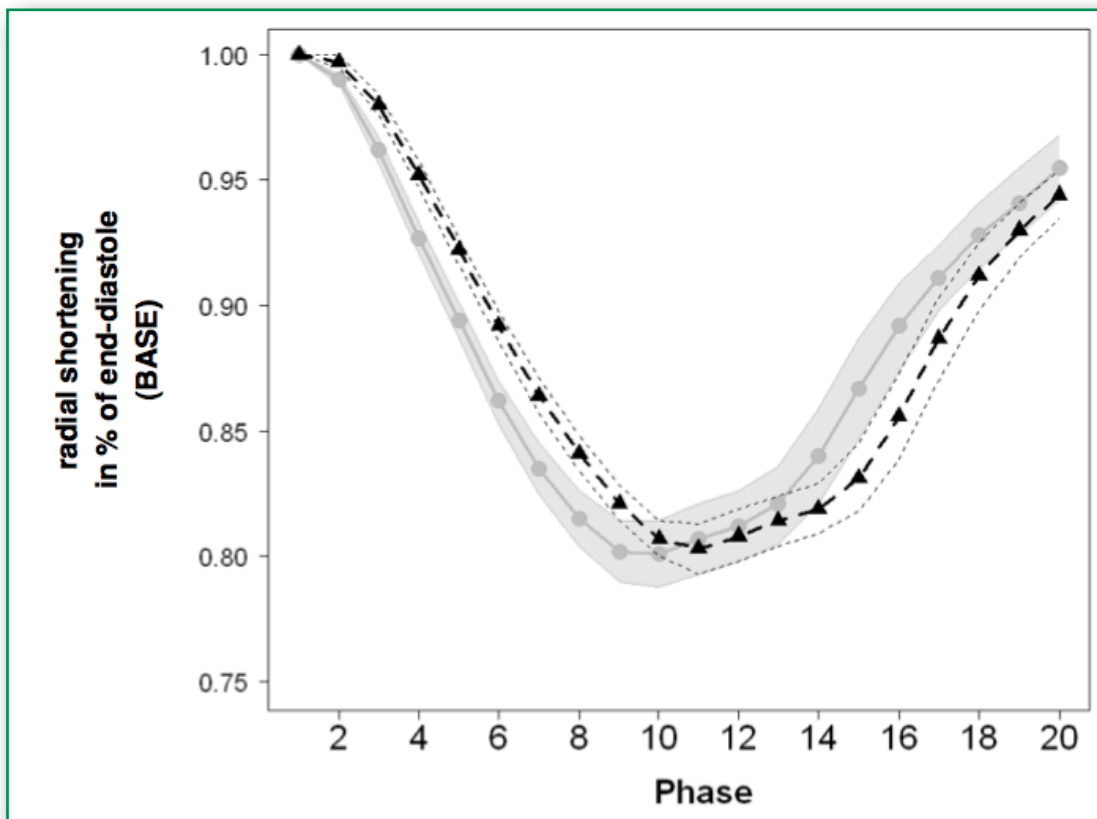


Abb. 23: Radial Shortening Basis; ▲=Prämarathon, ●=Postmarathon
Torsion, Torsionsgeschwindigkeit und Rückrotationsgeschwindigkeit (diastolic untwist)

Die maximale Torsion des linken Ventrikel nahm im Vergleich von vor zu nach dem Marathon um 18,3% zu. Sie stieg von $13,1 \pm 3,8^\circ$ auf $15,5 \pm 3,6^\circ$ an ($p=0,002$). Ihr Maximum wurde sowohl vor als auch nach dem Marathon in Phase 11 erreicht. Der Vergleich der gesamten Torsionsbewegung vor dem Lauf und nach dem Lauf ergab im GEE Model einen signifikanten Anstieg der Torsion ($p=0,001$). Das Ergebnis war statistisch der Herzfrequenz angeglichen und von ihr unabhängig (Abb. 24). Die maximale Torsionsgeschwindigkeit stieg nach dem Lauf signifikant an. Ihr Maximalwert nahm um 35% von $6,8 \pm 1,6$ °/s vor dem Lauf auf $9,2 \pm 2,5$ °/s nach dem Lauf zu ($p<0,001$). Unter Berücksichtigung der Herzfrequenz konnte über den gesamten Kurvenverlauf hinweg mit dem GEE Model (siehe Kapitel 4, S.41) bei der Torsionsgeschwindigkeit allerdings keine signifikante Erhöhung festgestellt werden ($p=0,19$). Während der isovolumetrischen Relaxation in der Diastole konnte eine rechtsdrehende Rückrotation an der Herzspitze gemessen werden. Die maximale apikale Rückrotationsgeschwindigkeit nahm nach dem Marathon um $0,82 \pm 0,64$ °/s ab ($p=0,21$). Sie erreichte vor und nach dem Marathon ihr Maximum in Phase 14. Zwischen der Änderung der maximalen Rückrotationsgeschwindigkeit und den echokardiographisch gemessenen, diastolischen Änderungen konnte keine statistisch signifikante Korrelation hergestellt werden. Bei der Betrachtung der Rückrotationsgeschwindigkeit in der diastolischen Füllungsphase, nach Erreichen des Maximums der Rückrotation, konnte eine Änderung nach dem Marathon festgestellt werden (Abb. 25). Es ist zu erkennen, dass gegen Ende der isovolumetrischen Diastole und während der diastolischen Füllungsphase des Herzzyklus, die Rückrotationsgeschwindigkeit nach dem Marathon deutlich langsamer und kontinuierlicher reduziert wird als vor dem Marathon. Sie erreicht dabei die vor dem Marathon gemessenen Werte erst wieder in der späten Diastole (Phase 20). Vergleicht man die hier beschriebene Reduktion der apikalen Rückrotationsgeschwindigkeit in der diastolischen Füllungsphase über den gesamten Verlauf mit Hilfe des GEE Models, so stellt man eine signifikant höhere Rückrotationsgeschwindigkeit um $1,23^\circ \pm 0,33$ °/s ($p<0,001$) nach dem Marathon fest. Die Ergebnisse der Torsion, Torsionsgeschwindigkeit und Rückrotationsgeschwindigkeit sind im Folgenden in Tabelle 12 dargestellt.

Variable	Maximum Prämarathon (n=28)	Maximum Postmarathon (n=28)	p Prä- zu Postmarathon
Torsion [°]	13.1±3.8	15.5±3.6	0,002 <0.001 (GEE Model)
Torsions- geschwindigkeit [°/s]	6.8±1.6	9.2±2.5	<0,001 0.19 (GEE Model)
apikale Rückrotations- geschwindigkeit [°/s]	Veränderung	Prä- zu Postmarathon: 0,82±0,64	0,21

Tabelle 12: Untersuchungsergebnisse Torsion, Torsionsgeschwindigkeit, Rückrotationsgeschwindigkeit

