

---

**Auswirkungen von körperlichem  
Dauerstress auf das  
kardiovaskuläre System unter  
genauerer Betrachtung des  
TransEurope-FootRace 2009**

---



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen

**Auswirkungen von körperlichem  
Dauerstress auf das kardiovaskuläre  
System unter genauerer Betrachtung des  
TransEurope-FootRace 2009**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Lydia Schwer

aus Villingen im Schwarzwald

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. T. Nickel

Mitberichterstatter: Prof. Christian K. Lackner

Prof. Michael Fischereider

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. K. Lackermair

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2018

*Meiner Familie und Freunden  
sowie  
Harald und Bonnie  
gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Stress	1
1.2	Die Stressantwort	2
1.3	Körperliche Aktivität – physischer Stress	4
1.4	Ziel der Arbeit	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1	Software	10
2.2	Studiendesign	10
2.2.1	Der TEFR 2009, ein Etappen-Ultramarathonlauf	10
2.2.2	Das Rennen und die Strecke	10
2.2.3	Die TEFR Studie und die Studienteilnehmer	11
2.2.4	Die Visiten1-5	12
2.2.5	Erhebung der klinischen Parameter	15
2.2.6	Erhebung der körperlichen Fitness	15
2.3	Blutseparation	16
2.4	Analyse der Messparameter	17
2.4.1 - 2.4.4	Die Bestimmung von Copeptin, CGA, cTnI und NT-proBNP	17-27
2.5	Statistische Auswertung	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	Studienpopulation	29
3.2	Konzentrationen der Messparameter und ihrer Differenzen	31
3.2.1 - 3.2.4	Copeptin, CGA, cTnI, NT-proBNP	31-38
3.3	Vergleich der Messparameter-Konzentrationen von Finisher und Non Finisher	39
3.3.1 - 3.3.4	Copeptin, CGA, cTnI, NT-proBNP	40-44

3.4	Korrelationsanalysen .....	44
3.4.1	Korrelation von Chromogranin A und cTnI .....	44
3.4.2	Korrelation von Chromogranin A und NT-proBNP .....	45
3.4.3	Korrelation von cTnI und NT-proBNP .....	45
3.5	Einfluss des Alters auf die Messparameter .....	46
3.6	Einfluss der Laufgeschwindigkeit auf die Messparameter .....	46
3.7	Einfluss der körperlichen Fitness auf die Messparameter .....	48
3.7.1	Trainingsverhalten 16 Monate vor dem TEFR 2009 .....	48
3.7.2	Trainingsverhalten zwei Monate vor dem TEFR 2009 .....	48
3.8	Einfluss der Lauferfahrung auf die Messparameter .....	49
3.8.1	Einfluss der Laufjahre .....	49
3.8.2	Einfluss der vollendeten Marathons, UM, MDUM und MSUM .....	50
3.9	Einfluss der gelaufenen Bestzeiten auf die Messparameter .....	50
3.9.1	Einfluss der BZ Marathon, BZ 50 Km und BZ 100 Km .....	50
3.9.2	Einfluss der BZ 6, 12 und 24 Stunden .....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Diskussion der Auswirkungen des TEFR auf die Copeptin-, CGA-, cTnI- und NT-proBNP-Konzentrationen der Läufer .....	52
4.2.	Diskussion der Aussagekraft der Ergebnisse .....	53
4.2	Grenzen der Studie .....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>

## Literaturverzeichnis

### Publikation

### Danksagung

### Lebenslauf

### Eidesstattliche Versicherung

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AVP	Arginin-Vasopressin
CGA	Chromogranin A
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
cTnI	kardiales Troponin I
ECL	Electrochemilumineszenz
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
KHK	Koronare Herzkrankheit
NT-pro-BNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
OTS	Overtraining-Syndrome
TEFR	Transeurope Footrace
TRACE	Time-resolved Amplified Cryptate Emission
TTC	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitpunkte der Blutentnahmen, Kilometeranzahl und Abnahmedatum.....	13
Tabelle 2: Chronologischer Auflistung der Einzeletappen.. .....	14
Tabelle 3: Daten körperliche Fitness 16 Monate vor dem TEFR .....	16
Tabelle 4: Daten körperliche Fitness zwei Monate vor dem TEFR .....	16
Tabelle 5: Angaben zur Lauferfahrung und zu Bestzeiten vor dem TEFR .....	16
Tabelle 6: Basis Informationen der TEFR-Studien Teilnehmer (Schutz et al., 2013) ...	30
Tabelle 7: Gründe für das Ausscheiden von Läufern (Schutz et al., 2012) .....	30
Tabelle 8: Anzahl der analysierten Blutproben .....	30
Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse von cTnI und CGA .....	44
Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse von CGA und NT-proBNP .....	45
Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse von cTnI und NT-proBNP .....	45



## Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Auswirkungen von Stress auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und das Sympathische Nervensystem .....	3
Abb.2: Darstellung der J-förmigen Beziehung von dem Maß an Körperlicher Aktivität ..	5
Abb.3: Streckenverlauf des Transeuropalaufs 2009.....	13
Abb.4: Trace-Prinzip (Time-resolved Amplified Cryptate Emission) .....	18
Abb.5: Elektrochemielumineszenz (ECL) Technik.....	26
Abb.6: Copeptin-Konzentrationen im Verlauf .....	32
Abb.7: Differenzen der Copeptin-Konzentrationen .....	32
Abb.8: Chromogranin A (CGA)-Konzentrationen im Verlauf.....	34
Abb.9: Differenzen der CGA-Konzentrationen .....	34
Abb.10: cTnI-Konzentrationen im Verlauf.....	36
Abb.11: Differenzen der cTnI-Konzentrationen .....	36
Abb. 12: NT-pro-BNP-Konzentrationen im Verlauf .....	37
Abb.13 Differenzen der NT-pro-BNP-Konzentrationen.....	38
Abb.14: Copeptin-Konzentration – Vergleich von Finishern und Non Finishern.....	40
Abb.15: Chromogranin A-Konzentration - Vergleich von Finishern und Non Finishern	41
Abb.16: cTnI-Konzentration - Vergleich von Finishern und Non Finishern.....	42
Abb.17: NT-pro-BNP-Konzentration - Vergleich von Finishern und Non Finishern .....	43
Abb.18: Durchschnittsgeschwindigkeit in Kilometer/Stunde (km/h) .....	47

# 1 Einleitung

## 1.1 Stress

Unter Stress versteht man die körperliche und geistige Reaktion eines Organismus, die durch Reizzustände (Stressoren) hervorgerufen wird und zur Bewältigung besonderer Anforderung befähigt (Butler, 1993).

Es gibt ganz verschiedene Arten von Stressoren. Man kann beispielsweise zwischen psychischen und körperlichen Stressoren differenzieren. Faktoren, die zur Genese von psychischem Stress beitragen sind unter anderem Mangel an finanzieller Sicherheit, schlechte Beschäftigungsaussichten und übermäßiger Leistungsdruck (Deasy, Coughlan, Pironom, Jourdan, & McNamara, 2014). Körperliche Schwerstarbeit, Schichtarbeit und die Ausübung von Extremsportarten sind Beispiele für körperliche Stressoren (Chrousos, 2009; T. Nickel et al., 2012).

Dabei muss Stress, entgegen der heute häufigen ersten Assoziation, nicht zwangsweise negativ für den Menschen sein. Stressforscher unterscheiden positiven Stress (Eustress) von einem negativen Stress (Distress) (Aschbacher et al., 2013). Eustress steigert unsere Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit und damit unsere Produktivität. Distress hingegen wirkt auf den Menschen überfordernd und bedrohlich. Ursprünglich ist die Stressreaktion für den Menschen sogar lebenswichtig und ein uralter Mechanismus des Körpers. Sie ist die Antwort auf Bedrohungs Zustände und diente unseren Vorfahren dazu, diese durch Kampf oder Flucht (fight-or-flight) zu meistern. Beim modernen Menschen sind noch die gleichen biochemischen Prozesse erhalten. Der drastische Wandel unserer Gesellschaft geht jedoch einher mit einer Reizüberflutung sowie steigendem Leistungsdruck. Und obwohl Stress heutzutage allgegenwärtig ist, ist dessen Quantifizierung oft nicht einfach (Chrousos, 2009). Ansatzpunkte zur Quantifizierung liegen zum einen in der subjektiven Eigeneinschätzung, welche über Score-Systeme ermittelt werden kann, sowie in der objektiven Messung von Stresshormonen wie beispielsweise Chromogranin A und Copeptin, die während der Stressantwort ausgeschüttet werden.

## 1.2 Die Stressantwort

Der Organismus antwortet auf den einwirkenden Stressor mit einer kompensatorischen Anpassungsreaktion (Pacak & Palkovits, 2001). Diese Stressantwort ist ein komplexes Phänomen. Als Bewältigungsmechanismus beinhaltet sie neben dem Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und Immunsystem zwei neuronale Systeme, durch welche sie koordiniert und abgestimmt wird: Das sind das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System und das sympathische Nervensystem (Abb.1).

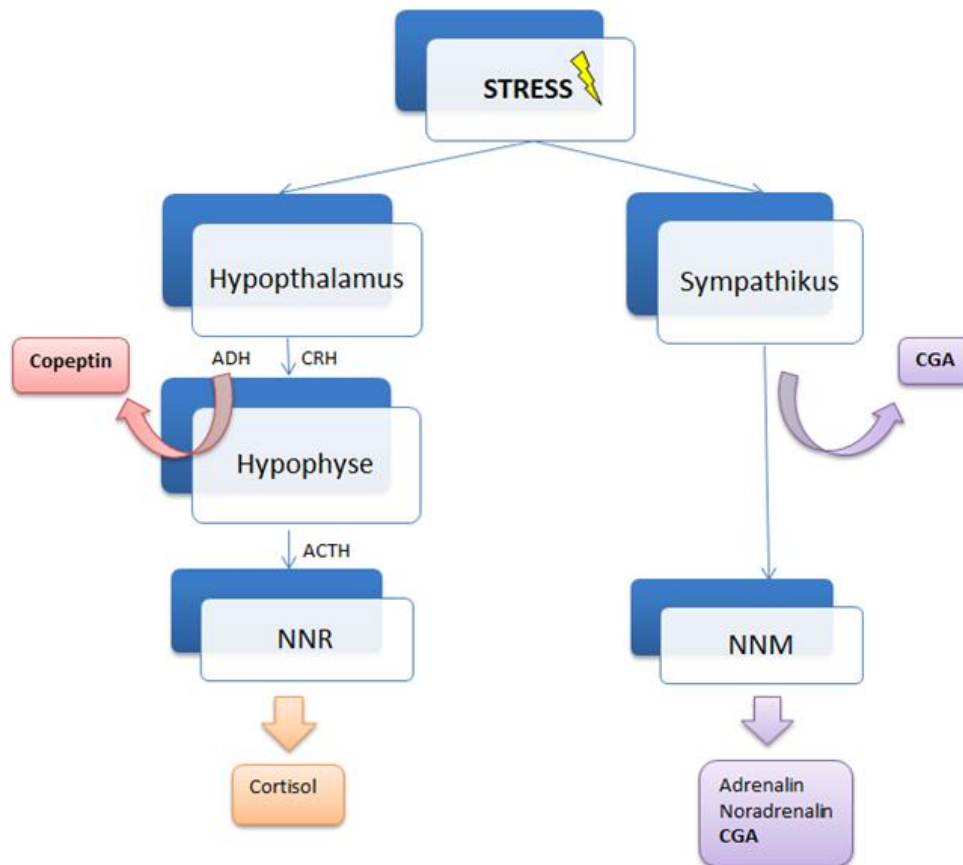
Bei aufkommendem Stress erhalten im Laufe der Stressantwort die Zellen des Hypothalamus Informationen vom limbischen System und vom Hirnstamm und aktivieren daraufhin die Transkription multipler Gene, unter anderem von CRH (Corticotropin-Releasing-Hormone) und ADH (Antidiuretisches Hormon) (Lightman, 2008).

Als zentrales Hormon wird ADH bzw. äquimolar dessen C-terminaler Teil Copeptin als Reaktion auf schwere stress-induzierte Ereignisse aus der Neurohypophyse freigesetzt. Aufgrund der stabilen Form des Copeptin stellt die Copeptin-Bestimmung im Plasma eine einfachere sowie schnellere Alternative zur ADH Bestimmung dar (Chai, Hui, Li, Xiao, & Tang, 2009; Diagnostics, 1998-2013). Copeptin ist als ein sensibler Marker für das individuelle Stress-Level des Körpers anzusehen. Daher wird es auch in Notaufnahmen zunehmend eingesetzt und dient beispielsweise der Verbesserung der Frühdiagnose eines akuten Myokardinfarktes (AMI), da Copeptin den endogenen Stresszustand gleich am Anfang eines AMI objektiv messbar macht (Müller, 2012).

CRH führt in der Adenohypophyse zur Synthese und Sekretion von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), welches wiederum die Produktion und Freisetzung von Stresshormonen in der Nebennierenrinde reguliert.

Zeitgleich wird bei der Stressantwort auch der Sympathikus aktiviert, der die Freisetzung von Adrenalin, Noradrenalin und Chromogranin A (CGA) im Nebennierenmark veranlasst. Der systemische CGA-Spiegel korreliert daher mit der Aktivierung des Sympathikus im Nebennierenmark und kann als Maß für die sympathische Aktivität im Körper herangezogen werden (Cryer, Wortsman, Shah, Nowak, & Deftos, 1991). Nach der Exozytose wird CGA in kleinere biologisch aktive Peptide gespalten, die durch die Regulation des Gefäßtonus sowie der chronotropen und ionotropen Herzfunktion auch Einfluss auf den Blutdruck haben (Di Comite & Morganti, 2011). Klinisch hat CGA hohe Vorhersagekraft für die Morbidität und

Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ischämischen Herzerkrankungen. Somit hat sich das Stresshormon ebenfalls als ein sensibler Marker für den Nachweis einer myokardiale Dysfunktion erwiesen (Di Comite & Morganti, 2011).



**Abb.1: Auswirkungen von Stress auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und das Sympathische Nervensystem.** Durch übergeordnete Zentren werden bei Stress die Zellen des Hypothalamus aktiviert und zur Transkription multipler Gene angeregt. Dazu gehören zum einen CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) und ADH (Antidiuretisches Hormon) bzw. äquimolar der C-terminale Teil Copeptin. An den Hypophysenzellen wirken CRH und ADH auf die Synthese und Sekretion unterschiedlicher Hormone, darunter auch ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), das wiederum in der NNR (Nebennierenrinde) zur Produktion und Freisetzung von Stresshormonen wie beispielsweise Cortisol führt. Zeitgleich wird bei der Stressantwort das Sympathische Nervensystem aktiviert, das die Freisetzung von Adrenalin, Noradrenalin und CGA (Chromogranin A) im NNM (Nebennierenmark) veranlasst.

Die Aktivierung des Stress-Systems fördert die Aufmerksamkeit, Wachheit, Wachsamkeit und Wahrnehmungsfähigkeit und unterdrückt vegetative Funktionen wie beispielsweise Reproduktion, Wachstum und Verdauung. Der Blutdruck und die Herzfrequenz steigen an. Es kommt zur Stimulation der Gluconeogenese, der Glykogenolyse, der Lipolyse und der hepatischen Glucose Sekretion. Die freigesetzte

Energie dient dem erhöhten Nährstoffbedarf von Gehirn, Herz und Skelettmuskulatur. Der gleichzeitig erhöhte Sauerstoffbedarf wird durch verstärkte Ventilation gedeckt (Chrousos, 2009). Der Organismus befindet sich nun in einem erhöhten Bereitschaftszustand und ist in der Lage, der Herausforderung mit Kampf oder Flucht zu entgegenen.

Ist die Herausforderung bewältigt beziehungsweise die Bedrohung entschärft, reagiert auch der Körper vor Urzeiten mit Entspannung. Ist der Stressor jedoch nicht nur kurzzeitig präsent sondern über einen längeren Zeitraum vorhanden oder folgen mehrere Stressreize hintereinander, kommt es zu chronischem Stress. Der Körper hat keine Zeit zur Erholung. Der Organismus reagiert mit einer Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und des sympathischen Nervensystems.