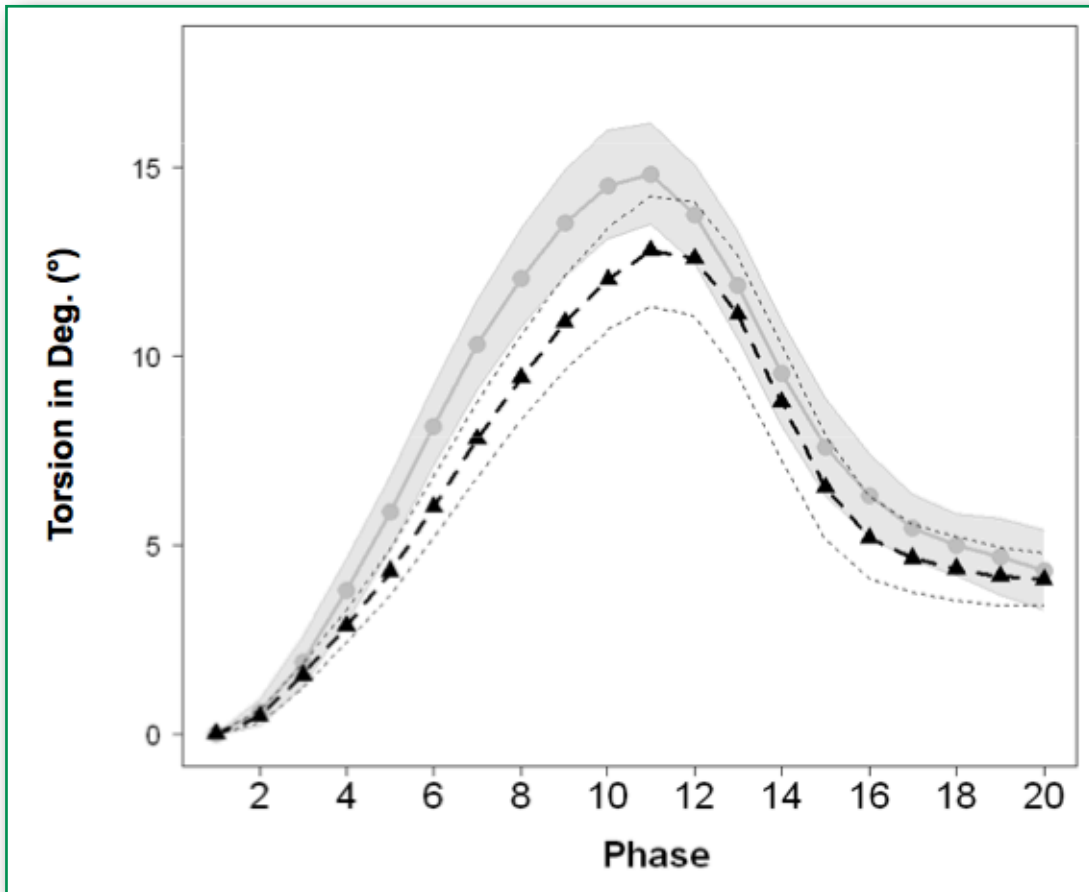


Abb. 24: Torsion; ▲=Prämarathon, ●=Postmarathon

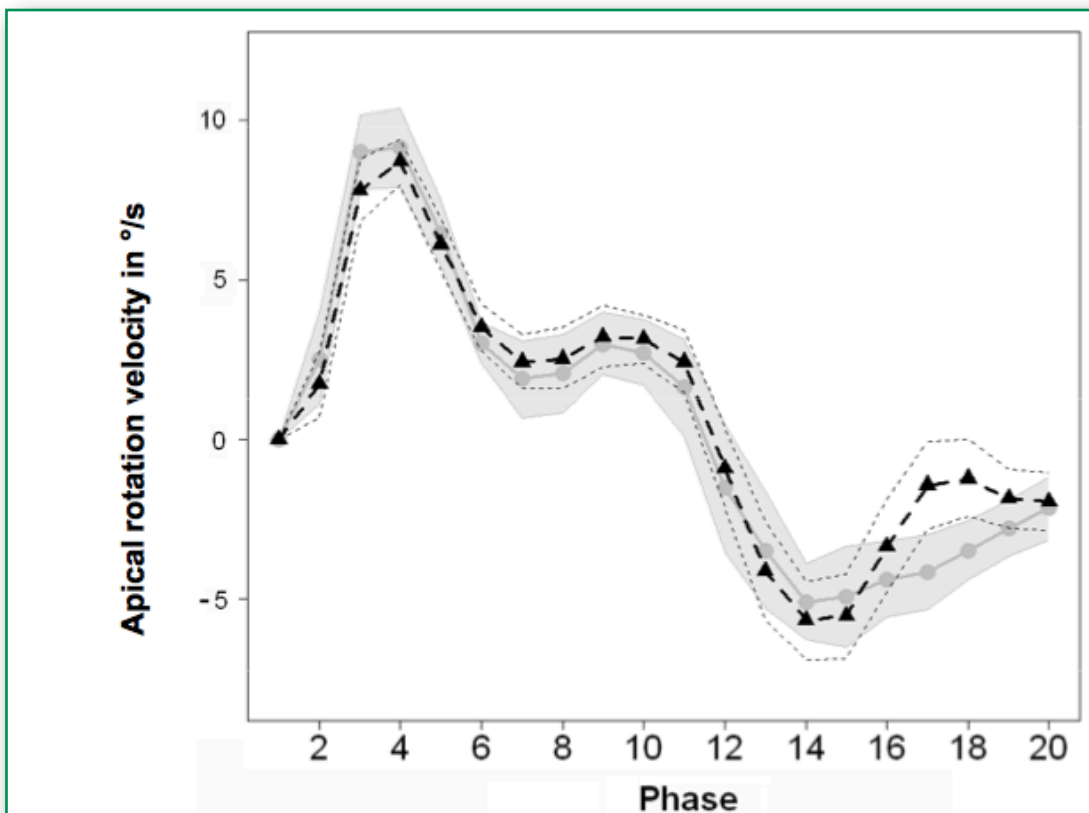


Abb. 25: Rotationsgeschwindigkeit Herzspitze; ▲=Prämarathon, ●=Postmarathon

6. ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE

Im Rahmen der Marathonstudie des Institutes der Präventiven und Rehabilitativen Sportmedizin wurden 28 Läufer vor und nach einem Marathon untersucht. Eine Kernfrage dieser Arbeit war es, ob die biochemischen Marker auf Grund von insbesondere durch Ischämie oder durch mechanische Scherbewegung verursachten Zellschäden des Herzmuskels ansteigen (Siehe S.16). Hierfür kamen die biochemischen Marker cTnT und NT-ProBNP zum Einsatz. Der Einfluss des Marathonlaufes führte zu einem signifikanten Anstieg des cTnT und des NT-proBNP. Das individuelle Trainingsniveau und die Marathonzielzeit hatten keinen Einfluss auf diese Parameter, welche sich in der Follow-Up Untersuchung wieder normalisierten. Für eine bilddiagnostische Untersuchung wurde eine Echokardiographie und eine magnetresonanztomographische Untersuchung durchgeführt. Nach dem Marathonlauf kam es bei allen Athleten zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz sowie zu einem signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Diese Parameter normalisierten sich wieder in der Follow-Up Untersuchung. Das EKG zeigte vor und nach dem Marathon keine Anzeichen einer ischämischen Veränderung. In der kontrastmittelunterstützten MRT-Untersuchung des Late Enhancement Untersuchung konnte sowohl vor als auch nach dem Marathon keine Kontrastmittelanreicherung des Myokards festgestellt werden. Eine weitere Kernfrage war es, ob es nach einem Marathon zur Veränderung des kardialen Kontraktionsablaufes kommt (Siehe S.16). Die dafür erhobenen, echokardiographischen Grundparameter lagen vor dem Marathon im Normbereich und änderten sich durch den Lauf nicht. Es war allerdings eine Veränderung der diastolischen Messwerte nach dem Marathon zu erkennen. Das Verhältnis der Geschwindigkeit der frühen, passiven Ventrikelfüllung (E) und der atrialen Ventrikelfüllung (A) nahm nach dem Lauf signifikant ab. Trotz einer signifikanten Abnahme der frühen Elongationsgeschwindigkeit (E') nach dem Marathon, konnte keine signifikante Änderung der E/E' Ratio festgestellt werden. Die diastolischen, echokardiographischen Marker näherten sich in der Follow-Up Untersuchung wieder den Ausgangswerten vor dem Marathon an. Die Betrachtung des Circumferential Strain und des Radial Shortening ergab an der Herzbasis eine Linksverschiebung der Kurven nach dem Marathon. Die relative Verkürzung des Herzens in der langen Achse änderte sich nicht. Die Torsion nahm über den gesamten Herzzyklus nach dem Marathon zu. Die maximale Torsionsgeschwindigkeit erhöhte sich nach dem Marathonlauf ebenfalls