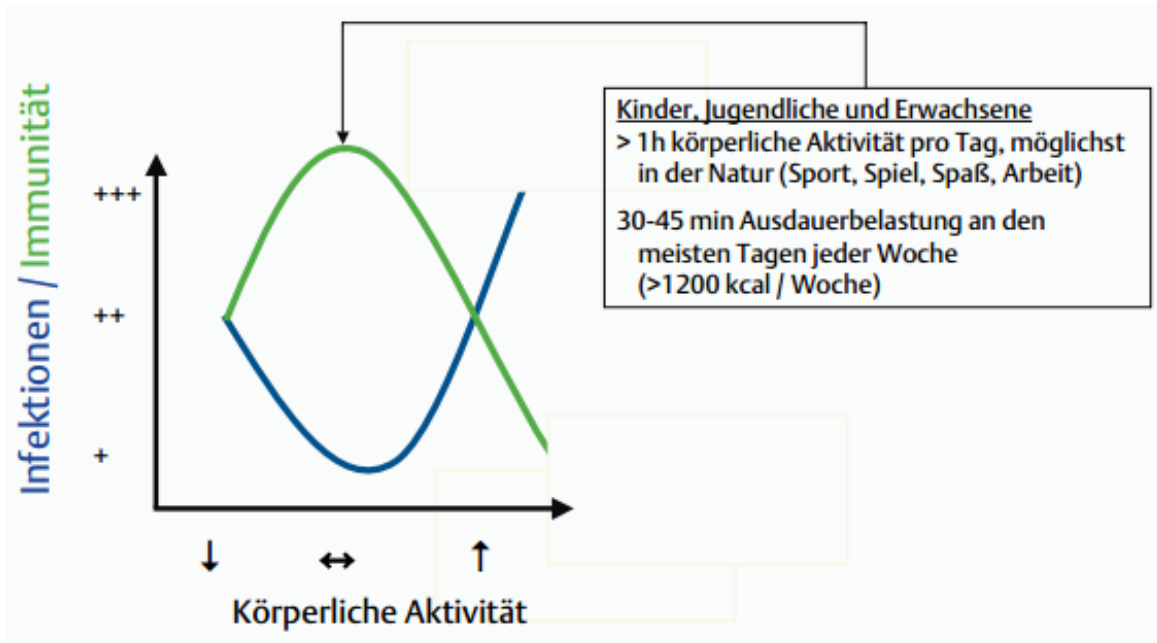
Der Stress, welcher letztlich insgesamt auf den Körper wirkt, ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren. Dies ist zum einen die Stressdauer, handelt es sich um kurzzeitig oder chronisch zugeführten Stress mit oder ohne Erholungspausen für den Körper. Zum anderen sind die Stressintensität und die individuelle körperliche und psychische Verfassung des Individuums von entscheidender Bedeutung. Auch die genetische Veranlagung spielt eine Rolle. Wichtig ist es, den Stresskreislauf so früh wie möglich zu unterbrechen und Wege zur Entspannung für den Organismus zu finden. Eine in der Gesellschaft weit verbreitete und anerkannte Methode, den Stress abzubauen, ist Sport.

### **1.3 Körperliche Aktivität – physischer Stress**

Sport ist nicht nur wichtig für den Stressabbau. Der Körper benötigt regelmäßige Aktivität, um zu funktionieren und gesund zu bleiben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt daher regelmäßige aerobe körperliche Aktivität, welche mit moderater Intensität ausgeführt werden sollte. Regelmäßige Sportliche Aktivität kann Stress reduzieren und das Immunsystem stärken und damit den Krankheitsverlauf von körperlichen als auch von psychischen Krankheiten wie Depression oder Schizophrenie positiv beeinflussen (Schulz, Meyer, & Langguth, 2012). Auch langsame körperliche Übungen, wie sie im Yoga durchgeführt werden, können helfen, eine Depression und Symptome psychischer Krankheiten zu lindern (Lavey et al., 2005). Des Weiteren kann Yoga dabei helfen, arbeitsbedingte Stresszustände zu reduzieren

und kann dadurch eine protektive Wirkung auf viele stressbedingte Erkrankungen wie beispielsweise Depression oder Burnout ausüben (Lin, Huang, Shiu, & Yeh, 2015).

In unterschiedlichen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine J-förmige Beziehung zwischen dem Maß an körperlicher Aktivität und dem Auftreten von Infektionen besteht (Abb.2)(Gabriel, 2006; Nieman, 1994).



**Abb.2:** Darstellung der J-förmigen Beziehung von dem Maß an Körperlicher Aktivität, dargestellt auf der X-Achse und dem Infektionsrisiko (blau) sowie dem Status der Immunität (grün) auf der Y-Achse. Die zwei Kreuze zeigen ein durchschnittliches Infektion-Immunitätsverhältnis an. Bei Ausführung der körperlichen Aktivität mit empfohlenem Maße (Empfehlung in dem Schaukasten rechts) zeigt sich ein Minimum an Infektionsrisiko und ein Maximum an Immunität. Bei extremer intensiver körperlicher Belastung verschiebt sich das Verhältnis. Die Immunität nimmt ab und das Risiko einer Infektion steigt (Gabriel 2006).

Bei regelmäßiger Bewegung schüttet der Körper anti-inflammatorische Komponenten aus. So wird beispielsweise während der Belastung abhängig von der Intensität und der Dauer Interleukin6 (IL-6) in den Muskelfasern produziert, dessen basaler Plasmaspiegel gegen Ende der Belastung bis auf das 100 fache ansteigen kann (Fischer, 2006). Bei jeder Ausübung von moderater körperlicher Aktivität kommt es zu positiven Veränderungen des Immunsystems (Nieman, 2003). Sprenger et al. führen das geringe Infektionsrisiko und die hohe Immunität bei moderater Aktivitätsausübung auf die dadurch fortwährend aufrechterhaltene Stimulation des Immunsystems zurück (Sprenger et al., 1992). Menschen mit einem hohen Maß an körperlicher Aktivität

---

haben eine geringere Anzahl an peripheren Entzündungsmediatoren als Menschen, die eine eher sesshafte inaktive Lebensweise besitzen (Bruunsgaard, 2005). Viele chronische Erkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ2, Metabolisches Syndrom, COPD, Arthritis und Osteoporose sind mit einer schwachen chronischen Entzündung („low-level-inflammation“) im Körper assoziiert (Shanely et al., 2013). Mehrere Studien zeigen, dass es bei Einbezug von körperlicher Bewegung in den Lebensstil zu einer Reduktion dieser chronischen Entzündung im Körper kommt (Bruunsgaard, 2005). Diese Erkenntnis ist für den Menschen überaus wichtig, denn Folgeerkrankungen der Arteriosklerose wie die Koronare Herzkrankheit (KHK) und der akute Myokardinfarkt gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (Bundesamt, 2014). Zu den kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren für die vorzeitige Manifestation der Arteriosklerose zählen eine LDL-Cholesterin-Erhöhung, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese und das Lebensalter. Eine wichtige Komponente in der frühzeitigen Behandlung dieser Risikofaktoren ist die Durchführung von regelmäßiger körperlicher Bewegung. Ein körperlich aktiver Lebensstil reduziert somit das Risiko, an Herz-Kreislaufkrankungen wie beispielsweise der Koronaren-Herzkrankheit (Berlin & Colditz, 1990), Bluthochdruck (Cornelissen & Fagard, 2005) oder einem Schlaganfall (Lee & Paffenbarger, 1998) zu erkranken.

Die positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität beziehen sich auf ein Maß wie es von mehreren Gesundheitsorganisationen empfohlen wird. Zu viel körperliche Aktivität und auch zu belastende Arbeit können krank machen. Studien an Schwerarbeitern beweisen, dass diejenigen Arbeiter, die länger als 55 Stunden pro Woche arbeiten, eine höhere Gesamtmortalität aufweisen im Vergleich zu der weniger lang arbeitenden Bevölkerung (O'Reilly & Rosato, 2013). Ebenfalls steht fest, dass Schichtarbeiter, die durch lange Arbeitszeiten und gleichzeitigem Mangel an effektiver Erholung unter körperlichem Stress stehen, ein erhöhtes Risiko für eine Koronare Herzkrankheit aufweisen (Hermansson et al., 2015). N. Absenger et al. stellen in einem deutschlandweiten Arbeitspolitik Report dar, dass vor allem die aktuell bestehende Arbeitsintensität der Beschäftigten ein gesundheitsgefährdender Belastungsfaktor ist. 60 Prozent der Beschäftigten haben laut DGB-Index Gute Arbeit 2013 den Eindruck, dass sie immer mehr Arbeit in der gleichen Zeit schaffen müssen (Absenger et al., 11/2014). Die Weltgesundheitsorganisation WHO prognostiziert, dass in ein paar Jahren Erkrankungen, die durch Stress bedingt sind, weltweit die größte Bedeutung haben werden (Poulsen, 2012).

Die Anforderung an immer mehr Leistung scheint sich in den letzten Jahren nicht nur in der Arbeitswelt sondern ebenfalls im Sport zu etablieren. Heutzutage neigen viele Sportler dazu, über ein normales Maß an Aktivität hinauszugehen und loten die Grenzen ihrer körperlichen und psychischen Belastbarkeit in Extremsportarten aus. Als Extremsport werden Sportarten zusammengefasst, bei denen der Mensch nicht nur technische, sondern auch seine geistigen und vor allem seine körperlichen Grenzen herausfordert. Ein Marathonlauf, ein Langstreckenlauf über eine definierte Laufstrecke von 42,195 Kilometern, wird neben vielen anderen Sportarten zu den Extremsportarten gezählt. Stressmarker wie beispielsweise Chromogranin A sind bei einem Marathonlauf nachweislich erhöht (T. Nickel et al., 2012). Damit kann berechtigterweise gesagt werden, dass die körperliche Leistung, die bei Extremsportarten wie beispielsweise einem Marathonlauf erbracht werden muss, einen Stressfaktor (Stressor) für den Körper darstellt. Ist dieser Stressor nicht selbstlimitierend oder adaptiert sich das Individuum nicht an einen immer wiederkehrenden gleichen Stressor, kann das negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel und das Immunsystem haben (Brotman, Golden, & Wittstein, 2007). So zeigt sich auch in Studien, dass nach unterschiedlichsten Marathonläufen die Teilnehmer häufiger krank werden, zum Beispiel bezüglich eines oberen Atemwegsinfekts, als die Teilnehmer der Kontrollgruppe, die nicht am Rennen teilnahm. Der prozentuale Anteil der Marathonteilnehmer, die erkrankten, schwankt zwischen 13% und 68%(Nieman, 1997).

Dass körperliches Training nicht in jedem Ausmaß das Wohlbefinden verbessert, sondern sogar schädlich sein kann, zeigt das Phänomen des Übertrainingssyndroms (OTS, Overtraining-Syndrome). Das Übertrainingssyndrom ist eine, durch das European College of Sport Science definierte Überlastungsreaktion des Körpers, die durch ein übermäßiges Trainingsvolumen und/oder eine übermäßige Trainingsintensität bei oft ungenügender Regenerationszeit entsteht. Aber auch zu monotonen Training oder zu viele Wettkämpfe ohne ausreichende Erholungsphasen können dazu führen. Für die Entstehung des Übertrainingssyndroms gibt es bislang nur Hypothesen. Eine davon begründet die Entstehung durch Änderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Neben einem Leistungsabfall, welcher über zwei Monate anhält, können sowohl Müdigkeit, Depression und Bradykardie als auch Reizbarkeit, Schlaflosigkeit oder Tachykardie auftreten. Das Übertrainingssyndrom hat Krankheitswert und bedarf oftmals einer langen Behandlung (Kreher & Schwartz, 2012).



Auch morphologisch findet sich im Rahmen eines Ausdauertrainings eine Adaptation des kardiovaskulären Systems an die dauerhafte sportliche Mehrbelastung. So führt regelmäßiges intensives Ausdauertraining zu einer exzentrischen Herzhypertrophie mit einer vergrößerten linksventrikulären Kammer und einer Zunahme der Wanddicke (Pluim, Zwinderman, van der Laarse, & van der Wall, 2000). Nur so ist das Herz eines trainierten Ausdauerathleten in der Lage, den Auswurf von normal 5-6 Liter Blut/Minute auf bis zu 40 Liter Blut/Minute bei maximaler Anstrengung zu steigern (Ekblom & Hermansen, 1968). Diese Zunahme der Masse des linken Ventrikels wird auch als Sportlerherz bezeichnet.

Des Weiteren stellt die Dehnung der Ventrikelwand durch ventrikuläre Druck-oder Volumenüberbelastung (overload) den größten Stimulus für die Sekretion von NT-proBNP (N-terminal-pro Brain natriuretic Peptide) dar, welches hauptsächlich von den Myozyten des linken Ventrikels synthetisiert und sezerniert wird. Als Antwort auf diesen kardialen Stress kann die systemische Konzentration schon eine Stunde nach dem Stimulus auf einen Maximalwert ansteigen. NT-proBNP wird daher auch als kardiales Notfallhormon bezeichnet und dient in vielen Situationen als quantitativer Marker von kardialen Stress.

Der diagnostische Wert von NT-pro-BNP ist am besten bei Patienten mit Herzinsuffizienz erforscht. Mehrere Studien zeigten übereinstimmend eine Erhöhung der Konzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Der gemessene Wert steht in Beziehung zu dem NYHA-Stadium, der linksventrikulären Auswurfleistung und der linksventrikulären diastolischen Funktion (de Lemos, McGuire, & Drazner, 2003). Die NT-proBNP-Konzentration reflektiert demnach den Schweregrad einer kardialen Funktionsstörung (Hunt et al., 1997).

NT-proBNP ist nicht der einzige Marker für kardialen Stress. Nach heutigem Wissensstand, führt jeglicher Zelltod des Myokards zur Freisetzung von kardialen Troponin (cTn), egal durch welchen Mechanismus die Zelle geschädigt wurde. Aufgrund der hohen kardialen Spezifität ist kardiales Troponin I (cTn) bei einem Untergang von Herzmuskelzellen nachweisbar, nicht jedoch bei Patienten mit akuten oder chronischen Skelettmuskelschäden (Adams et al., 1994). Kardiales Troponin I stellt somit einen hervorragenden Parameter zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes dar (Adams et al., 1994). 6 Stunden nach Infarkt haben die kardialen Troponine eine Sensitivität von 100% in der Zeit von 10 Stunden bis 5 Tage nach Infarkt. Der Anstieg beginnt nach 3 Stunden und hat sein Konzentrationsmaximum ca. 20 Stunden nach dem Herzinfarkt. Die Blutkonzentration normalisiert sich meist innerhalb von 1-2 Wochen. Einen positiven cTn-Nachweis findet sich jedoch nicht nur

bei Myokardinfarkten, sondern ebenfalls im Rahmen von relativen Ischämien wie zum Beispiel bei Tachyarrhythmien oder Druckbelastung bei Lungenembolie oder akuter und chronischer Herzinsuffizienz, Schockzuständen und auch bei Extrembelastungen wie einem Marathonlauf (Herold, 2012). Deshalb reichen erhöhte Troponin-Werte allein für die Diagnosestellung Myokardinfarkt nicht aus. CTnI ist daher myokardspezifisch aber nicht ischämiespezifisch (Müller, 2012).

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass schwere körperliche Arbeit und Sport eine Obergrenze für den gesundheitlichen Nutzen besitzt. Nähert sich die körperliche Aktivität einer persönlichen Grenze an und kommen eventuell noch andere Stressoren hinzu, kann der einstige positive Effekt der körperlichen Betätigung zu einem ernstzunehmenden körperlichen und psychischen Stressor für den menschlichen Organismus werden.

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

In dieser Arbeit werden die Auswirkungen von körperlichem Dauerstress auf das kardiovaskuläre System, unter genauerer Betrachtung des Transeuropalaufs 2009, dargestellt. Der aktuelle Wissensstand zeigt, dass es noch großen Bedarf bei der Untersuchung von Etappen-Ultramarathonläufern gibt. Der Transeuropalauf stellt aufgrund der überaus langen Strecke und dem Mangel an Regenerationszeit ein Maximum an körperlichem und psychischem Stress für die Läufer dar. Durch eine zusätzliche große Teilnehmerzahl bietet der Lauf eine einmalige Möglichkeit, eine große Anzahl von Extremsportlern über einen kontinuierlichen Zeitraum zu beobachten und eingehend zu untersuchen. Der Schwerpunkt der Arbeit wird dabei zum einen auf die Analyse des Stressniveaus der Läufer gelegt, welches mit der kontinuierlichen Messung der Stresshormone Copeptin und Chromogranin A objektiviert wird und gleichzeitig werden die Auswirkungen des Stresszustandes auf das kardiovaskuläre System der Läufer untersucht. Die kardialen Marker Troponin I und NT-pro-BNP sollen uns hierbei Aufschluss über vorhandenen kardialen Stress geben. Insbesondere wird auch eine Abhängigkeit des kardialen Stressniveaus von Faktoren wie dem Ausscheidungszeitpunkt, der Laufgeschwindigkeit, der körperlichen Fitness, der Lauferfahrung und dem Trainingsverhalten der Läufer geprüft.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Software**

Die Bearbeitung der Dissertation erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS 20 und 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), sowie dem Zitierprogramm Endnote (Thomson Reuters, Philadelphia, PA). Zur Bildbearbeitung wurde zusätzlich die Grafiksoftware Paint (Microsoft, Redmond, USA) verwendet.

### **2.2 Studiendesign**

#### **2.2.1 Der TEFR 2009, ein Etappen-Ultramarathonlauf**

Ein Ultramarathon ist ein Langstreckenlauf, der die Laufstrecke eines Marathonlaufs (Marathons) mit 42,195 Kilometern überschreitet. Findet über einen Zeitraum von mehreren Tagen täglich ein Ultramarathon statt, spricht man von einem Etappen-Ultramarathonlauf, wozu auch der Transeuropalauf 2009 gehört (Schutz et al., 2013). Bis zu dem Jahr 2012 gab es weltweit nur 13 Transkontinentalläufe in Amerika, Australien und Europa. Der Transeuropalauf ist ein Etappen-Ultramarathonlauf, bei dem die Athleten Europa einmal komplett durchlaufen. Der TEFR 2009 war weltweit der 11. Transkontinentallauf und der zweite stattgefundene Transeuropalauf.

#### **2.2.2 Das Rennen und die Strecke**

Die Athleten starteten am 19. April 2009 den Transeuropalauf in der süditalienischen Stadt Bari mit dem Ziel, das Nordkap in Norwegen am 21. Juni 2009 zu erreichen. Sie durchquerten dabei die Länder Italien, Österreich, Deutschland, Schweden, Finnland und letztlich Norwegen. Hierbei waren sie den unterschiedlichsten Arten von Laufstrecken, starken klimatischen Schwankungen von über 20 Grad Celsius und großen Höhenmeterunterschieden ausgesetzt. Aufgeteilt auf 64 Tagesetappen haben die Läufer eine Gesamtstrecke von 4487,7 km innerhalb von 64 Tagen zurückgelegt (Abb.3). Die durchschnittliche Länge einer Etappe betrug 70,1 km, was das 1,7 fache einer Marathonstrecke darstellt. Die kürzeste Strecke betrug 44,0 km und die längste 95,1 km.

Der Startschuss fiel um 9.00 Uhr morgens in Bari, wobei dies der einzige Start war, bei dem alle Läufer zur gleichen Uhrzeit starteten. An den kommenden Tagen wurden die Läufer nach dem Frühstück um 5.00 Uhr in zwei unterschiedliche Leistungsgruppen aufgeteilt. Die langsamere Hälfte des Vortages startete täglich um 6.00 Uhr, die schnellere Hälfte um 7.00 Uhr. Abhängig von der Ankunftszeit gab es zwischen 17.00 und 21.00 Uhr Abendessen. Geschlafen wurde ca. 7 Stunden zwischen 21.00 und 4.00 Uhr. Es gab keinen Ruhetag während des Rennens, lediglich der Läufer, der schneller lief, konnte dem Körper eine längere Erholungszeit zuführen. Insgesamt hatten die Läufer zwischen 7 und 13 Stunden Zeit pro Tag neben dem Rennen. Diese wurde hauptsächlich für Untersuchungen, das Aufschlagen der Nachtquartiere und Essen genutzt.

### **2.2.3 Die TEFR Studie und die Studienteilnehmer**

Die TEFR-Studie begleitete die Läufer des Transeuropalaufs 2009 über einen Zeitraum von 64 Tagen, in denen die Athleten eine Gesamtstrecke von 4487,7 Kilometer zurücklegten. Jeder angemeldete Läufer des TEFR wurde bezüglich einer Teilnahme an der TEFR-Studie gefragt. Die Läufer wurden regelrecht aufgeklärt und willigten durch das Unterschreiben einer Einverständniserklärung ein, eine Blutentnahme sowie eine anschließende Blutanalyse mit einer klinischen Untersuchung durchzuführen zu lassen. Dies wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Ulm (UHU, No.:270/08-UBB/se) in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki hinsichtlich Studiendesign, Risikomanagement und individuellen Protokollen genehmigt (Schutz et al., 2013). Von den insgesamt 67 angemeldeten Ultramarathonläufern nahmen 44 an der TEFR-Studie teil. Die übrigen Läufer lehnten aufgrund des zeitlichen Mehraufwandes und der Belastung von Blutentnahmen die Teilnahme an der Studie ab. Alle Teilnehmer wurden regelrecht über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme gingen einher mit den Teilnahmebedingungen für den Transeuropalauf, welche besagten, dass der Teilnehmer mindestens 18 Jahre alt sein muss und über ein medizinisches Zertifikat verfügt, das nicht älter als 30 Tage ist und die körperliche Gesundheit des Teilnehmers bestätigt. Des Weiteren mussten die Teilnehmer bereits bei der Anmeldung entsprechende Laufleistungen im Ultramarathonbereich belegen. Die körperliche Fitness wurde mittels Fragebögen erschlossen. Ein Ausschluss aufgrund einer Disqualifikation erfolgte bei Nichteinhalten der Laufstrecke, Benutzung anderer Hilfsmittel zur Bewältigung der Strecke sowie bei einem Verstoß gegen die

---

international geltenden Antidopingregeln (Schulze, 2006). Es wurde kein Teilnehmer der Studie disqualifiziert.

#### **2.2.4 Die Visiten1-5**

Über das gesamte Rennen hinweg wurde den Läufern zu definierten Zeitpunkten (Visit1-Visit5) Blut abgenommen, um die Stress-Marker Copeptin und Chromogranin A sowie die kardialen Marker Troponin und NT-pro-BNP zu bestimmen. Zeitgleich wurden studien-relevante klinische Parameter erhoben. Die Blutentnahmen (Visiten) wurden zu festgelegten Zeitpunkten des Rennens durchgeführt (Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 8). Der erste Messzeitpunkt (Visite1) fand im Ruhezustand während der vier Tage vor dem Start statt. Die darauffolgenden Blutabnahmen (Visite2 bis Visit5) erfolgten jeweils nach 1000 gelaufenen Kilometern, wodurch die Parameter in immer gleichen Abständen untersucht werden konnten. Die Untersuchungen (Visiten) fanden abhängig von der Ankunftszeit der Teilnehmer im Etappenziel zwischen 14:30 +/-90 min und 21:00 Uhr statt.



**Abb.3: Streckenverlauf des Transeuropalaufs 2009.** Der Start fand in der süditalienischen Stadt Bari statt. Das Ende befand sich am Nordkapp in Norwegen. Die 4487,7 Kilometer lange Strecke ist rot eingezeichnet. Die schwarzen Punkte stellen die Messzeitpunkte Visit1 bis Visit5 dar. Die Dauer des Laufs betrug 64 Tage. (Generic Mapping Tools)

**Tabelle 1: Zeitpunkte der Blutentnahmen, Kilometeranzahl und Abnahmedatum**

Messzeitpunkt	Anzahl der gelaufenen Kilometer	Abnahmedatum
Visit1 (V1)	0	15.-19.04.2009
Visit2 (V2)	1000	03./04.05.2009
Visit3 (V3)	2000	17./18.05.2009
Visit4 (V4)	3000	01./02.06.2009
Visit5 (V5)	4000	14./15.06.2009

**Tabelle 2: Chronologischer Auflistung der Einzeletappen.** Die Pfeile und grau schattierten Felder markieren die Messzeitpunkte Visit1 bis Visit5.

<b>Etappe</b>	<b>Datum</b>	<b>Startort</b>	<b>Zielort</b>	<b>Land</b>	<b>Km</b>	<b>Σkm</b>	
<b>V1</b>	<b>1</b>	19.04.09	Bari	Barletta	IT	57,0	57
	2	20.04.09	Barletta	Foggia	IT	69,3	126,3
	3	21.04.09	Foggia	Lesina	IT	72,2	198,5
	4	22.04.09	Lesina	Vasto	IT	62,2	260,7
	5	23.04.09	Vasto	Silvi Marina	IT	55,9	316,6
	6	24.04.09	Silvi Marina	S.Benedetto	IT	49,8	366,4
	7	25.04.09	S.Benedetto	PortoRecanati	IT	71,0	437,4
	8	26.04.09	PortoRecanati	Fano	IT	73,8	511,2
	9	27.04.09	Fano	Bellaria	IT	73,0	584,2
	10	28.04.09	Bellaria	Lugo	IT	69,6	653,8
	11	29.04.09	Lugo	Alberone	IT	84,8	738,6
	12	30.04.09	Alberone	Ostiglia	IT	50,0	788,6
	13	01.05.09	Ostiglia	Pescantina	IT	67,9	856,5
	14	02.05.09	Pescantina	Nomi	IT	69,4	925,9
<b>V2</b>	<b>15</b>	03.05.09	Nomi	San-Michele	IT	76,9	1002,8
<b>V2</b>	<b>16</b>	04.05.09	San-Michele	Schlanders	IT/AU	64,8	1067,6
	17	05.05.09	Schlanders	Pfunds	AU	63,8	1131,4
	18	06.05.09	Pfunds	Nassereith	AU	60,1	1191,5
	19	07.05.09	Nassereith	Seeg	AU	68,9	1260,4
	20	08.05.09	Seeg	Pfaffenhausen	AU/D	64,9	1325,3
	21	09.05.09	Pfaffenhausen	Nattheim	D	81,0	1406,3
	22	10.05.09	Nattheim	Schillingsfürst	D	80,5	1486,8
	23	11.05.09	Schillingsfürst	Prosselsheim	D	82,1	1568,9
	24	12.05.09	Prosselsheim	Weißbach	D	65,6	1634,5
	25	13.05.09	Weißbach	Queck	D	71,5	1706,0
	26	14.05.09	Queck	Waldkappel	D	64,4	1770,4
	27	15.05.09	Waldkappel	Ebergötzen	D	68,0	1838,4
	28	16.05.09	Ebergötzen	Gerhardshagen	D	76,7	1915,1
<b>V3</b>	<b>29</b>	17.05.09	Gerhardshagen	Stüde	D	70,3	1985,4
<b>V3</b>	<b>30</b>	18.05.09	Stüde	Bienenbüttel	D	76,9	2062,3
	31	19.05.09	Bienenbüttel	Trittau	D	69,5	2131,8
	32	20.05.09	Trittau	Bad Segeberg	D	44,0	2175,8
	33	21.05.09	Bad Segeberg	Kiel	D	55,1	2230,9
	34	22.05.09	Kiel	Sjövik	D/S	48,8	2279,7
	35	23.05.09	Sjövik	Kvånum	S	82,0	2361,7
	36	24.05.09	Kvånum	Hasslerör	S	85,9	2447,6
	37	25.05.09	Hasslerör	Kristinehamn	S	8,	2515,7
	38	26.05.09	Kristinehamn	Lesjöfors	S	85,0	2600,7
	39	27.05.09	Lesjöfors	Vansbro	S	64,9	2665,6
	40	28.05.09	Vansbro	Mora	S	72,8	2738,4
	41	29.05.09	Mora	Västbacka	S	78,3	2816,7
	42	30.05.09	Västbacka	Sveg	S	61,4	2878,1
	43	31.05.09	Sveg	Rätan	S	85,7	2963,8
<b>V4</b>	<b>44</b>	01.06.09	Rätan	Hackas	S	57,9	3021,7
<b>V4</b>	<b>45</b>	02.06.09	Hackas	Lit	S	60,3	3082,0
	46	03.06.09	Lit	Strömsund	S	79,1	3161,1
	47	04.06.09	Strömsund	Dorotea	S	72,8	3233,9
	48	05.06.09	Dorotea	Vilhelmina	S	56,2	3290,1
	49	06.06.09	Vilhelmina	Storuman	S	69,7	3359,8
	50	07.06.09	Storuman	Sorsele	S	71,8	3431,6
	51	08.06.09	Sorsele	Arvidsjaur	S	84,6	3516,2
	52	09.06.09	Arvidsjaur	Kabdalis	S	95,1	3611,3
	53	10.06.09	Kabdalis	Jokkmokk	S	59,5	3670,8
	54	11.06.09	Jokkmokk	Gällivare	S	94,0	3764,8
	55	12.06.09	Gällivare	Svappavaar	S	74,8	3839,6

56	13.06.09	Svappavaara	Övre-Soppero	S	79,4	3919,0
<b>V5 57</b>	14.06.09	Övre-Soppero	Karesuando	S	53,7	3972,7
<b>V5 58</b>	15.06.09	Karesuando	Enontekiö	S/FIN	65,9	4038,6
59	16.06.09	Enontekiö	Kautokeino	FIN/N	81,7	4120,3
60	17.06.09	Kautokeino	Maze	N	62,1	4182,4
61	18.06.09	Maze	Alta/Rafsbotn	N	85,5	4267,9
62	19.06.09	Alta/Rafsbotn	Olderfjord	N	92,6	4360,5
63	20.06.09	Olderfjord	Mautstelle	N	81,5	4442,0
64	21.06.09	Mautstelle	Nordkapp	N	45,7	4487,7



### 2.2.5 Erhebung der klinischen Parameter

Die Erhebung der studienrelevanten klinischen Parameter erfolgte bei jedem Teilnehmer vor dem Start und daraufhin alle vier Tage während des Rennens. In den vier Tagen vor dem Rennen wurde im Ruhezustand der Läufer eine Untersuchung des Kardiovaskulären Systems gemacht. Während des Rennens fanden die Messungen zwischen 14:30 +/-90 min und 21.00 Uhr statt. Des Weiteren wurden die Zeiten der Einzellaufleistungen und die Gesamtstrecke der Läufer dokumentiert.

### 2.2.6 Erhebung der körperlichen Fitness

Vor dem TEFR 2009 füllte jeder Teilnehmer einen spezifischen Fragebogen bezüglich seiner körperlichen Fitness aus. Anzugeben waren die Anzahl der bisherigen Laufjahre und die Anzahl der bereits vollendeten Läufe (Tabelle 5): Marathon (M), Ultramarathon (UM), Mehrtägige-Ultramarathon (MDUM), Etappen-Ultramarathon (MSUM). Für die Bestzeiten wurden die Rekorde eines Marathons oder Ultramarathons (50km, 100km, 6Std., 12Std., 24Std.) innerhalb der letzten 10 Jahre abgefragt. Ebenfalls abgefragt wurde das Trainingsverhalten 16 Monate vor dem TEFR 2009 (Tabelle 3): Trainingsvolumen (km/Woche), Trainingsdauer (Stunden/Woche) und Trainingsintensität (km/Stunde) und 2 Monate vor dem TEFR (Tabelle 4): Trainingsvolumen (km/Woche), Trainingsdauer (Stunden/Woche) und Trainingsfrequenz (Anzahl/Woche). Die angegebenen Rekorde und die angegebenen vollendeten Läufe wurden mit der DUV (Deutsche Ultramarathon-Vereinigung) abgeglichen und Unstimmigkeiten behoben. Bei allen anderen Daten wurde auf die subjektiven Angaben der Teilnehmer vertraut, da es nicht möglich war, diese mit anderen Quellen abzugleichen (Schutz et al., 2013).



**Tabelle 3: Daten körperliche Fitness 16 Monate vor dem TEFR**

Parameter	Einheit
Trainingsvolumen	km/ Woche
Trainingsdauer	Stunden/Woche
Trainingsintensität	km/Stunde

**Tabelle 4: Daten körperliche Fitness zwei Monate vor dem TEFR**

Parameter	Einheit
Trainingsvolumen	km/ Woche
Trainingsdauer	Stunden/Woche
Trainingsfrequenz	Anzahl der Einheiten/ Woche

**Tabelle 5: Angaben zur Lauferfahrung und zu Bestzeiten vor dem TEFR**

Parameter	Angabe
Beendete Marathons (M)	subjektiv/objektiv
Beendete Ultra-Marathons (UM)	subjektiv/objektiv
Beendete Mehrtägige-Ultramarathons (MDUM)	subjektiv/objektiv
Beendete Etappen-Ultramarathons (MSUM)	subjektiv/objektiv
Jahre des regulären Ausdauerlaufens	subjektiv/objektiv
Bestzeiten (50km, 100km, 6Std., 12Std., 24Std.)	subjektiv/objektiv

## 2.3 Blutseparation

Das Blut wurde den Studienteilnehmern jeweils zu den Messzeitpunkten Visiten1 bis Visiten5 abgenommen. Hierfür wurde die V. mediana cubiti in der Ellenbeuge punktiert und das Blut in EDTA-, Serum-, und Herparinröhrchen gefüllt und im Labor umgehend nach der Entnahme zentrifugiert. Hierbei werden die zellulären Bestandteile des Blutes von dem Serum bzw. dem Plasma getrennt. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand entnommen und in Tubes pipettiert, die am Ende jeweils mit 500 µl Plasma gefüllt waren und bei unter -20 Grad vor Ort eingefroren wurden. Nach dem Rennen, als alle Proben komplett gesammelt waren, wurden die eingefrorenen Tubes in einem -80 Grad Celcius Gefrierschrank gelagert und damit haltbar gemacht.

## 2.4 Analyse der Messparameter

Die Parameter Chromogranin A, cTnI und NT-proBNP wurden am Institut für Laboratoriumsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität-München analysiert. Direktor des Instituts Lehrstuhl für Laboratoriumsmedizin/ Klinische Chemie ist Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Teupser.

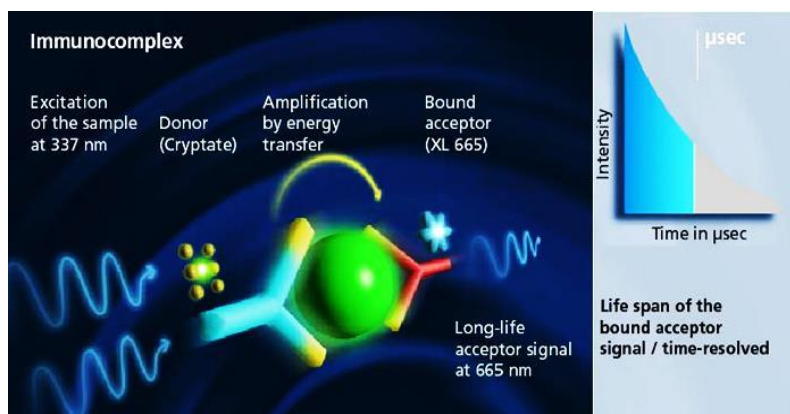
### 2.4.1 Die Bestimmung von Copeptin

Die Bestimmung der Copeptin-Konzentrationen der Läufer erfolgte mittels des BRAHMS Copeptin KRYPTOR ein automatisierter Immunfluoreszenzassay für die Bestimmung von Copeptin. Das Messprinzip beruht auf der TRACE (Time-resolved Amplified Cryptate Emission) Technologie (Abb.4).