signifikant. Es konnte keine Änderung der maximalen Rückrotationsgeschwindigkeit in der isovolumetrischen Diastole gesehen werden. Jedoch kam es zu einem deutlich langsameren und kontinuierlicherem Abfall der Rotationsgeschwindigkeit in der diastolischen Füllungsphase nach dem Marthon. Die Rückrotationsgeschwindigkeit war während der diastolischen Füllungsphase, über ihren gesamten Verlauf betrachtet, nach dem Marathon erhöht. Eine weitere Kernfrage der Studie war es, ob die Bewegungsänderungen der Herzmuskelwand aus einem myokardialen Zellschaden resultieren (Siehe S.16). Trotz der beschriebenen Bewegungsänderungen konnte keine ischämische Veränderung des Herzmuskels, in Form einer direkten Kontrastmittelanreicherung, nachgewiesen werden.

7. DISKUSSION

Ziel der Studie war es, den Verlauf kardialer Biomarker nach einem Marathonlauf zu evaluieren und festzustellen, inwiefern es einen Zusammenhang mit myokardialen Schäden insbesondere im Rahmen einer Ischämie oder mechanischer Scherbewegungen gibt. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob es zur Veränderung des physiologischen, kardialen Kontraktionsablaufes kommt und ob Bewegungsänderungen aus einem myokardialen Zellschaden resultieren (Siehe S.16). Die Kontrastmitteluntersuchung mittels Gadolinium hätte eine myokardiale Schädigung hierbei direkt sichtbar machen können. Ein gestörter oder veränderter Kontraktionsmechanismus wäre durch die Tagging Untersuchung festgehalten worden. Bis zu dem jetzigen Zeitpunkt gibt es keine, uns bekannte Studie, die das Kontraktionsverhalten des Herzens nach einem Marathon direkt mittels myokardialem Tagging in der Kernspintomographie untersucht hat.

BIOCHEMISCHE MARKER

Der Einfluss des Marathonlaufes führte zu einem signifikanten Anstieg des cTnT und des NT-proBNP. Das individuelle Trainingsniveau und die Marathonzielzeit hatten keinen Einfluss auf diese Parameter, welche sich in der Follow-Up Untersuchung wieder normalisierten. Dieser Anstieg von kardialen Biomarkern nach extremen Ausdauerbelastungen konnte mittlerweile auch in mehreren anderen Studien belegt werden (Urhausen et al. 2004; Neilan et al. 2006; Scharhag et al. 2008). Den von Neilan et al. beschriebenen, je nach Trainingsniveau unterschiedlichen Anstieg der kardialen Biomarker konnte in unserer Studie nicht belegt werden. Des Weiteren konnte keine Korrelation des Anstiegs der Marker und der Marathonzielzeit gefunden werden. Andere Studien beschreiben eine Abhängigkeit der cTnT Levels von der Belastungsintensität der Athleten (Fu et al. 2009). Allerdings kann nicht zwingend von der Marathonzielzeit auf die individuelle Belastungsintensität der Athleten rückgeschlossen werden. Der Anstieg von cTnT und NT-proBNP korrelierte in unserer Studie nicht miteinander. Dieses Ergebnis spiegeln auch andere Studien wieder (Scharhag et al. 2008; Knebel et al. 2009). Auch der Abfall der Herzenzyme innerhalb des Zeitfensters bis zur Follow-up Untersuchung (20-24 Stunden) wurde in weiteren Studien belegt (Scharhag et al. 2008). Im Falle einer akuten Herzmuskelschädigung würden die Herzmuskelenzyme über einen Zeitraum von mehreren Tagen bestehen bleiben (Korff et al. 2006). Dass der Anstieg der biochemischen Marker

auf einen nekrotischen Untergang von Myozyten zurückzuführen ist, ist somit als eher unwahrscheinlich einzuschätzen. Eine wahrscheinlichere Theorie zum Anstieg der biochemischen Marker ist eine erhöhte Membranpermeabilität der Myozyten und eine damit verbundene Freisetzung der ungebundenen, zytoplasmatischen Proteine. Es kommt zu einer passiven Diffusion des cTnT aus dem Intra- in den Extrazellulärraum. Die transiente Steigerung der Membranpermeabilität könnte auf mehrere Einflussfaktoren, wie oxidativen Stress, Hypoxie, eine Veränderung des pH-Haushaltes oder vorübergehende Ischämie zurückzuführen sein (Urhausen et al. 2004; Neilan et al. 2006; Shave et al. 2010). Auch eine Überdehnung der Kardiomyozyten, die eine Integrin induzierte Freisetzung des cTnT zur Folge hat, wird diskutiert (Shave et al. 2010). Ein weiterer Grund für den Anstieg der biochemischen Marker könnten über das gesamte Myokard gleichmäßig verteilte Mikrotraumata sein. Eine Ursache hierfür wären möglicherweise mechanische Scherbewegungen. Wenn die Mikrotraumata diffus verteilt sind und unter der Auflösungs-grenze der Kontrastmitteluntersuchung des MRT liegen, können sie nicht sichtbar gemacht werden. Des Weiteren war es mit dieser Studie nicht möglich myokardiale Schäden, die erst Tage nach der Akutbelastung auftreten, auszuschließen. Neuere Studien zeigen allerdings, dass sich die biochemischen Herzmarker auch über einen länger beobachteten Zeitraum von 72 Stunden wieder normalisieren (Scherr et al.).

KONTRASTMITTELUNTERSUCHUNG

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine myokardiale Schädigung mit Hilfe der Gadolinium Kontrastmitteluntersuchung im Kernspintomographen sichtbar gemacht werden kann. Dabei korrelierte auch die Höhe des Anstieges der biochemischen Marker mit der Größe des Defektes der Myozyten (Holman et al. 1993). Bei der Zellschädigung kann es sich sowohl um einen ischämisch als auch um einen entzündlich bedingten Vorgang handeln (Siehe S.30/31). Weitere Symptome, wie zum Beispiel Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein und Temperaturerhöhung, die für eine Herzmuskelentzündung sprechen würden, traten bei den Probanden unserer Studie nicht auf. Die räumliche Auflösung, um kleinste Kontrastmittelanreicherungen und somit kardiale Schäden detektieren zu können, soll 1-2 mm betragen, was in unserer Untersuchung erfüllt wurde (Hunold et al. 2005; Selvanayagam et al. 2005). Obwohl es in unserer Studie zu einem signifikanten Anstieg der biochemischen Marker cTnT und NT-proBNP eine Stunde nach dem Marathonlauf kam, konnte bei keinem Athleten eine