Die Grundlage dieses Messprinzips basiert auf einem Sandwich-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Bei dieser Form des ELISA-Tests wird das zu untersuchende Antigen von zwei Antikörpern gebunden. Die Bindung der Antikörper erfolgt an unterschiedlichen Epitopen des Antigens, da sich die Antikörper sonst gegenseitig in ihrer Bindung behindern würden. Der erste Antikörper (coat antibody) befindet sich bereits in einer festen Phase der im Kit enthaltenen Mikrotiterplatten. Das Probenmaterial wird in die wells, mit den enthaltenen festen ersten Antikörpern gegeben, und inkubiert. Während der Inkubationszeit bindet das im Probenmaterial enthaltene Substrat an die Antikörperbindungsstellen. Danach werden alle Bestandteile, die nicht an die Antikörper gebunden sind, folglich also nicht dem Substrat entsprechen, ausgewaschen. In einem letzten Schritt wird nun der zweite Antikörper (detection body) hinzugegeben, der wiederum nur das Substrat erkennt und daran bindet. Nach einem weiteren Waschgang kann der übrig gebliebene Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex (Immunkomplex) detektiert werden.

Diese Detektion erfolgt bei dem TRACE-Verfahren durch die Messung eines zeitverzögerten emittierten Signals des Immunkomplexes. Dieser Immunkomplex besteht hierbei aus einem Donator (Kryptat) und einem Akzeptor (XL665). Der Donator ist eine große Ringstruktur, in welche als zentrales Teilchen ein Europium-Ion eingebettet ist. Durch diese spezielle Struktur erhält das Kryptat seine langlebigen fluoreszierenden Eigenschaften. Der Akzeptor ist Bestandteil eines chemisch modifizierten, lichtabsorbierenden Algenproteins (XL665). Durch die Überlappung des Emissionsspektrums des Donators (Kryptat) mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors sowie der Nähe dieser beiden Komponenten in dem gebildeten

Immunkomplex kommt es zu einer Verstärkung des Fluoreszenzsignals des Donators sowie zu einer verlängerten Lebensdauer des Akzeptorsignals. Hierdurch wird die Messung der zeitverzögerten Fluoreszenz möglich. Um die Konzentration des Copeptin zu messen, wird dies mit einem Stickstofflaser bei 337 nm angeregt. Daraufhin emittiert der Donator (Kryptat) ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Millisekunden-Bereich bei 620nm. Der Akzeptor dagegen sendet ein kurzlebige Signal im Nanosekunden-Bereich bei 665 nm. Bilden Donator, Copeptin und Akzeptor einen Immunkomplex, so kommt es zu der Signalverstärkung und der verlängerten Lebensdauer des Akzeptorsignals bei 665 nm, sodass dieses in  $\mu$ -Sekunden-Bereich gemessen werden kann. Die Copeptin-Konzentration ist proportional zu dem entstandenen langlebigen Signal.



**Abb.4: TRACE-Prinzip (Time-resolved Amplified Cryptate Emission).** Donator, Substrat und Akzeptor bilden einen Immunkomplex. Durch Anregung des Substrats bei 337 nm mittels Stickstofflaser kommt es zu einem langlebigen Fluoreszenzsignal des Donators im Millisekunden-Bereich bei 620 nm und einem kurzlebigen Signal im Nanosekundenbereich des Akzeptors bei 665 nm. Bilden beide Komponenten einen Immunkomplex, so führt dies zu einer Signalverstärkung und der verlängerten Lebensdauer des Akzeptorsignals bei 665 nm, sodass dieses in  $\mu$ -Sekunden-Bereich gemessen werden kann. Das entstandene langlebige Signal ist proportional zur Substrat-Konzentration ([www.kryptor.net](http://www.kryptor.net)).

Der Immunfluoreszenzassay wurde mit dem BRAHMS Copeptin KRYPTOR gemäß dem Herstellerprotokoll (BRAHMS, Henningsdorf, Germany) durchgeführt. Für die Copeptin-Bestimmung wurden Tubes mit je 500  $\mu$ l Plasma (EDTA, Heparin) verwendet. Die bei -80 Grad Celcius eingefrorenen Proben und die Kit-Komponenten wurden zunächst auf Zimmertemperatur (18-25°C) gebracht. Die benötigten Reagenzien sollten vor der Benutzung fünf bis zehn Minuten im BRAHMS Kryptor stehengelassen werden, um Blasen oder Schaumbildung zu vermeiden. Das Kryptat-Konjugat enthielt den Primärantikörper, einen monoklonalen Maus-Antikörper Anti-CT pro AVP

konjugiert mit Europium-Kryptat. Daneben waren in dem Kryptat-Konjugat Puffer, Immunglobuline (nicht-immunisierte Mäuse, Rinder, Schafe) und Kaliumfluorid enthalten. Ebenfalls enthalten war das XL665-Konjugat mit dem Sekundäntikörper Anti-CT pro AVP, ein polyklonaler Schaf-Antikörper, der mit XL665 konjugiert ist. Das Probenvolumen des Plasmas umfasste 50 µl. Das Probenmaterial und die Konjugate wurden durch den Kryptor auf die Reaktionsplatte entlassen, welche auf 37° +/- 0,5° aufgewärmt wurde. Die Inkubationszeit betrug 19 Minuten. Proben, deren Konzentration über dem direkten Messbereich (direkter Messbereich: 4,8 pmol/l–500 pmol/l) lagen, wurden schon zu Beginn der Inkubationszeit von dem Kryptor erkannt und automatisch verdünnt und erneut untersucht (Messbereich mit automatischer Verdünnung: 4,8 pmol/l–1200 pmol/l). Die Anregung der Probe erfolgte mittels eines Stickstofflaser (120 µJ/pulse, 20 Hz) bei 337 nm. Die daraufhin zeitverzögerten emittierten Fluoreszenzsignale der Immunkomplexe wurden von zwei Photomultipliern auf der Reaktionsplatte detektiert. Das Signal war proportional zur bestimmenden Copeptin-Konzentration.

### Hinweise zum Verfahren

Die Ergebnisse wurden in pmol/L angegeben. Bezüglich der Richtigkeit lässt sich bis zu Copeptin-Konzentrationen von 2000 pmol/l kein High-Dose-Hook-Effekt beobachten. Die Verdünnung der Proben fand automatisch statt, konnte jedoch auch manuell betätigt werden.

### Einschränkungen

Ikterisch, hämolytisch oder hyperlipidämische Proben, trübe Proben oder Proben, die Fibrin enthielten, wurden vom System erkannt und gekennzeichnet. Die Interferenzen wurden entsprechend der CLSI-Richtlinie EP 7-A2 (Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices) geschätzt. So zeigte sich bei folgenden Substanzen kein signifikanter Effekt: Hämoglobin (bis 500 mg/dl), Bilirubin (bis 5mg/dl), Triglyceride (bis 5 g/dl), Albumin (bis 5 g/dl). Arzneimittel und deren Maximalkonzentrationen, die keinen signifikanten Effekt haben, sind im Herstellerprotokoll BRAHMS Copeptin KRYPTOR nachzulesen.

## Referenzbereich

Die Normalverteilung bei untersuchten Seren einer gesunden Population liegt bei beiden Geschlechtern zusammengenommen bei <5 pmol/l (Median) (97,5% Perzentil: 17,4 pmol/l). Die Copeptin-Konzentrationen sind geschlechterspezifisch. Männer weisen eine mediane Konzentration von 6,6 pmol/l (97,5% Perzentil: 19,1 pmol/l) auf, der Wert bei Frauen liegt unterhalb der Nachweisgrenze (97,5% Perzentil: 12,9 pmol/l).

## Analytische Leistungsdaten

Die Bestimmungsgrenze (LOQ) wurde nach der CLSI-Richtlinie EP 17-A auf 14,1 pmol/l geschätzt. Die funktionelle Sensitivität ist die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem Variationskoeffizient von 20% reproduzierbar gemessen wird. Sie liegt bei diesem Testverfahren bei 12 pmol/l. Die Nachweisgrenze wurde entsprechend der CLSI-Richtlinie EP17-A geschätzt und liegt bei 4,8 pmol/L. Die spezifische Messung von Copeptin wird durch den Einsatz von Antikörpern ermöglicht. Die Linearität wurde entsprechend der CLSI-Richtlinie EP 6-A geschätzt. Die Verdünnung hochkonzentrierter Proben ergab eine Wiederfindung zwischen 80% und 120%. Die Präzision des Messprinzips, ein Maß für die Streuung von Analyseergebnissen, wurde anhand von Proben unterschiedlicher Konzentrationen geschätzt. So lag der Intra-assay Variationskoeffizient bei folgenden Werten: 12-20 pmol/l (<17%), >20 pmol/l (<12%), >50 pmol/l (<6%). Für den Inter-assay Variationkoeffizient wurden folgende Werte ermittelt: 12-20 pmol/l (<15%), >20 pmol/l (<13%), >50 pmol/l (<8%).

### **2.4.2 Die Bestimmung von Chromogranin A**

CGA-RIACT ist ein Radioimmunassay zur direkten Bestimmung von Chromogranin A. Das CGA-RIACT-Kit ist ein Festphasen-immunoradiometrischer Assay. Der Nachweis erfolgte durch das bereits erläuterte Sandwich-Prinzip mit einem Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Zuerst wurden alle Proben auf Raumtemperatur gebracht (18-25°C). Der erste monoklonale Antikörper war auf der Festphase absorbiert (beschichtetes Röhrchen). Es wurden 500 µl Inkubationspuffer und 50 µl Probenmaterial hinzu pipettiert und nach vorsichtigem Mischen mit dem Vortexmischer für 18-20 Stunden bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubiert. Als Nächstes wurde der Inhalt aller Röhrchen abgesaugt. Zügig wurden 1,0 ml der Waschlösung in jedes

Röhrchen pipettiert und der Inhalt danach erneut abgesaugt. Dieser Vorgang wurde einmal wiederholt, sodass das Röhrchen insgesamt zwei Waschgänge durchlief. Danach wurden die Röhrchen noch einmal abgesaugt, damit keine Restflüssigkeit zurückblieb. Anschließend wurden 500 µl des zweiten monoklonalen Antikörpers in jedes Röhrchen und in die 3 Röhrchen, die die Gesamtaktivität bestimmen, gegeben. Dieser zweite monoklonale Antikörper war mit Jod-125 (<sup>125</sup>I) markiert und diente als Tracer. Nach vorsichtigem Mischen kam es zu einer Inkubation von 2 Stunden (+/- 5 min) bei Raumtemperatur. Die Inkubation erfolgte unter leichtem Schütteln (400 U/min). Nach der Inkubationszeit erfolgte erneut ein zweimaliger Waschgang, wie beschrieben. Die in den Röhrchen gebundene Radioaktivität wurde gemessen. Sie war proportional zur Chromogranin A-Konzentration in den Proben.

### Hinweise zum Verfahren

Die Ergebnisse wurden in ng/ml angegeben. Untersuchungsproben mit hoher Konzentration wurden verdünnt.

### Einschränkungen

Ungenauere Ergebnisse konnten bei hämolytischen, getrübbten, lipämischen oder Fibrin enthaltenden Proben auftreten. Das Messprinzip war gegen eventuelle Kreuzreaktionen mit Human-Anti-Maus-Antikörper (HAMA) durch einen Schutzstoff im Tracer geschützt (unspezifische Mausimmunglobuline). Trotzdem ließen sich eventuelle falsch positive/negative Ergebnisse durch Patientenproben mit heterophilen oder antiavidinen Antikörpern, Rheumafaktoren usw. nicht vollständig vermeiden.

### Referenzbereich

Der ermittelte Median im Serum einer Population liegt bei 41,6 ng/ml. 95% der Population wiesen Werte zwischen 19,4 und 98,1 ng/ml auf. Chromogranin A bindet Kalzium, daher werden die Zirkulationswerte durch die Kalzium-Konzentration beeinflusst. Des Weiteren hängen die Werte davon ab, ob Serum oder EDTA Plasma verwendet wurde.

### Analytische Leistungsdaten

Die Präzision des Messverfahrens wurde anhand von drei Proben verschiedener Konzentration entweder 15-mal in Serie oder in Doppelbestimmung in 20 verschiedenen Serien ermittelt. Der Intra-Assay Variationskoeffizient erstreckte sich bei den unterschiedlichen Konzentrationen wie folgt: 29,9 ng/ml (Durchschnitt) (6,0%), 144 ng/ml (3,8%), 996 ng/ml (2,2%). Der Inter-Assay Variationskoeffizient lag bei den gleichen Konzentrationen bei: 29,9 ng/ml (8,5%), 144 ng/ml (5,7%), 996 ng/ml (5,3%). Der Wiederfindungstest, bei welchem dem Serum bekannte Mengen an CGA zugefügt wurden, ergibt eine prozentuale Wiederfindung zwischen 90 und 110%. Die Spezifität wird durch die beiden monoklonalen Antikörper ermöglicht, die sowohl intaktes als auch fragmentiertes CGA detektieren. Die Nachweisgrenze von CGA liegt bei dieser Messmethode bei 1,5 ng/ml. Sie ist definiert als die kleinste messbare, von Null abweichende Konzentration mit einer Zuverlässigkeit von 95%.

#### **2.4.3 Die Bestimmung von kardialen Troponin I (cTnI)**

Die Bestimmung von Troponin I erfolgte mithilfe des TnI-Ultra™ ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY. Ein an drei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay, der mit direkter Chemilumineszenz arbeitet. Das System arbeitete hierbei vollautomatisch.

Die Reagenzien wurden aufrecht bei 2-8°C gelagert und vor dem Laden des Systems von Hand durchmischt. Später mischte das System die Reagenzien so, dass sie in einer homogenen Suspension blieben. Als erster Schritt wurden 100 µl Probenmaterial in eine Küvette dispensiert. Hinzu kamen 100 µl der Binary Lite-Reagenz, welche einen polyklonalen Ziege-Anti-cTnI-Antikörper mit (0,15µg/ml) Acridiniumester markiert, zwei monoklonale Maus- Anti-cTnI-Antikörper mit Biotin markiert (2,0 µg/ml) und Puffer mit Stabilisatoren sowie Konservierungsstoffe enthält. Ebenfalls dazu dispensiert wurden 50 µl Zusatzreagenz, welche nicht magnetische Latexpartikel mit Natriumazid gepuffert enthält und nicht-spezifische Bindungen reduzierte. Die Probe, Binary Lite-Reagenz und Zusatzreagenz wurden 2,75 Minuten bei 37°C inkubiert. Im nächsten Schritt wurden 150 µl Festphase dispensiert und 5,0 Minuten bei 37°C inkubiert. Bei der Festphase handelte es sich um mit Streptavidin konjugierte magnetische Latexpartikel. Mit Waschlösung 1 (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung mit Natriumazid (<0,1%) und Detergenz (1500ml und 2500ml)) wurden die Küvetten getrennt, aspiriert und gereinigt. Im letzten Schritt wurden 300 µl Reagenz A und B hinzugegeben, um die

Chemilumineszenzreaktion auszulösen. Das System erfasste eine Menge an reaktiver Lichteinheiten (RLU), die in direktem Verhältnis zur Troponin I Menge der Probe stand.

### Hinweise zum Verfahren

Die Ergebnisse der Troponin I-Konzentrationen wurden in ng/ml bzw. pg/ml angegeben. Für die Einzelbestimmung dieses Tests waren 100 µl Probenvolumen erforderlich. Die Proben, die den oberen Messwert von 50 ng/ml überschritten, mussten verdünnt werden. Dies konnte manuell oder vollautomatisch durch das System durchgeführt werden. Je nach Verdünnungsfaktor musste ein adäquates Probenvolumen vorhanden sein. Das Gerät berechnete bei der Festlegung eines Verdünnungsfaktors automatisch das Ergebnis.

### Einschränkungen

Bei Proben, mit Biotin-Konzentrationen von >10ng/ml (41 nmol/l) konnten die Ergebnisse des Troponin I-Tests um 10% erniedrigt sein. Dies wäre möglicherweise der Fall bei Probanden, die Biotin-Präparate einnehmen, vor allem Dialysepatienten, die mehrere Vitamindosen bekommen. Bei folgenden Proben zeigte sich eine <10%ige Interferenz: Ikterus (20 mg/dl konjugiertes Bilirubin, 20 mg/dl unkonjugiertes Bilirubin), Humanes IgG (12 g/dl Protein), Biotin (10 ng/ml Biotin), Hämolyse (500 mg/dl Hämoglobin), Lipidämie (1000 mg/dl Triglyceride). Folgende Medikamente zeigen eine <10% ige Interferenz: Ampicillin (53 µg/ml), Quinidin (12 µg/ml), Propanolol (10 ng/ml), Captotril (5 µg/ml), Atenolol (10 µg/ml), Digoxin (200 ng/ml), Allopurinol (400 µg/ml), Verapamil (2 µg/ml), Oxytetracyclin (15 µg/ml), Nifedipin (400 ng/ml), Theophyllin (40 µg/ml), Erythromycin (60 µg/ml), Acetaminophen (250 ng/ml), Diclofenac (50 µg/ml), Aspirin (600 µg/ml), Nitrofurantoin (4 µg/ml), Cinnarizin (400 µg/ml), L-Ascorbinsäure (40 µg/ml), Methyl-Dopa (15 µg/ml), Nystatin (6,25 µg/ml)

Im menschlichen Serum vorhandene heterophile Antikörper können mit Immunglobulinen in Reagenzien reagieren und in-vitro-Immunoassays beeinträchtigen. Besonders bei Probanden, die häufig mit Serumpräparaten tierischen Ursprungs oder Tieren in Kontakt kommen, kann es zu abnormen Werten kommen. Falsch hohe oder falsch niedrige Werte können bei Probanden auftreten, die mit monoklonalen Maus-Antikörpern zu Therapie oder Diagnose behandelt werden, da die Proben humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) enthalten konnten.