Anreicherung mit dem Kontrastmittel in der Kernspintomographie gesehen werden. Es liegt somit kein Verdacht auf eine direkte traumatische, strukturelle Schädigung des Myokards vor. In zwei neueren Studien konnte ebenfalls keine Kontrastmittelanreicherung des Myokards nach einem Marathonlauf gesehen werden (Mousavi et al. 2009; Trivax et al. 2010). Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse, dass ein Marathonlauf bei gesunden Athleten, ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, keine im MRT erkennbaren myokardialen Zellschäden zur Folge hat. Eine andere Arbeitsgruppe detektierte allerdings bei 12% (Gesamtprobandenkollektiv n=100) ihrer Probanden, die mindestens fünf Marathons in den letzten drei Jahren gelaufen waren, eine Gadoliniumanreicherung des Myokards. Dabei wurde beschrieben, dass die Anreicherung bei fünf Athleten ischämitypisch und bei sieben Probanden unspezifisch gewesen sei (Mohlenkamp et al. 2008). Die Probanden in dieser Studie waren jedoch älter ($57,2 \pm 5,7$ Jahre) als die in unserer Studie untersuchten Patienten. Des Weiteren waren 51,9% der untersuchten Probanden ehemalige Raucher. Außerdem wurden in dieser Studie die Daten nicht unmittelbar nach einem Marathonlauf erhoben. Es wird somit eher eine generell vorliegende myokardiale Schädigung durch die Kontrastmittelanreicherung beschrieben und nicht die unmittelbare Folge eines Marathonlaufes. Da in unserer Studie zu den zwei Zeitpunkten, sowohl vor als auch nach dem Marathon, keine Kontrastmittelanreicherung gesehen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass der Marathonlauf keine makroskopische, myokardiale Schädigung verursacht. Trotz der in unserer Studie gewählten, hochauflösenden kernspintomographischen Untersuchung muss weiterhin eine myokardiale Schädigung auf mikroskopischen Niveau unterhalb der Auflösungsgrenze der bildgebenden Verfahren diskutiert werden. Allerdings detektiert die Kontrastmitteluntersuchung mittels Herzkernspintomographie Myokardnekrosen ab 2g (Ricciardi et al. 2001). Die klinische Relevanz möglicherweise darunterliegender mikrotraumatischer Herzschädigungen ist weiterhin zu diskutieren.

KONTRAKTIONSABLAUF

Zur Untersuchung des funktionellen, kardialen Kontraktionsablaufes nach einem Marathonlauf kamen sowohl kernspintomographische als auch echokardiographische Untersuchungen zum Einsatz. Die Messung der diastolischen Einflussgeschwindigkeit mit dem gepulsten Doppler über die Mitralklappe ergab nach dem Marathonlauf einen signifikanten Abfall der E/A-Ratio. In vorangegangenen Studien wurde allerdings

beschrieben, dass die E/A Ratio von Parametern wie der Volumenvorlast abhängig ist. Gerade bei Ausdauerbelastungen kann es zu Veränderungen der Vor- und Nachlast durch Abnahme des Plasmavolumens auf Grund von Flüssigkeitsverlusten kommen. Hohe Flüssigkeitszufuhr während des Laufes ist ein weiterer beeinflussender Faktor. Ein sensitiverer Marker zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion stellt die E/E'-Ratio dar. Die Messungen der Gewebegeschwindigkeit mit dem Gewebedoppler gelten als weniger anfällig für Schwankungen in der Volumenvorlast als die Einstromgeschwindigkeitsmessung durch die Mitralklappe (Lee et al. ; Arques et al. 2007). Die E/A-Ratio kann nicht als alleiniger Index zur Beurteilung der diastolischen Funktion herangezogen werden. Veränderungen der Gewebegeschwindigkeit E' und der E/E'-Ratio gelten als etablierte Marker, um diastolische Dysfunktionen zu detektieren (Nagueh et al. 2009). Die Messungen der Gewebegeschwindigkeit in unserer Studie ergaben nach den Marathon einen signifikanten Abfall von E', was als volumenunabhängige Änderung der diastolischen Füllung interpretiert werden kann. Die E/E' Ratio veränderte sich durch die Intervention des Marathonlaufes allerdings nicht. Zusammenfassend können die in unserer Studie gewonnenen echokardiographischen Ergebnisse als eine moderate Veränderung der diastolischen Funktion nach einem Marathonlauf gesehen werden. Dies wurde in vorangehenden Studien bestätigt (Neilan et al. 2006; Mousavi et al. 2009). Von einer manifesten diastolischen Dysfunktion kann, nach der derzeitigen Definition, allerdings nicht ausgegangen werden (Nagueh et al. 2009). Die linksventrikuläre Auswurffraktion, ein Parameter der systolischen Funktion, blieb nach dem Marathonlauf unverändert. Dies bestätigt die Ergebnisse einer neueren Studie, die auch keine Veränderungen in der linksventrikulären Auswurffraktion und der Herzvolumina, vor und nach einem Marathon, feststellen konnte (Trivax et al. 2010). Des Weiteren konnte keine Korrelation zwischen den echokardiographischen Parametern und den kardialen Markern hergestellt werden. Dies untermauert die Hypothese, dass die kardialen Marker nicht auf Grund einer pathologischen Herzmuskelschädigung angestiegen sind.

Das myokardiale Tagging stellt eine Alternative zur Beurteilung der ventrikulären Funktion dar. Zusätzlich kann eine genaue Messung der torsionalen Drehbewegung des Herzens durchgeführt werden. Diese sich von der Herzspitze bis zur Herzbasis erstreckende Bewegung repräsentiert eine Funktionsanalyse über die gesamte Herzlänge (Gotte et al. 2006). Der Circumferential Strain, das Radial Shortening und die relative Verkürzung des

Herzens in der langen Achse (Longitudinal Strain) zeigten im Vergleich von vor zu nach dem Marathon keine signifikante Veränderungen. Diese Parameter spiegeln die systolische Funktion wieder und bestätigen die echokardiographischen Ergebnisse einer unveränderten linksventrikulären Auswurffraktion. Die Betrachtung des gesamten Kurvenverlaufes des Circumferential Strain und des Radial Shortening zeigt nach dem Marathon eine deutliche Linksverschiebung auf der Zeitachse an der Herzbasis. Dies lässt eine schnellere Kontraktionssequenz nach dem Marathon vermuten (Siehe Abb. 21/23). Die Torsion stieg nach dem Marathon über den gesamten Herzzyklus hinweg gesehen signifikant an. Es kam des Weiteren zur Steigerung der maximalen Torsionsgeschwindigkeit. Diese Bewegungsparameter können als eine Art „Wringbewegung“ des Herzens gesehen werden. Die Veränderungen waren unabhängig von der, nach dem Marathon gesteigerten, Herzfrequenz. Eine mögliche Erklärung der gesteigerten Torsionsparameter ist, dass das Herz versucht, die benötigte Mehrleistung durch eine erhöhte Wringbewegung zur Verfügung zu stellen. Dadurch könnten die während einer langandauernden Extrembelastung gesteigerten Kapazitätsansprüche der kardialen Leistung kompensiert werden. Während der isovolumetrischen Relaxation in der Diastole kommt es zu einer Rückrotation des Myokards. Die maximale Rückrotationsgeschwindigkeit änderte sich nach dem Marathon in der isovolumetrischen Diastole nicht signifikant. Ihre Reduktion der Rotationsgeschwindigkeit nach dem Lauf fand jedoch langsamer und kontinuierlicher statt. In der diastolischen Füllungsphase war sie über ihren Verlauf hinweg nach dem Marathon erhöht. Diese kernspintomographischen Erkenntnisse könnten die echokardiographischen festgestellten Veränderungen der milden diastolischen Dysfunktion untermauern.