## Referenzbereich

Der Testbereich lag bei 0,006 bis 50 ng/ml. Das 99. Perzentil von einer gesunden Referenzgruppe im Alter von 17-19 Jahren liegt bei 0,04 ng/ml.

## Analytische Leistungsdaten

Zur Ermittlung der Spezifität des Testverfahrens wurden in bestimmten Konzentrationen (1000 ng/ml) Substanzen zu bekannten cTnI-Konzentrationen zugegeben. Die Kreuzreaktivität wurde berechnet als Quotient (Konzentration der behandelten Probe – Konzentration der unbehandelten Probe \* 100) und der Konzentration der Substanz. Bei den folgenden kreuzreagierenden Substanzen Kardiales Troponin T, Tropomyosin, Myosin Light Chain, Myoglobin und CK-MB war keine Kreuzreaktivität nachweisbar. Bei Skelettal-Troponin I lag die Kreuzreaktivität bei <0,007% und bei Actin und Troponin C bei <0,005%.

Die analytische Sensitivität liegt bei diesem Test bei 0,006 ng/ml ( $\mu\text{g/l}$ ). Die funktionelle Sensitivität wurde bei 0,017 ng/ml ( $\mu\text{g/l}$ ) ermittelt. Sie ist als niedrigste cTnI-Konzentration definiert, die als Koeffizient der Variation von 20% bestimmt wird. Zur Ermittlung der Präzision wurden sechs Kontrollen zweimal in 20 Ansätzen über 20 Tage auf zwei Systeme untersucht. Der Intra-Assay Variationskoeffizient: 0,08 ng/ml (5,1%), 0,18 ng/ml (3,4%), 0,64 (2,1%), 2,94% (1,3%), 10,7 ng/ml (1,7%) und 27,9 ng/ml (1,9%). Der Gesamt-Variationskoeffizient ist: 0,08 ng/ml (Mittelwert) (5,3%), 0,18 ng/ml (4,1%), 0,64 (2,9%), 2,94% (2,7%), 10,7 ng/ml (2,9%) und 27,9 ng/ml (3,0%). Kontrollen mit niedrigeren cTnI-Konzentrationen, die dreimal in 20 Ansätzen über 20 Tage untersucht wurden, ergaben einen Gesamt-Variationskoeffizient von 10% bei 0,03 ng/ml ( $\mu\text{g/l}$ ).

Die Wiederfindung als weiteres Validierungsmerkmal reichte von 92,5% bis 105,5%. Dabei wurden sechs Humanserumproben im Bereich von 2,05 bis 27,80 ng/ml ( $\mu\text{g/l}$ ) mit Negativserum verdünnt und getestet. Die Wiederfindung nach Verdünnung lag zwischen 60% und 118% mit einem Mittelwert von 93%. Hierbei wurden zehn Humanserumproben mit cTnI-Konzentrationen im Bereich von 9,55 bis 42,02 ng/ml ( $\mu\text{g/l}$ ) mit Multi-Diluent 11 um die Faktoren 1:2, 1:5 und 1:10 verdünnt und gemessen.

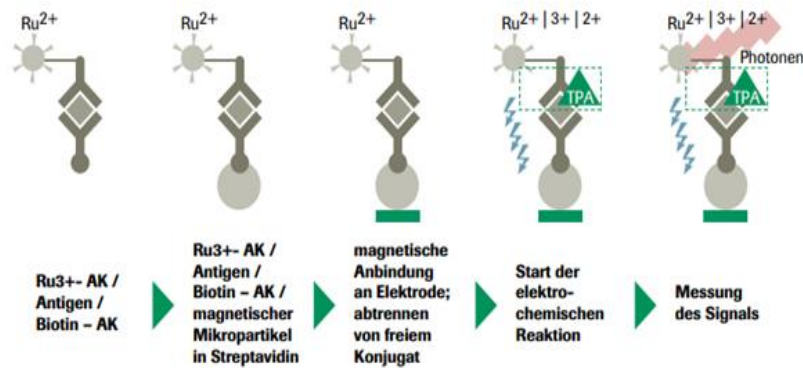
#### 2.4.4 Die Bestimmung von NT-proBNP

Die Blutkonzentrationen von NT-proBNP wurden mittels eines vollautomatischen Immunassay Analyseautomaten der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland bestimmt. Das Testprinzip beruhte auf einem Elektrochemielumineszenz (ECL) Immunoassay. Bei der Elektrochemielumineszenz werden aus stabilen Ausgangsstoffen durch das Anlegen einer Spannung hochreaktive Stoffe erzeugt. Infolge einer chemischen Oxidation emittieren diese Stoffe Licht (Chemielumineszenz) (Abb.5).

Der Elecsys proBNP II Test enthielt zwei monoklonale Antikörper, die Epitope im N-terminalen Bereich (1-76) des proBNP (1-108) erkannten. Diese Antikörper sind: Anti-NT-proBNP-Ak~Biotin (biotinylierter monoklonaler anti-NT-proBNP AK (Maus)) und Anti-NT-proBNP-Ak~Ru(bpy)<sub>2</sub>+3 (monoklonaler anti-NT-proBNP AK (Schaf) markiert mit Rutheniumkomplex).

Das Testprinzip beruhte auf dem Sandwich Prinzip. Die Lagerung der Reagenzien erfolgte bei 2-8°C. Die gekühlten Reagenzien wurden vor der Behandlung auf 20°C temperiert und in dem Reagenzrotor (20°C) des Gerätes platziert (erfolgte selbsttätig im Gerät). Des Weiteren wurde sichergestellt, dass die Temperatur der Proben für die Messung Umgebungstemperatur (20-25°C) betrug.

Die erste Inkubation umfasste folgenden Schritt: Ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper, das Antigen (15µl) und ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper bildeten einen Ak-Ag-AK-Komplex. Während der zweiten Inkubation wurde der Sandwich-Komplex an Streptavidin-beschichtete Mikropartikel mittels Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung gebunden. Das Reaktionsgemisch wurde in die Messzelle überführt und mit Hilfe eines Magneten auf der Arbeitselektrode festgehalten. Eine Spülung mit Pufferflüssigkeit (ProCell) sorgte dafür, dass auf der Arbeitsfläche befindliche Partikel sowie Probenpartikel und die restliche Reagenz aus der Messzelle entfernt wurden. Durch das Anlegen einer Spannung, kam es an der Oberfläche der Arbeitselektrode zur Induktion der Chemilumineszenzemission. Die erzeugte Emission wurde mit einem Photomultiplier gemessen und in Konzentrationen umgerechnet und die Ergebnisse anschließend anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wurde durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode gelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.



**Abb.5: Elektrochemielumineszenz (ECL) Technik.** Der Sandwich-Komplex wird über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Durch das Anlegen einer Spannung wird die Chemielumineszenzemission induziert und mit einem Photomultiplier

### Hinweise zum Verfahren

Die Ergebnisse wurden automatisch berechnet und die Analytkonzentration jeder Probe in pg/ml oder in pmol/l angegeben. Der Messbereich des NT-proBNP lag zwischen 5 pg/ml (untere Nachweisgrenze) und 35.000 pg/ml. Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze wurden als <5 pg/ml angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs wurden als >35.000 pg/ml angegeben oder mit Diluent Universal verdünnt bis 70000 pg/ml. Die empfohlene Verdünnung war 1:2 und konnte automatisch oder manuell gehandhabt werden. Die Konzentrationen der verdünnten Probe mussten >1770 pmol/l bzw. >15000 pg/ml betragen. Die Ergebnisse mussten nach der Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden. Bei einer Verdünnung von 1:10 konnte eine maximale Abweichung vom theoretischen Wert von 25% auftreten. Es tritt kein High-dose Hook-Effekt bei NT-proBNP-Konzentrationen bis 33400 pmol/l bzw. 300000 pg/ml auf.

### Einschränkungen

Folgende Einschränkungen oder Grenzen besitzt der Elecsys proBNP Test II: Probanden unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (>5mg/Tag) sollten mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation warten, bevor eine Blutentnahme erfolgt. Der Test wurde nicht beeinflusst von Biotin (<123 nmol/l bzw. <30 ng/ml), Ikterus (Bilirubin<428 µmol/l bzw. <25 mg/dl), Hämolyse (Hb<0,621 mmol/l bzw. <1,0 g/dl) und Lipidämie (Intralipid <17,1 mmol/l bzw. <1500 mg/dl). Des Weiteren gab es keine Einflüsse durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 1500 IU/ml. Und auch 51 häufig verwendete Pharmaka (in vitro getestet) ergaben bei Einnahme keine

erkennbaren Störungen. In sehr seltenen Fällen können Störungen des Tests durch Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin und Ruthenium auftreten.

### Referenzbereich

Der Referenzbereich von NT-proBNP ist abhängig von Alter und Geschlecht. Frauen der Referenzgruppe zeigen höhere Werte als Männer. Geschlechterunspezifisch liegt die mediane NT-proBNP-Konzentration abhängig vom Alter bei: 18-44 Jahren bei 20,4 pg/ml, 45-54 Jahren bei 30,7 pg/ml, 55-64 Jahren bei 47,3 pg/ml und bei 65-74 Jahren bei 85,1 pg/ml.

### Analytische Leistungsdaten

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, gepoolten Humanseren und Kontrollen (PreciControl) gemäß einem modifizierten Protokoll (EP5-A) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 6-fach pro Tag, über 10 Tage (N=60); Wiederholpräzision auf dem Analyseautomaten MODULAR ANALYTICS E170 (N=21). Die Impräzision (Abweichung von der Präzision) wird als Standardabweichung angegeben. Diese wird auch als Variationskoeffizient ausgedrückt. Der verwendeten Elecsys proBNP II Test misst für das Gerät Elecsys 2010 und cobas e 411 einen Variationskoeffizient der Wiederholpräzision (Präzision in Serie), der sich zwischen 1,3% und 4,2% bewegt. Bei der Zwischenpräzision liegt der Variationskoeffizient zwischen 1,8% und 4,6%. Für die Geräte MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 betrug der Variationskoeffizient der Wiederholpräzision 1,2-1,9% und der der Zwischenpräzision 1,7-3,1%.

Die funktionale Sensitivität der Methode liegt bei 50 pg/ml (5,9 pmol/l). Sie ist die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem Variationskoeffizient (Zwischenpräzision) von 20% reproduzierbar gemessen wird.

Die analytische Spezifität des Testverfahrens zeigt keine Kreuzreaktionen zu folgenden Substanzen: (geprüft bei NT-proBNP-Konzentrationen von ca. 230 pg/ml und 2300 pg/ml): Adrenomedullin (1,0 ng/ml), Aldosteron (0,6 ng/ml), Angiotension I (0,6 ng/ml), Angiotensin II (0,6 ng/ml), Angiotenin III (1,0 ng/ml), ANP<sub>28</sub> (3,1 µg/ml), Arg-Vasopressin (1,0 ng/ml), BNP<sub>32</sub> (3,5 µg/ml), CNP<sub>22</sub> (2,2 µg/ml), Endothelin (20 pg/ml), NT-proANP<sub>1-30</sub> (3,5 ng/ml), NT-proANP<sub>31-67</sub> (1,0 ng/ml), NT-proANP<sub>79-98</sub> (1,0 ng/ml), Renin (50 ng/ml), Urodilatin (3,5 µg/ml)

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 21 und 20. Die Daten sind als Median oder als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Zunächst wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht, ob die einzelnen Variablen normalverteilt sind. Ergänzend wurde durch Q-Q-Plots (Quantile-Quantile-Plots) und Histogramme die Verteilungsvoraussetzung optisch geprüft. Da aufgrund der Testergebnisse für die zugrundeliegende Population keine Normalverteilung angenommen werden kann, kam es zur Anwendung nicht-parametrischer (verteilungsfreier) Tests. Als nicht-parametrisches Testverfahren bei abhängigen (verbundenen, gepaarten) Strichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Bei unabhängigen (unverbundenen, ungepaarten) Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Das Signifikanzniveau liegt bei  $\alpha=0,05$ . Ist also der Signifikanzwert  $p<0,05$ , so ist das Ergebnis signifikant. Ist  $p<0,01$  ist das Ergebnis sehr signifikant und ist  $p<0,001$  so ist das Ergebnis als sehr hoch signifikant anzusehen und die Nullhypothese kann jeweils verworfen werden. Um die Lage- und Streuungsmaße darzustellen, wurde hauptsächlich mit Boxplot-Diagrammen gearbeitet. Die untere Grenze der Box beschreibt die Lage des 25%-Perzentils, die obere die des 75%-Perzentils. Der dickere schwarze Balken zeigt das 50%-Perzentil (Median) an. Die Querbalken stehen für den kleinsten bzw. größten Wert, der noch nicht als extrem angesehen wird. Extremwerte sind mit Sternchen, Ausreißer mit Kreisen markiert. In dem Diagramm sind die einbezogenen Fälle stets mit „N“ markiert. Die Korrelationsanalyse wurde angewandt, um die beobachteten Beziehungen der Biomarker zueinander zu beschreiben. Zur Messung der Korrelation wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's Rho, Korrelationskoeffizient  $\rho$  (rho)) verwendet, da er einerseits nicht die Annahme einer linearen Beziehung zwischen den Variablen benötigt, er quantifiziert einen monotonen Zusammenhang, und andererseits robust gegenüber Ausreißern ist. Für jedes Variablenpaar ergeben sich drei Werte: Erstens der Korrelationskoeffizient als eigentliches Ergebnis. Zweitens die Signifikanz des Korrelationskoeffizienten und drittens die Anzahl der Fälle (N), die für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten verwendet wurde. Der zweiseitige Signifikanztest prüft hierbei die Hypothese, dass die beiden Variablen in der Grundgesamtheit nicht miteinander korrelieren  $H_0: \rho$  (rho)=0. Damit mögliche Ausreißer möglichst wenig zur Geltung kommen, sind die Ergebnisse als Medianwert angegeben. Auf den Abbildungen sind alle Ausreißer und Extremwerte dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Von den insgesamt 67 angemeldeten Teilnehmern des Transeuropalaufs nahmen 44 Läufer an der TEFR(Transeurope Footrace)-Studie teil. Die Einschlusskriterien waren die Teilnahme an dem TEFR 09, welche bereits eine ärztlich belegte gesundheitliche Tauglichkeit für den Etappen-Ultramarathonlauf voraussetzte. Mit 67 Teilnehmern hatte der Transeuropalauf 2009 die bislang größte Teilnehmerzahl vorzuweisen und zugleich mit 67 %, die höchste Quote an Zieleinläufer von allen je stattgefundenen Transeuropaläufen.

Die Teilnehmer stammten aus 12 verschiedenen Nationen (Deutschland, Japan, Frankreich, Niederlande, Schweiz, Norwegen, Schweden, Finnland, Korea, USA, Taiwan und der Türkei). Von den 44 Teilnehmern der Studie waren 4 (9%) weiblich und 40 (91%) männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 49,7 Jahren (26 Jahre bis 68 Jahre) (Tabelle 6).

Das Ziel am Nordkap erreichten 30 (68,2%) der 44 Teilnehmer. 14 (31,8%) Studienteilnehmer mussten den Lauf vorzeitig abbrechen. Der Hauptgrund hierfür lag bei unterschiedlichen Verletzungen von Muskeln, Sehnen und Faszien des Unter- und Oberschenkels, die durch Überbeanspruchung ausgelöst wurden und in einer Entzündung des Gewebes endeten sowie den häufig bei Ultralangstreckenathleten auftretenden chronischen Schmerzsyndromen wie beispielsweise dem „shin splint“-Syndrom (Schienbeinkantensyndrom), einem Schmerzsyndrom multifaktorieller Genese. Weitere Gründe für das frühzeitige Aussteigen waren Stressfrakturen der Tibia beziehungsweise des vorderen Beckens, eine chronische Bursitis der Großzehe und eine Phlegmone der Hand (Tabelle 7).

Tabelle 6: Basis Informationen der TEFR-Studien Teilnehmer (Schutz et al., 2013)

Basis Informationen TEFR-Studien Teilnehmer	Teilnehmer
Total	44
Männlich	40 (91%)
Weiblich	4 (9%)
Finisher (F)	30 (68%)
Non Finisher (NF)	14 (32%)
	Mittelwert ( $\pm$ SD)
Altersdurchschnitt	49,3 ( $\pm$ 10,5)
Beendete Marathons	89,4 ( $\pm$ 167)
Beendete Ultra-Marathons	85,4 ( $\pm$ 63,6)
Beendete Etappen-Ultramarathons	3,41 ( $\pm$ 2,2)
Jahre des regulären Ausdauerlaufens	17,9 ( $\pm$ 7,5)

Tabelle 7: Gründe für das Ausscheiden von Läufern (Schutz et al., 2012)

Pathologie	Anzahl der Läufer
Oberschenkel: Shin Splint: Myofasziitis, Tendiniits	5 (36%)
Unterschenkel: Myo-tendino-fasziitis, Perineuritis	5 (36%)
Stressfrakturen: Tibia, Pelvis	2 (14%)
Großzehe (Arthritis)	1 (7%)
Handphlegmone	1 (7%)

Tabelle 8: Anzahl der analysierten Blutproben. In den Diagrammen ist die Anzahl der eingebundenen Fälle mit N angegeben.

	Visit1	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5
<b>Copeptin</b>	42	43	28	32	30
<b>CGA</b>	42	43	28	33	30
<b>Troponin</b>	42	43	28	33	30
<b>NT-proBNP</b>	42	42	28	33	30

## 3.2 Konzentrationen der Messparameter und ihrer Differenzen

Zunächst wurden die Konzentrationen der einzelnen Parameter (Copeptin, CGA, Troponin und NT-proBNP) in ihrem Verlauf von Visit1 bis Visit5 analysiert (erstes Boxplot-Diagramm). Um den individuellen Unterschied besser darzustellen, wurden jeweils zusätzlich die Differenzen der Konzentrationen zweier Messzeitpunkte gebildet (zweites Boxplot-Diagramm).

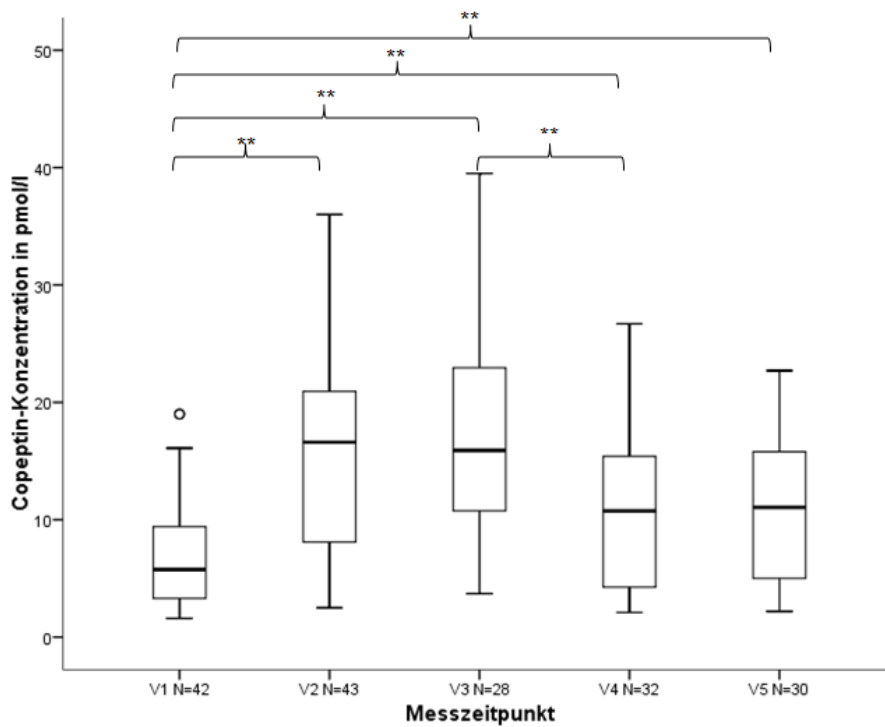
### 3.2.1 Copeptin

Bei der Analyse des Stress-Markers Copeptin, zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein deutlicher Anstieg auf den ersten 1000 Kilometern. Die Konzentration stieg innerhalb dieses Laufabschnittes von 5,8 pmol/l (Start) auf 16,6 pmol/l (1000 Kilometer) an. Die mediane Änderung des Stress-Markers betrug auf diesen ersten 1000 Kilometern 7,2 pmol/l (Abb.6 und Abb.7). Mit einem ermittelten Signifikanzwert von  $p < 0,000$  bestätigt der Wilcoxon-Test die sehr hohe Signifikanz dieses Anstiegs. Auf den darauffolgenden 1000 Kilometern, von Visit2 bis Visit3, blieben die Copeptin-Konzentrationen weitgehend konstant.

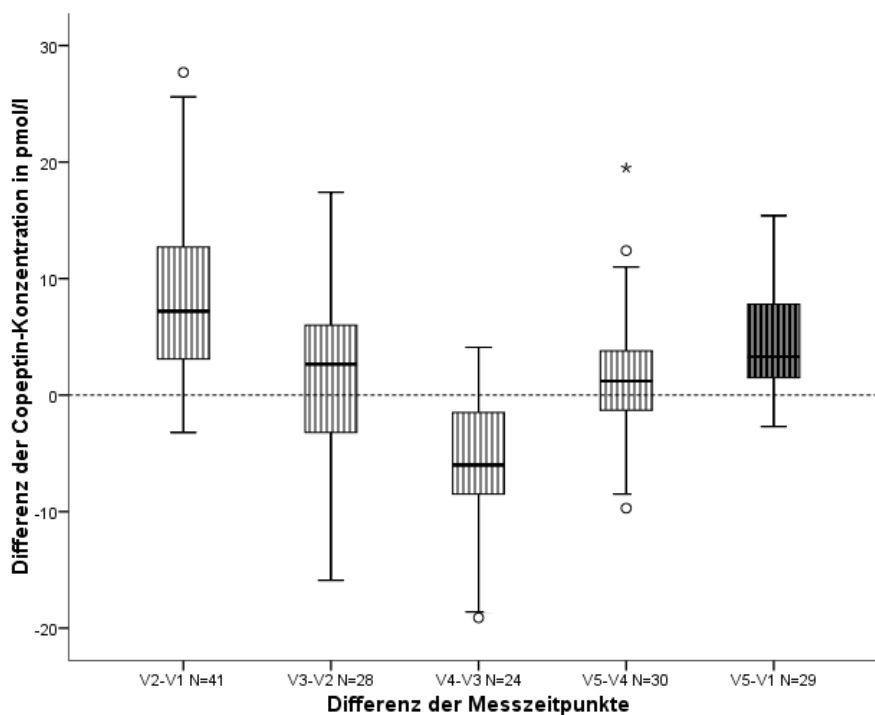
Auf der zweiten Hälfte der Strecke, nach 2000 gelaufenen Kilometern (Visit3), ließen sich bei der Mehrheit der Ultramarathonläufer abnehmende Konzentrationen des Stressmarkers im Blut erkennen. Das Absinken der Konzentrationen zwischen 2000 (Visit3) und 3000 Kilometern (Visit4) um 6,0 pmol/l (median) von 15,9 pmol/l auf 10,8 pmol/l, war sehr hoch signifikant ( $p < 0,000$ ). Nach 4000 Kilometern (Visit5) lag der Median der Copeptin-Konzentrationen bei 11,1 pmol/l.

Die gemessenen Copeptin-Konzentrationen nach 1000, 2000, 3000 und 4000 Kilometern (Visit2 bis Visit5) waren zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0,000$ ) erhöht im Vergleich zu den Copeptin-Konzentrationen, die vor dem Start (Visit1) im Ruhezustand gemessen wurden. Daher ließ sich über den gesamten TEFR hinweg eine sehr hoch signifikante Zunahme der Copeptin-Konzentration in den Blutwerten der Läufer nachweisen. Der Median der Differenz der Konzentration des letzten Messzeitpunktes und der Startkonzentration lag im positiven Bereich bei 3,3 pmol/l.





**Abb.6: Copeptin-Konzentrationen im Verlauf.** Die Copeptin-Konzentration ist in pmol/l auf der Y-Achse aufgetragen. Die X-Achse stellt die Messzeitpunkte Visit1 bis Visit5 dar. N= Anzahl der einbezogenen Fälle



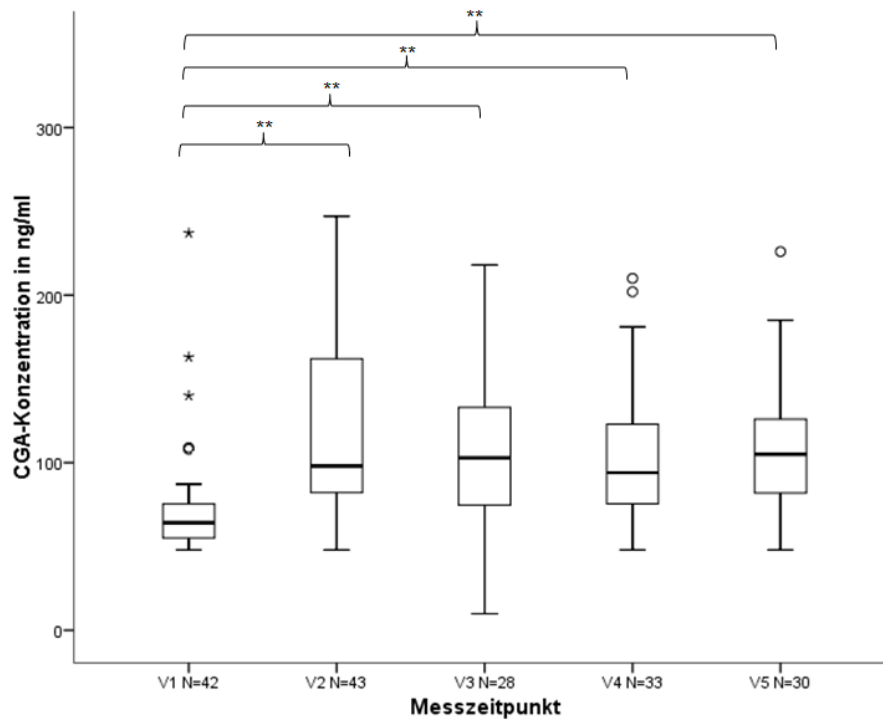
**Abb.7: Differenzen der Copeptin-Konzentrationen** in pmol/l, die durch die Subtraktion der Konzentrationen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten berechnet wurden. Die Differenzen der Copeptin-Konzentrationen sind in pmol/l auf der Y-Achse aufgetragen. Die X-Achse stellt die Differenzen der Messzeitpunkte dar. N=Anzahl der einbezogenen Fälle.

### 3.2.2 Chromogranin A

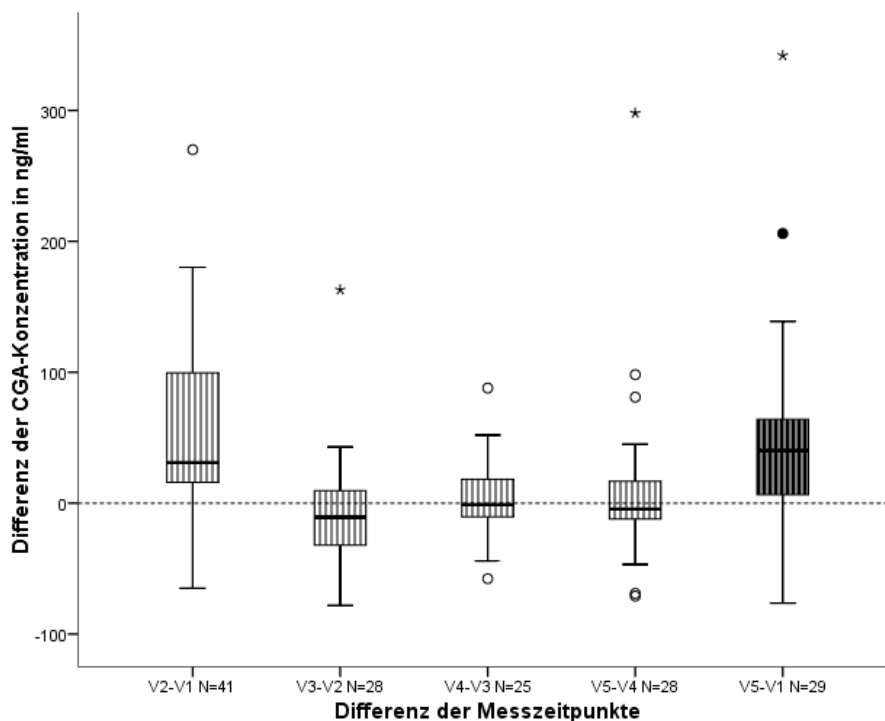
Die Analyse von Chromogranin A (Abb.8 und Abb.9) ergab, dass die Läufer vor dem Start (Visit1) deutlich geringere Konzentrationen besaßen, als während des Rennens. Vergleicht man die gemessenen CGA-Konzentrationen zwischen 1000 Kilometern (Visit2) und 4000 Kilometern (Visit5) mit den Konzentrationen vor dem Start (Visit1), so zeigte sich zu jedem Zeitpunkt während des Rennens eine hochsignifikante Erhöhung des Stress-Markers ( $p < 0,000$ ). Besonders deutlich wurde dieser Anstieg der CGA-Konzentrationen auf den ersten 1000 gelaufenen Kilometern. Der Median der Differenz der CGA-Konzentrationen auf diesen ersten 1000 Kilometer lag bei 31,0 ng/ml.

Bei dem Vergleich der Messwerte nach 1000, 2000, 3000 und 4000 Kilometern untereinander ließen sich keinerlei signifikante Änderungen der CGA-Konzentration bei den Läufern erkennen.

Insgesamt zeigte die Mehrheit der Läufer über das Rennen hinweg eine Zunahme der CGA-Konzentrationen im Blut. Der Median der Differenz nach 4000 Kilometern und dem Start lag bei 40,2 ng/ml.



**Abb.8: Chromogranin A (CGA)-Konzentrationen im Verlauf** (Y-Achse) zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten Visit1 bis Visit5 (X-Achse). N=Anzahl der einbezogenen Fälle.

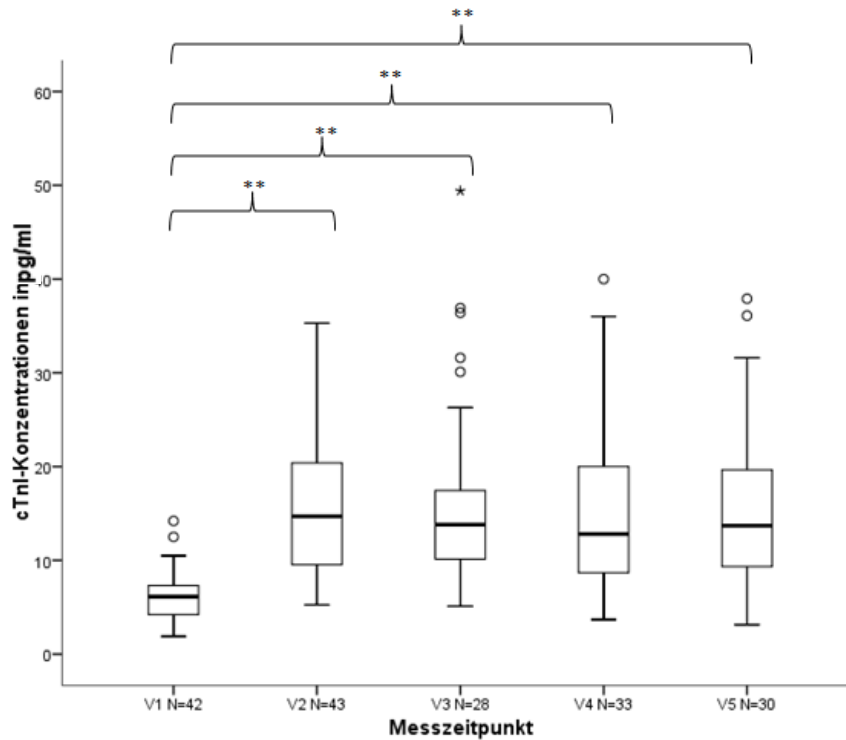


**Abb.9: Differenzen der CGA-Konzentrationen** in ng/ml auf der Y-Achse, die durch Subtraktion der Einzelwerte von unterschiedlichen Messzeitpunkten berechnet wurden. Auf der X-Achse ist die Differenz der Messzeitpunkte aufgeführt. N= Anzahl der einbezogenen Fälle.

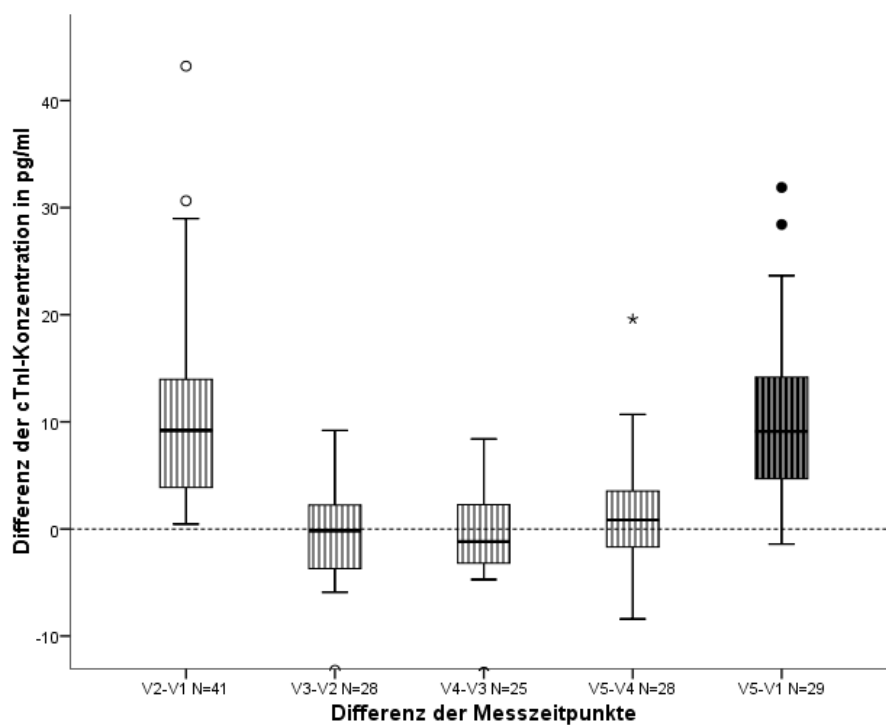
### 3.2.3 Kardiales Troponin I (cTnI)

Die Troponin-Konzentrationen (Abb.10 und Abb.11) stiegen auf den ersten 1000 Kilometern von 6,1 pg/ml auf 15,7 pg/ml signifikant ( $p < 0,000$ ) an. Ab der 1000 Kilometer Marke (Visit2) konnte keine signifikante Änderung des kardialen Markers mehr gemessen werden. Die ermittelten medianen Konzentrationen blieben zwischen 12,8 pg/ml und 15,7 pg/ml weitestgehend konstant. Graphisch spiegelt sich dieser Sachverhalt darin wieder, dass die Mediane der Differenzen von Visit3 und Visit2, Visit4 und Visit3 sowie Visit5 und Visit4 kaum von der Nulllinie abweichen.