Die in der Tagginguntersuchung gewonnenen Ergebnisse einer gesteigerten „Wringbewegung“ während der Systole und einer geminderten, diastolischen Funktionsleistung konnten nicht in Abhängigkeit mit anderen Parametern gebracht werden. Es bestand keine Korrelation zwischen den Taggingparametern und dem individuellen Trainingsstatus oder dem Körpergewicht der Läufer. Auch ein Zusammenhang mit Herzvolumen oder -masse konnte nicht aufgezeigt werden. Das individuelle Trainingsniveau und die Marathonzielzeit hatten auch keinen Einfluss auf den Anstieg der biochemischen Marker nach dem Marathon. In einer 2006 publizierten Studie wurde beschrieben, dass es bei Athleten mit geringeren Trainingsstatus zu höheren Werten der kardialen Proteine nach dem Marathon kommt (Neilan et al. 2006). Die Ergebnisse unserer Studie, die eine

Unabhängigkeit des Anstiegs der biochemischen Marker vom Trainingsniveau beschreiben, konnte in einer neueren Metaanalyse bestätigt werden (Shave et al. 2007).

Ein Einflussfaktor auf den linksventrikulären Auswurf kann die Vorlast sein. Mit zunehmenden enddiastolischen Ventrikelvolumen erhöht sich die Wandspannung des Ventrikels und es kommt zu einer Steigerung des Schlagvolumens. Eine weitere Einflussgröße stellt die Nachlast dar, wobei die maximale enddiastolische Wandspannung vom Auswurfwiderstand abhängig ist. Dieser setzt sich im Wesentlichen aus dem systolischen Blutdruck und dem peripheren Widerstand zusammen. Eine erhöhte Nachlast führt in der Regel zu einem geringeren Schlagvolumen. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass der Parameter der im Tagging gemessenen Torsion von Änderungen in der Vor- und Nachlast weitestgehend unabhängig ist (Hansen et al. 1991). Die Torsion scheint jedoch von der ionotropen Stimulation der Katecholamine am Herzen abhängig zu sein. Die nach den Marathons gesteigerte Torsion könnte also eine Folge der erhöhten Katecholaminstimulation nach der extremen Ausdauerbelastung sein. In der 1991 publizierten Studie wird des Weiteren vermutet, dass der Parameter der Torsion sensitiver auf Katecholamineinfluss reagiert, als andere Parameter, wie zum Beispiel die Auswurffraktion, die die linksventrikuläre Leistung beschreiben (Hansen et al. 1991).

Die durch die langanhaltende Ausdauerbelastung hervorgerufene Überstimulation mit Katecholaminen könnte auch eine Erklärung für die erhöhte Rückrotationsgeschwindigkeit und die reduzierte Relaxationszeit während der Diastole sein. In einer Studie, die den Katecholamineinfluss auf die Diastole untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Katecholamine zur Steigerung der endsystolischen Torsion führen. Außerdem kommt es in der diastolischen Füllungsphase zu einer erhöhten Rückrotationsgeschwindigkeit. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um einen wichtigen Mechanismus der Energiefreisetzung handelt. Die Katecholamine führen zu einer Erhöhung der Torsion. Dadurch wird den elastischen Herzmuskelfasern während der Systole mehr Energie zugeführt. Diese Energie muss diastolisch wieder in Form einer gesteigerten und länger andauernden Rückrotationsgeschwindigkeit freigesetzt werden (Rademakers et al. 1992). Eine andere Studie untersuchte den Einfluss ischämischer Ereignisse auf die Diastole. Hierbei kam es zu einer Verlängerung der diastolischen Relaxation (Barnes et al. 2000). Die in unserer Studie gefundenen Veränderungen der verkürzten diastolischen Relaxationszeit und der länger andauernden erhöhten Rückrotationsgeschwindigkeit

deuten eher auf eine katecholamin-beeinflusste Veränderung nach dem Marathon hin als auf ein ischämisches Ereignis.

Im Anbetracht aller in dieser Studie erhobenen Parameter sollte man eher von einer durch den Marathon hervorgerufenen Belastung des Herzens durch eine katecholaminbedingte Überstimulation ausgehen, als von einem ischämischen Schaden im Rahmen von magnetresonanztomographisch nachweisbaren Myokardnekrosen.

8. LIMITATIONEN UND AUSSICHT

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein Marathonlauf keine myokardialen Zellschädigungen bedingt, die mit einer kontrastmittelunterstützten MRT-Untersuchung gemessen werden können. Nicht sicher ausgeschlossen werden konnten allerdings kleinere, diffuse Zellschädigungen, die unter der Auflösungsgrenze der MRT-Untersuchung liegen sowie ein verspätetes Auftreten eines reversiblen Zellschadens nach einem Marathon. Hierfür müsste in einer neuen Studie ein längerer Follow-Up über Tage oder Wochen mit einer kontrastmittelunterstützten MRT-Untersuchung konzipiert werden. Auch Längsschnittstudien zur Beurteilung der myokardialen Belastung bei wiederholten Marathonläufen sollten als Ansatz folgender Studien bedacht werden. Andere Studien haben nach längeren Ausdauerbelastungen eine geminderte Funktion des rechten Ventrikels festgestellt, was auf Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik zurückgeführt wurde (Neilan et al. 2006; Mousavi et al. 2009). In der vorliegenden Studie lag der Hauptfokus auf der Veränderung linksventrikulärer Herzwandbewegungen. Es sollte in zukünftigen Studien der rechte Ventrikel untersucht werden, um eventuelle rechtsventrikuläre Änderungen der Herzwandbewegung feststellen zu können. Ein anderer limitierender Faktor für die Risikostratifizierung eines Marathonlaufes ist, dass auf Grund der restriktierten Probandenzahl auch Raucher und Ex-Raucher in dieser Studie beachtet wurden und dieser kardiovaskuläre Risikofaktor somit nicht ausgeschlossen werden konnte. Inwieweit die in dieser Studie festgestellten Änderungen der Herzwandbewegung einen Einfluss auf die Entwicklung einer akuten, nicht-ischämischen Herzinsuffizienz oder Arrhythmien, bei einer starken Ausdauerbelastung von gefährdeten Sportlern haben, muss noch im Detail untersucht werden. Das Paradoxon der positiven Effekte von Ausdauerbelastungen einerseits und der negativen Effekte von Extrembelastungen andererseits konnte nicht komplett aufgelöst werden. Die gewonnenen Daten dieser Arbeit werden allerdings bei der zukünftigen Beantwortung weiterer Fragestellungen zum Thema der Risikostratifizierung des Marathonlaufes weiterhelfen können.

9. EIGENANTEIL DER STUDIE

Der Umfang der vorliegenden Studie benötigte die Zusammenarbeit eines großen Teams. In diesem Abschnitt soll dargestellt werden, welche Aufgaben und Untersuchungen dabei von mir als Doktoranden selbst durchgeführt wurden.