Die gemessenen Konzentrationen des kardialen Markers bewegten sich während des TEFR zwischen minimal 1,9 pg/ml und maximal 112,0 pg/ml. Die Troponin-Konzentrationen waren zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0,000$ ) erhöht im Vergleich zu den gemessenen Ruhekonzentrationen vor dem Start (Visit1). Über das gesamte Rennen hinweg, zeichnete sich ein signifikanter ( $p < 0,000$ ) Anstieg des kardialen Markers bei der Mehrheit der Läufer ab, was sich im fünften Boxplot der Differenzen grafisch darstellt. Der Median der Differenz von der Startkonzentration und der Konzentration nach 4000 Kilometern lag bei 9,1 pg/ml.



**Abb.10: cTnI-Konzentrationen im Verlauf.** Visit1(Start) bis Visit5 (nach 4000 gelaufenen Kilometern). Die X-Achse stellt die cTnI-Konzentration in pg/ml und die Y-Achse die Messzeitpunkte dar. Die mit Sternchen gekennzeichneten Werte sind Extremwerte, die sehr weit über den übrigen Werten liegen. Die mit Kreisen versehenen Messwerte sind Ausreißer, die etwas über den anderen Werten liegen. N= Anzahl der einbezogenen Fälle



**Abb.11: Differenzen der cTnI-Konzentrationen** in pg/ml (Y-Achse) und den Differenzen der Messzeitpunkte (X-Achse), welche die Intervalle zwischen zwei Messzeitpunkten darstellen.

### 3.2.4 NT-proBNP

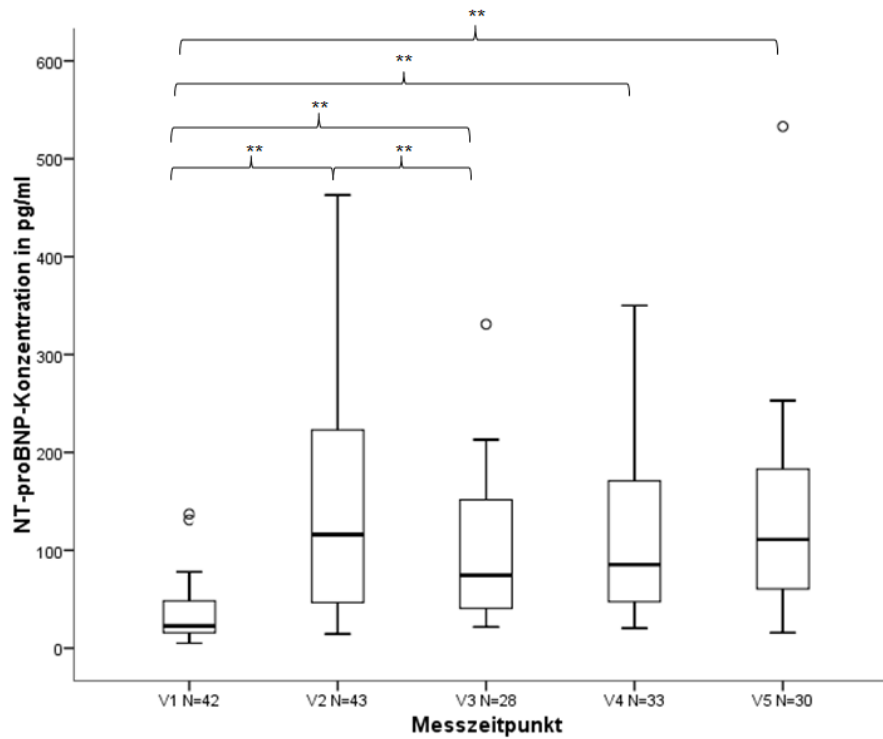
Zum Zeitpunkt des Starts konnten die niedrigsten NT-proBNP-Konzentrationen (Abb.12 und Abb.13) gemessen werden. Diese lagen zu diesem Zeitpunkt bei 22,7 pg/ml.

Bereits auf den ersten 1000 Kilometern stiegen die NT-pro-BNP-Konzentrationen der Läufer signifikant ( $p < 0,000$ ) um 75,0 pg/ml an. Nach 1000 Kilometern konnten die höchsten NT-proBNP Konzentrationen gemessen werden. Der Maximalwert zu diesem Zeitpunkt lag bei 883,0 pg/ml. Der Median der NT-proBNP-Konzentrationen stieg auf diesem Streckenabschnitt um mehr als das Fünffache von 22,7 pg/ml auf 116,0 pg/ml an.

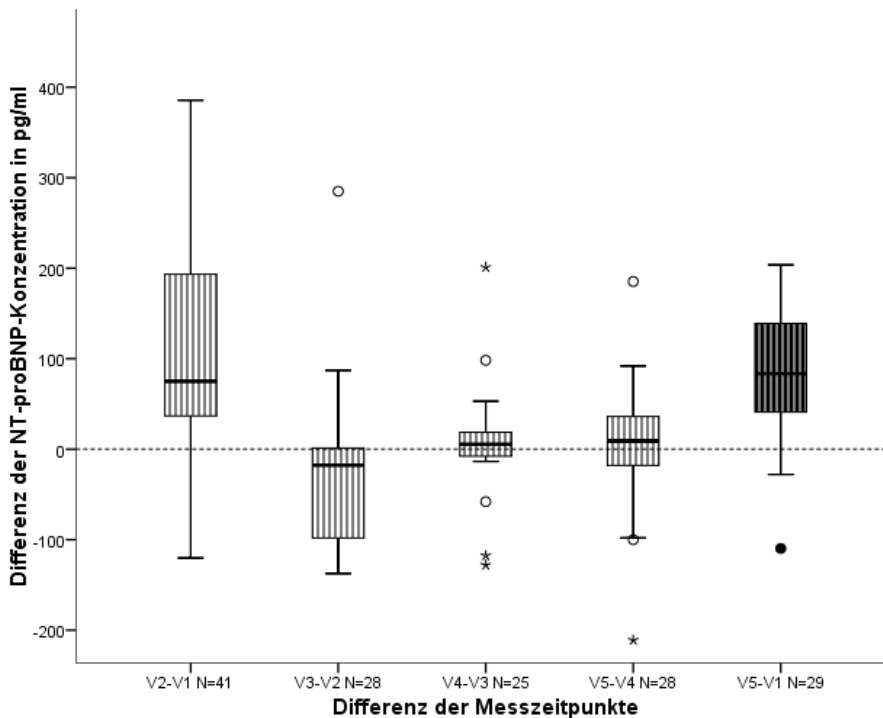
Zwischen 1000 Kilometern (Visit2) und 2000 Kilometern (Visit3) kam es zu einer signifikanten ( $p = 0,006$ ) Abnahme der NT-proBNP-Konzentrationen im Blut der Läufer um 17,8 pg/ml auf 74,4 pg/ml.

Zu den Messpunkten nach 3000 Kilometern (Visit4) und 4000 Kilometern (Visit5) ließ sich keine signifikante Änderung der NT-proBNP-Konzentrationen gegenüber dem vorherigen Messpunkt feststellen. Die Werte stiegen tendenziell in diesem Zeitraum bis zum letzten Messzeitpunkt nach 4000 Kilometern auf 111,0 pg/ml an.

Die NT-proBNP-Konzentrationen während des Rennens (Visit2 bis Visit5) waren zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0,000$ ) erhöht im Vergleich zu den gemessenen Start-Konzentrationen. Es zeigte sich über das gesamte Rennen hinweg bei der Mehrzahl der Läufer eine Zunahme der NT-proBNP-Werte, mit einem Median der Differenz von vor dem Start (Visit1) und nach 4000 gelaufenen Kilometern (Visit5) von 83,5 pg/ml.



**Abb.12: NT-pro-BNP-Konzentrationen im Verlauf** (Y-Achse) zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten Visit1 bis Visit5 (X-Achse). N=Anzahl der einbezogenen Fälle



**Abb.13 Differenzen der NT-pro-BNP-Konzentrationen** in pg/ml (Y-Achse) und den Differenzen der Messzeitpunkte (X-Achse), welche die Intervalle zwischen zwei Messzeitpunkten darstellen. N=Anzahl der einbezogenen Fälle.

---

### 3.3 Vergleich der Messparameter-Konzentrationen von Finisher und Non Finisher

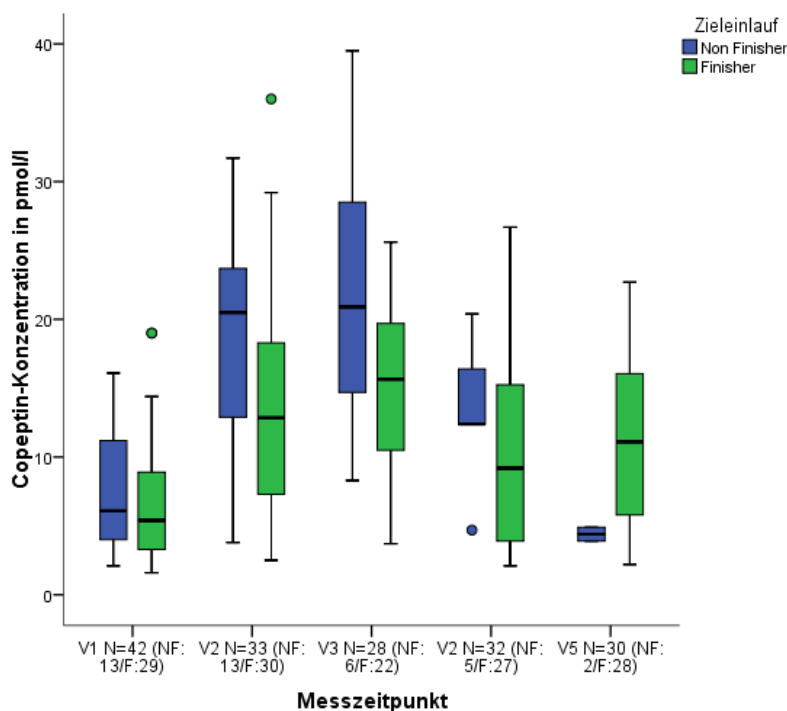
Die folgenden Diagramme zeigen erneut den Verlauf der im Blut der Läufer analysierten vier Parameter. Die Läufer wurden hierzu in zwei Gruppen aufgeteilt, basierend auf dem Erreichen des Zieleinlaufs. Zu den Finishern (Beender, Zieleinläufer) wurden die Läufer gezählt, die die komplette Strecke des Transeuropalaufs von 4487,7 Kilometern gelaufen sind.

Die Non Finisher (Nicht Beender, Nicht Zieleinläufer) waren als Gruppe von Läufern definiert, die vor dem Ziel am Nordkap aus dem Rennen ausgeschieden sind. Dazu gehören auch diejenigen, die nach dem letzten Messzeitpunkt Visit5 (nach 4000 Kilometern) ausgeschieden sind. Die Aufteilung in diese beiden Gruppen ist in den Boxplots eins bis vier dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass die 44 Teilnehmer der TEFr-Studie sich in insgesamt 30 Finisher (1 Frau, 29 Männer) und 14 Non Finisher (3 Frauen, 11 Männer) aufteilen.



### 3.3.1 Copeptin

Für den Stress-Marker Copeptin zeigen unsere Ergebnisse, dass es zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied der Konzentration von Finishern und Non Finishern gab (Abb.14). Es zeichnete sich in beiden Gruppen ein ähnlicher Verlauf ab. Zum Zeitpunkt des Starts (Visit1) war bezüglich der Konzentration von Finisher 5,4 pmol/l und Non Finisher 6,1 pmol/l kaum ein Unterschied ersichtlich. Auf den ersten 2000 gelaufenen Kilometern (Visit3) ließ sich bei beiden Gruppen jeweils eine signifikante Zunahme der Copeptin-Konzentration erkennen (NF:  $p=0,028$ ; F:  $p<0,000$ ). Bei den Finishern stiegen die Werte innerhalb dieses Zeitraums (0/2000km) von 5,4 pmol/l auf 15,7 pmol/l, bei den Non Finishern von 6,1 pmol/l auf 20,9 pmol/l an. Auf den Anstieg in der ersten Hälfte des Rennens folgte in beiden Gruppen ein Absinken der Werte in der zweiten Hälfte. Die Abnahme der Copeptin-Konzentrationen ab Kilometer 2000 (Visit3) bis zur 3000 Kilometermarke (Visit4) war nur bei den Finishern signifikant ( $p=0,001$ ). Die Finisher zeigten zu jedem Messzeitpunkt während des Rennens eine signifikante Erhöhung des Stress-Markers im Vergleich zum Startwert. Die Non Finisher zeigten nur bis zu Kilometer 3000 (Visit4) signifikant erhöhte Copeptin-Konzentrationen im Vergleich zu den Startwerten.

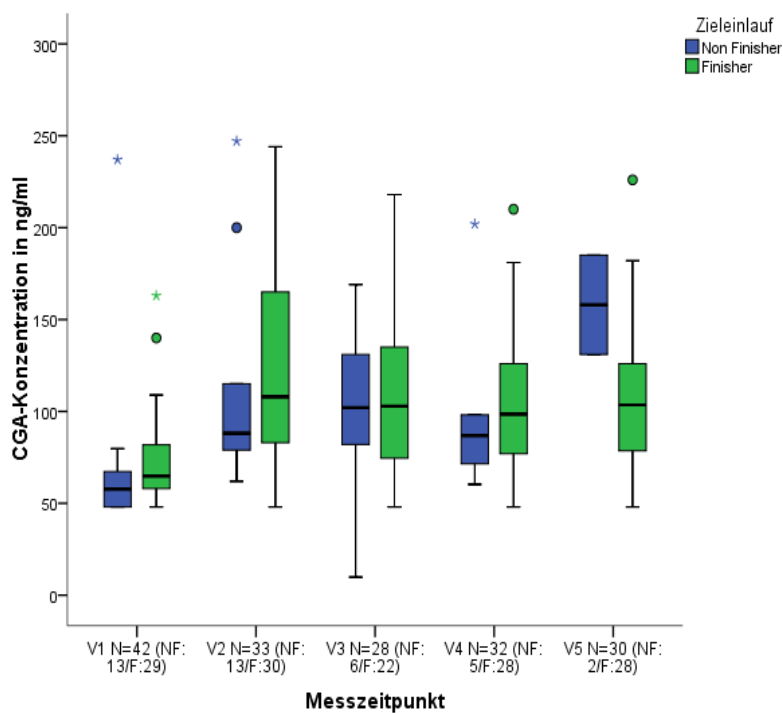


**Abb.14: Copeptin-Konzentration – Vergleich von Finishern und Non Finishern.** Die Abbildung zeigt die Copeptin-Konzentration in pmol/l im Verlauf von Visit1-Visit5. Zu den Messzeitpunkten Visit1 bis Visit5 sind die Läufer in Finisher(blau) und Non Finisher(grün) aufgeteilt. N=Anzahl der einbezogenen Fälle insgesamt; NF=Non Finisher ; F=Finisher

### 3.3.2 Chromogranin A

Non Finishern und Finishern unterschieden sich hinsichtlich ihrer CGA-Konzentration zu keinem Messzeitpunkt signifikant voneinander (Abb.15). Zum Startzeitpunkt lagen die CGA-Konzentrationen der Non Finisher bei 57,7 ng/ml und die der Finisher bei 64,8 ng/ml. Beide Gruppen zeigten jeweils auf den ersten 1000 Kilometern einen signifikanten Anstieg der CGA-Konzentration (NF:  $p=0,002$ ; F: $p<0,000$ ).

Im weiteren Verlauf des Rennens ließen die beiden Gruppen keine signifikante Änderung zwischen den einzelnen Messzeitpunkten erkennen. Die CGA-Werte der Finisher unterschieden sich zu jedem Messzeitpunkt (Visit2 bis Visit5) signifikant zu den Start-Werten. Bei den Non Finishern waren die CGA-Konzentrationen nur bei 3000 Kilometern signifikant ( $p=0,043$ ) erhöht im Vergleich zu den Startwerten.