Zu meinen Aufgaben gehörte von Anfang an die Mitausarbeitung des Studiendesigns sowie die Rekrutierung und die Betreuung der Sportler. Hierzu gehörte sowohl die terminliche Koordination aller Untersuchungen als auch die Organisation des Trainings der Läufer. Des Weiteren war ich an der Organisation und Durchführung der Marathonveranstaltungen massgeblich beteiligt. Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden alle magnetresonanztomographischen Untersuchungen von mir organisiert und zusammen mit Frau Dr. med. Alexandra Keithahn durchgeführt und die dabei gewonnen Datensätze ausgewertet. Sowohl die statistische Zusammenfassung und Auswertung der MRT-Daten als auch der Sonographie- und Biochemiemarker-Daten wurden in Zusammenarbeit mit meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Henner Hanssen, angefertigt. Nach Auswertung aller Daten wurde die Publikation dieser Arbeit unter der Leitung meines Betreuers ausgearbeitet. Dr. Hanssen war für die Gesamtleitung und Auswertung der Studie sowie der Umsetzung und Betreuung dieser Doktorarbeit verantwortlich.

10. LITERATURVERZEICHNIS

- 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**(19): 1355-61.
- Alpert, J. S., K. Thygesen, E. Antman and J. P. Bassand (2000). "Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **36**(3): 959-69.
- Apple, F. S., H. E. Quist, P. J. Doyle, A. P. Otto and M. M. Murakami (2003). "Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations." Clin Chem **49**(8): 1331-6.
- Arques, S., E. Roux and R. Luccioni (2007). "Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E') ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function." Cardiovasc Ultrasound **5**: 16.
- Barnes, E., C. S. Baker, D. P. Dutka, O. Rimoldi, C. A. Rinaldi, P. Nihoyannopoulos, P. G. Camici and R. J. Hall (2000). "Prolonged left ventricular dysfunction occurs in patients with coronary artery disease after both dobutamine and exercise induced myocardial ischaemia." Heart **83**(3): 283-9.
- Bogaert, J. (2005). Clinical Cardiac MRI. Berlin-Heidelberg-New York, Springer.
- Carlson, S. A., J. M. Hootman, K. E. Powell, C. A. Macera, G. W. Heath, J. Gilchrist, C. D. Kimsey, Jr. and H. W. Kohl, 3rd (2006). "Self-reported injury and physical activity levels: United States 2000 to 2002." Ann Epidemiol **16**(9): 712-9.
- Cerqueira, M. D., N. J. Weissman, V. Dilsizian, A. K. Jacobs, S. Kaul, W. K. Laskey, D. J. Pennell, J. A. Rumberger, T. Ryan and M. S. Verani (2002). "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association." Circulation **105**(4): 539-42.
- Dickhuth, H. H., A. Nause, J. Staiger, T. Bonzel and J. Keul (1983). "Two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular volume and stroke volume of endurance-trained athletes and untrained subjects." Int J Sports Med **4**(1): 21-6.
- Epstein, F. H. (2007). "MRI of left ventricular function." J Nucl Cardiol **14**(5): 729-44.
- Fletcher, G. F., G. Balady, S. N. Blair, J. Blumenthal, C. Caspersen, B. Chaitman, S. Epstein, E. S. Sivarajan Froelicher, V. F. Froelicher, I. L. Pina and M. L. Pollock (1996). "Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association." Circulation **94**(4): 857-62.
- Foll, D., B. Jung, E. Schilli, F. Staehle, A. Geibel, J. Hennig, C. Bode and M. Markl "Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender." Circ Cardiovasc Imaging **3**(1): 54-64.
- Fu, F., J. Nie and T. K. Tong (2009). "Serum cardiac troponin T in adolescent runners: effects of exercise intensity and duration." Int J Sports Med **30**(3): 168-72.
- Gotte, M. J., T. Germans, I. K. Russel, J. J. Zwanenburg, J. T. Marcus, A. C. van Rossum and D. J. van Veldhuisen (2006). "Myocardial strain and torsion quantified by

- cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function." *J Am Coll Cardiol* **48**(10): 2002-11.
- Gotte, M. J., A. C. van Rossum, J. W. R. Twisk, J. P. A. Kuijjer, J. T. Marcus and C. A. Visser (2001). "Quantification of regional contractile function after infarction: strain analysis superior to wall thickening analysis in discriminating infarct from remote myocardium." *J Am Coll Cardiol* **37**(3): 808-17.
- Hall, C. (2004). "Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP." *Eur J Heart Fail* **6**(3): 257-60.
- Hansen, D. E., G. T. Daughters, 2nd, E. L. Alderman, N. B. Ingels, E. B. Stinson and D. C. Miller (1991). "Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans." *Circulation* **83**(4): 1315-26.
- 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**(9): 1081-93.
- Henry, W. L., A. DeMaria, R. Gramiak, D. L. King, J. A. Kisslo, R. L. Popp, D. J. Sahn, N. B. Schiller, A. Tajik, L. E. Teichholz and A. E. Weyman (1980). "Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography." *Circulation* **62**(2): 212-7.
- Holman, E. R., H. P. van Jonbergen, P. R. van Dijkman, A. van der Laarse, A. de Roos and E. E. van der Wall (1993). "Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size." *Am J Cardiol* **71**(12): 1036-40.
- Hunold, P., T. Schlosser, F. M. Vogt, H. Eggebrecht, A. Schmermund, O. Bruder, W. O. Schuler and J. Barkhausen (2005). "Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease." *AJR Am J Roentgenol* **184**(5): 1420-6.
- Johnson, T., D. Hahn and J. Sandstede (2004). "[Quantitative analysis of left ventricular wall motion with MRI tagging]." *Radiologe* **44**(2): 158-63.
- Kim, R. J., E. L. Chen, J. A. Lima and R. M. Judd (1996). "Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction." *Circulation* **94**(12): 3318-26.
- Knebel, F., I. Schimke, S. Schroeckh, H. Peters, S. Eddicks, S. Schattke, L. Brechtel, J. Lock, K. D. Wernecke, H. Dreger, S. Grubitz, J. Schmidt, G. Baumann and A. C. Borges (2009). "Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers." *J Am Soc Echocardiogr* **22**(7): 803-9.
- Korff, S., H. A. Katus and E. Giannitsis (2006). "Differential diagnosis of elevated troponins." *Heart* **92**(7): 987-93.
- Lamppa, R. (2009). "Running USA's Annual Marathon Report 2010." *Running USA*, 2010, from www.runningusa.org.
- Lederman, R. J. (2005). "Cardiovascular interventional magnetic resonance imaging." *Circulation* **112**(19): 3009-17.
- Lee, S. W., E. Y. Choi, S. Y. Jung, S. T. Choi, S. K. Lee and Y. B. Park "E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis." *Clin Exp Rheumatol* **28**(2 Suppl 58): S12-7.

- Lubien, E., A. DeMaria, P. Krishnaswamy, P. Clopton, J. Koon, R. Kazanegra, N. Gardetto, E. Wanner and A. S. Maisel (2002). "Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings." Circulation **105**(5): 595-601.
- Maron, B. J., P. S. Douglas, T. P. Graham, R. A. Nishimura and P. D. Thompson (2005). "Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes." J Am Coll Cardiol **45**(8): 1322-6.
- Mewton, N., P. Croisille, D. Revel, O. Weber, C. B. Higgins and M. Saeed (2008). "Left ventricular postmyocardial infarction remodeling studied by combining MR-tagging with delayed MR contrast enhancement." Invest Radiol **43**(4): 219-28.
- Mogelvang, R., P. Sogaard, S. A. Pedersen, N. T. Olsen, J. L. Marott, P. Schnohr, J. P. Goetze and J. S. Jensen (2009). "Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population." Circulation **119**(20): 2679-85.
- Mohlenkamp, S., N. Lehmann, F. Breuckmann, M. Brocker-Preuss, K. Nassenstein, M. Halle, T. Budde, K. Mann, J. Barkhausen, G. Heusch, K. H. Jockel and R. Erbel (2008). "Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners." Eur Heart J **29**(15): 1903-10.
- Moore, C. C., C. H. Lugo-Olivieri, E. R. McVeigh and E. A. Zerhouni (2000). "Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging." Radiology **214**(2): 453-66.
- Moore, C. C., E. R. McVeigh and E. A. Zerhouni (2000). "Quantitative tagged magnetic resonance imaging of the normal human left ventricle." Top Magn Reson Imaging **11**(6): 359-71.
- 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**(10): 1467-72.
- Nagueh, S. F., C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka and A. Evangelisa (2009). "Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography." Eur J Echocardiogr **10**(2): 165-93.
- 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 (2006). "Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon." Circulation **114**(22): 2325-33.
- Neumayr, G., H. Gaenger, R. Pfister, W. Sturm, S. P. Schwarzacher, G. Eibl, G. Mitterbauer and H. Hoernagl (2001). "Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise." Am J Cardiol **87**(3): 369-71, A10.
- Oxenham, H. C., A. A. Young, B. R. Cowan, T. L. Gentles, C. J. Occleshaw, C. G. Fonseca, R. N. Doughty and N. Sharpe (2003). "Age-related changes in myocardial relaxation using three-dimensional tagged magnetic resonance imaging." J Cardiovasc Magn Reson **5**(3): 421-30.
- Paetsch, I., D. Foll, A. Kaluza, R. Luechinger, M. Stuber, A. Bornstedt, A. Wahl, E. Fleck and E. Nagel (2005). "Magnetic resonance stress tagging in ischemic heart disease." Am J Physiol Heart Circ Physiol **288**(6): H2708-14.

- Paffenbarger, R. S., Jr., R. T. Hyde, A. L. Wing, I. M. Lee, D. L. Jung and J. B. Kampert (1993). "The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men." *N Engl J Med* **328**(8): 538-45.
- Pohost, G. M., L. Hung and M. Doyle (2003). "Clinical use of cardiovascular magnetic resonance." *Circulation* **108**(6): 647-53.
- Powell, K. E., P. D. Thompson, C. J. Caspersen and J. S. Kendrick (1987). "Physical activity and the incidence of coronary heart disease." *Annu Rev Public Health* **8**: 253-87.
- Rademakers, F. E., M. B. Buchalter, W. J. Rogers, E. A. Zerhouni, M. L. Weisfeldt, J. L. Weiss and E. P. Shapiro (1992). "Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines." *Circulation* **85**(4): 1572-81.
- Ricciardi, M. J., E. Wu, C. J. Davidson, K. M. Choi, F. J. Klocke, R. O. Bonow, R. M. Judd and R. J. Kim (2001). "Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation." *Circulation* **103**(23): 2780-3.
- Sahn, D. J., A. DeMaria, J. Kisslo and A. Weyman (1978). "Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements." *Circulation* **58**(6): 1072-83.
- Sandstede, J., C. Lipke, M. Beer, S. Hofmann, T. Pabst, W. Kenn, S. Neubauer and D. Hahn (2000). "Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging." *Eur Radiol* **10**(3): 438-42.
- Sandvik, L., J. Erikssen, E. Thaulow, G. Erikssen, R. Mundal and K. Rodahl (1993). "Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men." *N Engl J Med* **328**(8): 533-7.
- Sarna, S., T. Sahi, M. Koskenvuo and J. Kaprio (1993). "Increased life expectancy of world class male athletes." *Med Sci Sports Exerc* **25**(2): 237-44.
- Scharhag, J., K. George, R. Shave, A. Urhausen and W. Kindermann (2008). "Exercise-associated increases in cardiac biomarkers." *Med Sci Sports Exerc* **40**(8): 1408-15.
- Scherr, J., S. Braun, T. Schuster, C. Hartmann, S. Moehlenkamp, B. Wolfarth, A. Pressler and M. Halle "72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon." *Med Sci Sports Exerc* **43**(10): 1819-27.
- Schulz-Menger, J., H. Abdel-Aty, A. Rudolph, T. Elgeti, D. Messroghli, W. Utz, P. Boye, S. Bohl, A. Busjahn, B. Hamm and R. Dietz (2008). "Gender-specific differences in left ventricular remodelling and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance." *Eur J Heart Fail* **10**(9): 850-4.
- Selvanayagam, J. B., I. Porto, K. Channon, S. E. Petersen, J. M. Francis, S. Neubauer and A. P. Banning (2005). "Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging." *Circulation* **111**(8): 1027-32.
- 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**(3): 169-76.
- 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**(12): 2099-106.
- Siscovick, D. S., N. S. Weiss, R. H. Fletcher and T. Lasky (1984). "The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise." *N Engl J Med* **311**(14): 874-7.

- Sohn, D. W., I. H. Chai, D. J. Lee, H. C. Kim, H. S. Kim, B. H. Oh, M. M. Lee, Y. B. Park, Y. S. Choi, J. D. Seo and Y. W. Lee (1997). "Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function." J Am Coll Cardiol **30**(2): 474-80.
- Stuber, M., E. Nagel, S. E. Fischer, M. A. Spiegel, M. B. Scheidegger and P. Boesiger (1998). "Quantification of the local heartwall motion by magnetic resonance myocardial tagging." Comput Med Imaging Graph **22**(3): 217-28.
- Stuber, M., M. B. Scheidegger, S. E. Fischer, E. Nagel, F. Steinemann, O. M. Hess and P. Boesiger (1999). "Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis." Circulation **100**(4): 361-8.
- Thelen, M. (2007). Bildgebende Kardiagnostik. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag.
- Thiele, H., E. Nagel, I. Paetsch, B. Schnackenburg, A. Bornstedt, M. Kouwenhoven, A. Wahl, G. Schuler and E. Fleck (2001). "Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents." J Magn Reson Imaging **14**(4): 362-7.
- Thompson, P. D., D. Buchner, I. L. Pina, G. J. Balady, M. A. Williams, B. H. Marcus, K. Berra, S. N. Blair, F. Costa, B. Franklin, G. F. Fletcher, N. F. Gordon, R. R. Pate, B. L. Rodriguez, A. K. Yancey and N. K. Wenger (2003). "Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)." Circulation **107**(24): 3109-16.
- Thompson, P. D., B. A. Franklin, G. J. Balady, S. N. Blair, D. Corrado, N. A. Estes, 3rd, 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**(17): 2358-68.
- 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**(5): 1148-53.
- Urhausen, A., J. Scharhag, M. Herrmann and W. Kindermann (2004). "Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events." Am J Cardiol **94**(5): 696-8.
- Urheim, S., T. Edvardsen, H. Torp, B. Angelsen and O. A. Smiseth (2000). "Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function." Circulation **102**(10): 1158-64.
- Zerhouni, E. A., D. M. Parish, W. J. Rogers, A. Yang and E. P. Shapiro (1988). "Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion." Radiology **169**(1): 59-63.

11. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	Untersuchungsablauf unmittelbar nach dem Marathon	20
Abb. 2	Prinzipien eines Sandwich-Immunoassays	22
Abb. 3	Übersicht der echokardiographischen Schnittebenen <i>Schematische Darstellung eines parasternalen Langachschnittes, eines Kurzachschnittes, eines Vierkammerblickes und eines Zweikammerblickes. Abbildungen aus Atlas of Echocardiography; http://www.yale.edu/imaging/echo_atlas/view/index.html. Darunter eine Aufnahme des gepulsten Dopplers und des Gewebedopplers aus eigenen Aufnahmen.</i>	26
Abb. 4	a)-d) Schematische Darstellung des Einflusses eines Magnetresonanztomographen auf Protonen	29
Abb. 5	Schematischer Aufbau eines Magnetresonanztomographen <i>Abbildung aus http://www.yale.edu/imaging/techniques/mri_diagram/index.html</i>	29
Abb. 6	Prinzip der Inversionszeit <i>modifiziert nach Thelen, 2007, Seite 122</i>	32
Abb. 7	Entstehung der Taggingaufnahmen	33
Abb. 8	Philips ACS 1,5 T Scanner, Herzsple und dessen Anwendung <i>Abbildung aus http://www.healthcare.philips.com</i>	34
Abb. 9	a)-e) Entstehung der Positionierungsaufnahmen	36
Abb. 10	Ebenen der Late Enhancement Aufnahmen	37
Abb. 11	a)-c) Übersicht der Taggingparameter <i>modifiziert nach Gotte, Germans et al., 2006</i>	42
Abb. 12	Screenshot des Softwareprogramm Tag Track, Auswertung des Circumferential Strain	42
Abb. 13	Verlauf der Herzfrequenz	45
Abb. 14	Verlauf der systolischen Blutdruckwerte	46
Abb. 15	Verlauf der diastolischen Blutdruckwerte	46
Abb. 16	Verlauf des cTnT	48
Abb. 17	Verlauf des NT-proBNP	48
Abb. 18	Verlauf der E/A Ratio	51
Abb. 19	Verlauf der E/E` Ratio	51

Abb. 20	Circumferential Strain Apex	54
Abb. 21	Circumferential Strain Basis	54
Abb. 22	Radial Shortening Apex	55
Abb. 23	Radial Shortening Basis	55
Abb. 24	Torsion	58
Abb. 25	Rotationsgeschwindigkeit Herzspitze	58

12. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	18
Tabelle 2	Übersicht der Untersuchungen	20
Tabelle 3	Übersicht echokardiographischer Untersuchungsparameter	25
Tabelle 4	Übersicht der verwendeten MR Sequenzen	38
Tabelle 5	Charakteristika des Studienkollektives	44
Tabelle 6	Übersicht der Basisparameter	45
Tabelle 7	Biochemische Marker: Prä- und Postmarathon	47
Tabelle 8	Biochemische Marker: Follow Up	47
Tabelle 9	Echokardiographieergebnisse: Prä- und Postmarathon	50
Tabelle 10	Echokardiographieergebnisse: Follow Up	50
Tabelle 11	Untersuchungsergebnisse CS, RS, LS	53
Tabelle 12	Untersuchungsergebnisse Torsion, Torsionsgeschwindigkeit und Rückrotationsgeschwindigkeit	57

13. PUBLIKATION

Clin Sci (Lond). 2011 Feb;120(4):143-52.

Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running.

Hanssen H, Keithahn A, Hertel G, Drexel V, Stern H, Schuster T, Lorang D, Beer AJ, Schmidt-Trucksäss A, Nickel T, Weis M, Botnar R, Schwaiger M, Halle M.

‡Department of Nuclear Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany.

Abstract

Recent reports provide indirect evidence of myocardial injury and ventricular dysfunction after prolonged exercise. However, existing data is conflicting and lacks direct verification of functional myocardial alterations by CMR [cardiac MR (magnetic resonance)]. The present study sought to examine structural myocardial damage and modification of LV (left ventricular) wall motion by CMR imaging directly after a marathon. Analysis of cTnT (cardiac troponin T) and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) serum levels, echocardiography [pulsed-wave and TD (tissue Doppler)] and CMR were performed before and after amateur marathon races in 28 healthy males aged 41 ± 5 years. CMR included LGE (late gadolinium enhancement) and myocardial tagging to assess myocardial injury and ventricular motion patterns. Echocardiography indicated alterations of diastolic filling [decrease in E/A (early transmitral diastolic filling velocity/late transmitral diastolic filling velocity) ratio and E' (tissue Doppler early transmitral diastolic filling velocity)] postmarathon. All participants had a significant increase in NT-proBNP and/or cTnT levels. However, we found no evidence of LV LGE. MR tagging demonstrated unaltered radial shortening, circumferential and longitudinal strain. Myocardial rotation analysis, however, revealed an increase of maximal torsion by 18.3% (13.1 ± 3.8 to 15.5 ± 3.6 °; $P=0.002$) and maximal torsion velocity by 35% (6.8 ± 1.6 to 9.2 ± 2.5 °·s⁻¹; $P<0.001$). Apical rotation velocity during diastolic filling was increased by 1.23 ± 0.33 °·s⁻¹ after marathon ($P<0.001$) in a multivariate analysis adjusted for heart rate, whereas peak untwist rate showed no relevant changes. Although marathon running leads to a transient increase of cardiac biomarkers, no detectable myocardial necrosis was observed as evidenced by LGE MRI (MR imaging). Endurance exercise induces an augmented systolic wringing motion of the myocardium and increased diastolic filling velocities. The stress of marathon running seems to be better described as a burden of myocardial overstimulation rather than cardiac injury.

PMID: 20815809

14. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich gerne herzlich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation tatkräftig zur Seite standen.

Ich bedanke mich sehr bei Herrn Univ. - Prof. Dr. Martin Halle für die freundliche Überlassung des Themas und die weitere Betreuung durch wertvolle Ratschläge. Die konstruktiven Anregungen haben zum Erfolg dieser Arbeit geführt.

Meine weitere große Dankbarkeit gilt Herrn Dr. Henner Hanssen für die intensive und hervorragende fachliche Betreuung dieser Arbeit, die jederzeit möglichen Besprechungen und die exzellente Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser Studie. Für das Zusammenwirken bei der Umsetzung der Studie möchte ich des Weiteren recht herzlich Verena Drexel, Dan Lorang und Dennis Weber danken.

Für die Möglichkeit der Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchung möchte ich mich bei Herrn Univ. - Prof. Dr. Manfred Schwaiger bedanken. Für die tatkräftige Unterstützung in der Erhebung der radiologischen Untersuchungsabschnitte gilt mein Dank Dr. Alexandra Keithahn, PD Dr. Ambros Beer, Sylvia Schachoff und Susan Rosenfeld. Für die beratende Unterstützung danke ich PD Dr. Heiko Stern, Prof. Rene Botnar, Dr. Sebastian Kozerke, Dr. Roger Luechinger und Dr. Gérard Crelier.

Für die weitere Unterstützung zum Gelingen der Studie danke ich Katharina Blume, Julian Mehl, Marion Bliemeister, Claudia Jerenko und der gesamten Gruppe der MTAs und allen anderen Mitarbeitern der Sportmedizin sowie allen freiwilligen Helfern bei den Marathonveranstaltungen und natürlich all unseren Athleten.

Ganz besonderer Dank gilt auch Dr. Tibor Schuster für die Unterstützung und Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Letztendlich möchte ich mich noch bei meiner gesamten Familie bedanken, die mich in allen Phasen meiner Ausbildung unterstützt und mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht hat sowie bei Simone Meier für all die Unterstützung in der langen Zeit.