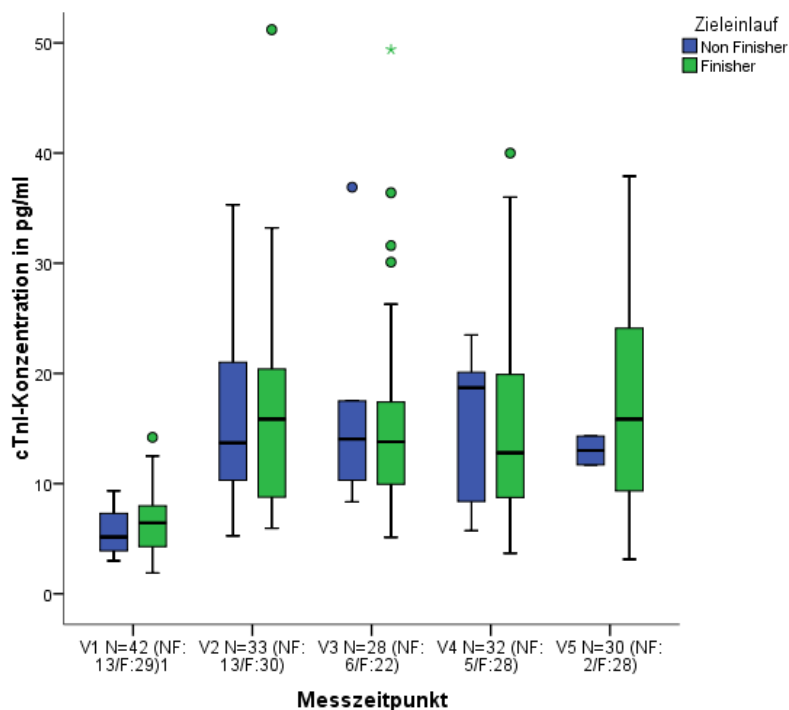


**Abb.15: Chromogranin A-Konzentration - Vergleich von Finishern und Non Finishern.** Die Abbildung zeigt die CGA-Konzentration in ng/ml im Verlauf von Visit1 bis Visit5. Zu den Messzeitpunkten Visit1 bis Visit5 sind die Läufer in Finisher(blau) und Non Finisher(grün) aufgeteilt. N=Anzahl der einbezogenen Fälle insgesamt; NF=Non Finisher ; F=Finisher.

### 3.3.3 Kardiales Troponin I (cTnI)

Die Messungen zeigten, dass sich die cTnI-Konzentrationen zu keinem Zeitpunkt signifikant bei Finishern und Non Finishern unterschieden (Abb.16).

Zum Zeitpunkt des Starts wiesen die beiden Gruppen kaum einen Unterschied in ihrer cTnI-Konzentration auf. Bei den Non Finishern ermittelten wir zu diesem Zeitpunkt eine cTnI-Konzentration von 5,2 pg/ml und bei den Finishern von 6,4 pg/ml. Beide Gruppen ließen einen signifikanten Anstieg der cTnI-Konzentrationen auf den ersten 1000 Kilometern (Visit2) (NF:  $p=0,002$ , F: $p<0,000$ ) erkennen. Die cTnI-Konzentrationen der Finisher blieben bis zum letzten Messzeitpunkt (Visit5) signifikant ( $p<0,000$ ) erhöht. Die cTnI-Konzentrationen der Non-Finisher waren bis Visit4 signifikant erhöht.

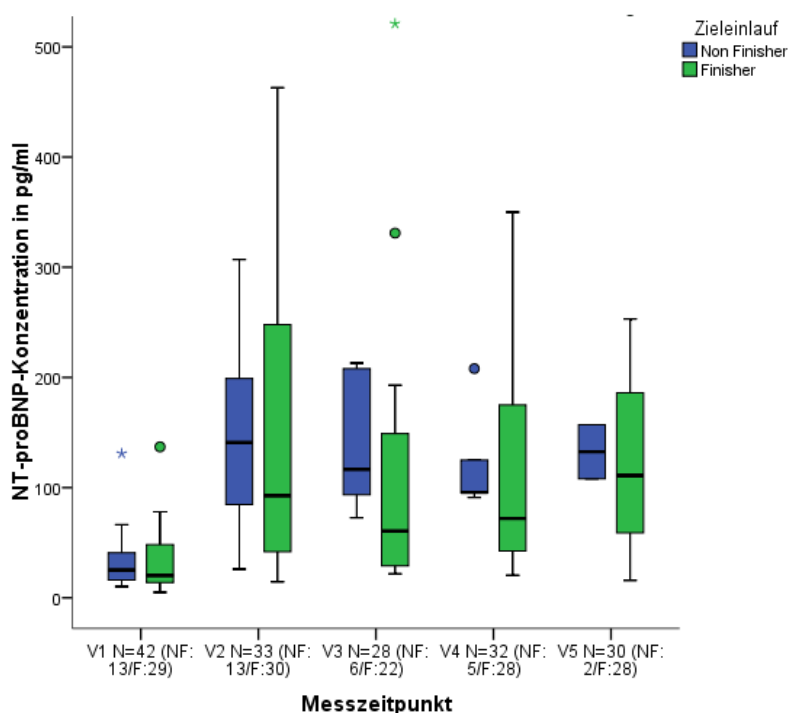


**Abb.16: cTnI-Konzentration - Vergleich von Finishern und Non Finishern.** Die Abbildung zeigt die Troponin-Konzentration in pg/ml im Verlauf von Visit1 bis Visit5. Zu den Messzeitpunkt Visit1 bis Visit5 sind die Läufer in Finisher(blau) und Non Finisher(grün) aufgeteilt. N=Anzahl der einbezogenen Fälle insgesamt; NF=Non Finisher ; F=Finisher.

### 3.3.4 NT-pro-BNP

Während des gesamten Rennens vom Start bis zur 4000 Kilometer Marke wurde zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied der NT-pro-BNP-Konzentration zwischen den beiden Gruppen festgestellt (Abb.17).

Finisher und Non Finisher zeigten einen signifikanten Anstieg auf den ersten 2000 Kilometern (NF:  $p=0,028$ , F:  $p<0,000$ ). Bei der 2000 Kilometer-Marke (Visit3) waren die Konzentrationen in beiden Gruppen signifikant erhöht im Vergleich zum Startwert (Visit1). Im weiteren Verlauf des Rennens kam es in keiner der Gruppen zu einer signifikanten Änderung der NT-proBNP-Konzentration zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. Die NT-proBNP Konzentrationen blieben bis zum letzten Messzeitpunkt signifikant erhöht, die der Non-Finisher bis Visit4. Insgesamt wiesen die beiden Gruppen über das Rennen hinweg einen sehr ähnlichen Verlauf hinsichtlich der gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen auf.



**Abb.17: NT-pro-BNP-Konzentration - Vergleich von Finishern und Non Finishern.** Die Abbildung zeigt die NT-pro-BNP-Konzentration in pg/ml im Verlauf von Visit1 bis Visit5. Zu den Messzeitpunkten Visit1 bis Visit5 sind die Läufer in Finisher (blau) und Non Finisher (grün) aufgeteilt. N=Anzahl der einbezogenen Fälle insgesamt; NF=Non Finisher ; F=Finisher.

### 3.4 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen dienen dazu, die Parameter hinsichtlich eines statistischen Zusammenhangs zu untersuchen. Unsere Ergebnisse zeigen drei wichtige Zusammenhänge zwischen den Parametern auf. Zwischen den Stressmarkern Copeptin und CGA konnte keine signifikante Korrelation während des Rennens festgestellt werden. Des Weiteren bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Copeptin und den kardialen Markern Troponin und NT-proBNP.

#### 3.4.1 Korrelation von Chromogranin A und cTnI

Zum Zeitpunkt des Starts (Visit1) konnte eine positive Korrelation ( $\rho(\text{rho})=0,363$ ) von cTnI und CGA ermittelt werden. Der zweiseitige Signifikanztest bewies, dass die Korrelation auf dem 0,05 Niveau signifikant war ( $p=0,018$ ). Die Analysen zeigten demnach, dass bei den Läufern vor dem Start hohe cTnI-Konzentrationen mit hohen CGA-Konzentrationen einhergingen. Nach 1000 Kilometern (Visit2) wiesen unsere Ergebnisse ebenfalls eine positive Korrelation von cTnI und CGA auf. Die Korrelation hatte an Stärke zugenommen ( $\rho=0,510$ ) und war auf dem 0,01 Niveau sehr hochsignifikant ( $p<0,000$ ). Die Korrelation nahm auf den folgenden Kilometern weiter an Stärke zu und war nach 2000 Kilometern (Visit3) weiterhin sehr hochsignifikant ( $p<0,000$ ) mit einem Korrelationskoeffizient von  $\rho=0,712$ . An der 3000 Kilometermarke (Visit4) wurde eine mäßige positive Korrelation gemessen, die ebenfalls sehr hochsignifikant war ( $\rho=0,450$ ,  $p=0,009$ ). Mit einem Signifikanzwert von  $p=0,067$  scheiterte die Korrelation der beiden Parameter nach 4000 Kilometern (Visit5) knapp am Signifikanzniveau. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $\rho=0,339$ . Unsere Ergebnisse zeigten demnach eine signifikante positive Korrelation von CGA und cTnI an vier von fünf Messzeitpunkten.

**Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse von cTnI und CGA.** Dickgedruckt sind die Ergebnisse, die auf dem 0,05 Niveau signifikant sind.

CGA – cTnI	V1	V2	V3	V4	V5
Korrelationskoeffizient	0,363	0,510	0,712	0,450	0,339
Sig. (2-seitig)	<b>0,018</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	0,067
N(Anzahl)	42	43	28	33	30

### 3.4.2 Korrelation von Chromogranin A und NT-proBNP

Für CGA und NT-proBNP konnte keine statistisch signifikante Korrelation zum Zeitpunkt des Starts ermittelt werden. Nach 1000 Kilometern bestand mit einem Korrelationskoeffizienten von  $\rho=0,317$  eine schwache positive Korrelation, die auf dem 0,05 Niveau signifikant war ( $p=0,038$ ). Bis zu Kilometer 2000 nahm die Korrelation zu ( $\rho=0,491$ ) und erreichte zu diesem Zeitpunkt ihre maximale Stärke. Der Signifikanzwert lag bei  $p=0,008$ . Nach 3000 und 4000 Kilometern nahm die positive Korrelation wieder ab ( $\rho=0,272$ ;  $\rho=0,238$ ) und erreichte das Signifikanzniveau nicht mehr.

**Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse von CGA und NT-proBNP.** Dickgedruckt sind die Ergebnisse, die auf dem 0,05 Niveau signifikant sind.

CGA –NT-proBNP	V1	V2	V3	V4	V5
Korrelationskoeffizient	0,205	0,317	0,491	0,272	0,238
Sig. (2-seitig)	0,193	<b>0,038</b>	<b>0,008</b>	0,125	0,205
N(Anzahl)	42	43	28	33	30

### 3.4.3 Korrelation von cTnI und NT-proBNP

Zum Startzeitpunkt fand sich keine Korrelation zwischen den beiden kardialen Markern. Nach 1000 Kilometern zeigte sich eine positive Korrelation, die auf dem 0,01 Niveau signifikant war ( $p=0,002$ ). Diese mäßige, positive Korrelation blieb nach 2000 Kilometern (Visit3) bestehen. Der Korrelationskoeffizient  $\rho$  (rho) nahm hierbei nur geringfügig ab ( $\rho=0,419$ ). Damit war die Korrelation noch auf dem 0,05 Niveau signifikant ( $p=0,026$ ). Nach 3000 Kilometern (Visit4) zeigten die Marker noch einen schwachen Zusammenhang ( $\rho=0,314$ ), der nur knapp das 0,05 Signifikanzniveau verpasste ( $p=0,075$ ). Nach 4000 Kilometern (Visit5) war der statistische Zusammenhang maximal stark und auf dem 0,01 Niveau signifikant ( $p=0,006$ ).

**Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse von cTnI und NT-proBNP.** Dickgedruckt sind die Ergebnisse, die auf dem 0,05 Niveau signifikant sind.

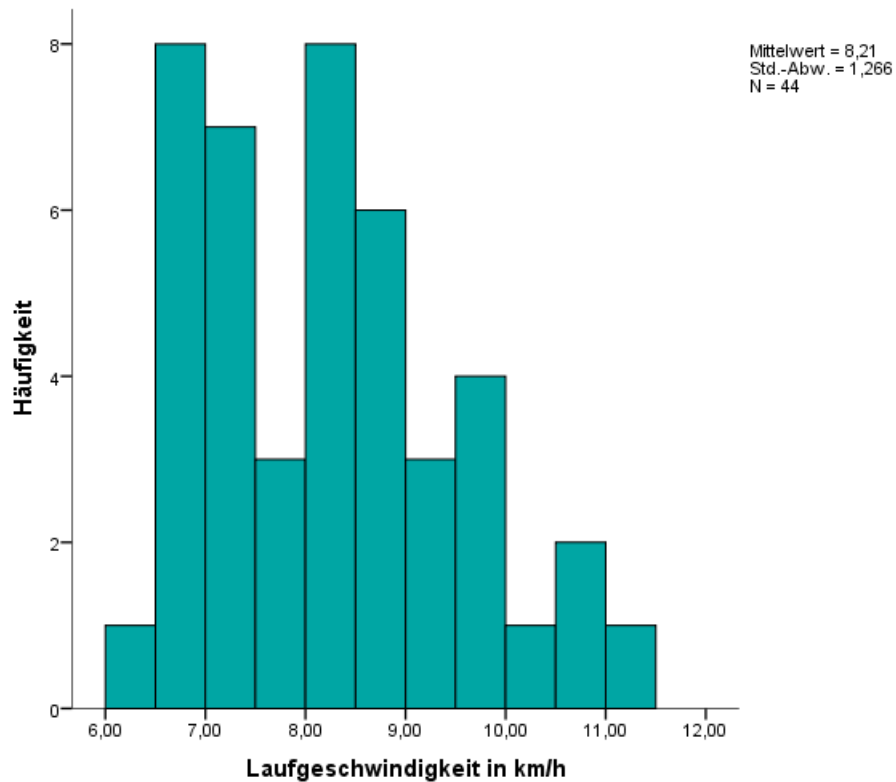
cTnI –NT-proBNP	V1	V2	V3	V4	V5
Korrelationskoeffizient	0,041	0,452	0,419*	0,314	0,492
Sig. (2-seitig)	0,796	<b>0,002</b>	<b>0,026</b>	0,075	<b>0,006</b>
N(Anzahl)	42	43	28	33	30

### 3.5 Einfluss des Alters auf die Messparameter

Zwischen dem Alter der Läufer und den gemessenen Konzentrationen von CGA und cTnI bestanden über das gesamte Rennen hinweg nur sehr schwache Korrelationen, die nicht signifikant waren. Unsere Ergebnisse wiesen bei dem Stressmarker Copeptin zu einem Zeitpunkt während des Rennens eine signifikante Korrelation auf. Nach 1000 Kilometern (Visit2) konnte eine signifikante mäßige, positive Korrelation ( $\rho=0,381$ ) zwischen der Copeptin-Konzentration und dem Alter gemessen werden. Zu den anderen Messzeitpunkten bestand keine signifikante Korrelation. Für die NT-proBNP Konzentrationen ergaben die Analysen zum Startzeitpunkt eine schwache positive Korrelation, die nicht signifikant war. Während des Rennens zeigten sich zu den Messzeitpunkten nach 1000 (Visit2) und 3000 Kilometern (Visit4) signifikante positive Korrelationen zwischen dem Alter und den NT-proBNP-Konzentrationen. Zum Messzeitpunkt nach 2000 Kilometern (Visit3) wurde das 0,05 Signifikanzniveau knapp verpasst ( $p=0,061$ ).

### 3.6 Einfluss der Laufgeschwindigkeit auf die Messparameter

Die vorgeschriebene Mindestdurchschnittsgeschwindigkeit, die während des TEFR eingehalten werden musste, lag bei 6 km/h. Den Läufern standen demnach 10 min für einen Kilometer zur Verfügung. Diese vorgegebene Geschwindigkeit wurde von keinem der Läufer unterschritten (Abb.18). Die Mediane Laufgeschwindigkeit lag bei 8,17 km/h. Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Laufgeschwindigkeit der Läufer und der Variablen des Zieleinlaufs (Finisher/Non Finisher) ( $p=0,252$ ). Die Finisher wiesen insgesamt eine höhere Laufgeschwindigkeit auf. Sie erreichten eine mediane Laufgeschwindigkeit von 8,28 km/h. Die mediane Laufgeschwindigkeit der Non Finishern lag bei 7,7 km/h.



**Abb.18: Durchschnittsgeschwindigkeit in Kilometer/Stunde (km/h)** Auf der X-Achse sind die Läufer angegeben. Auf der Y-Achse findet sich die Durchschnittsgeschwindigkeit in km/h wieder.

Es wurde keine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Stress-Parameter Copeptin sowie CGA und der Laufgeschwindigkeit nachgewiesen ( $p > 0,05$ ). CTnI wies nach 1000 Kilometern eine mäßige, positive Korrelation auf, die statistisch signifikant ( $p = 0,008$ ) war. Zu den übrigen Messzeitpunkten konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen dem kardialen Marker und der Laufgeschwindigkeit gemessen werden.

Die NT-proBNP-Konzentration wies nach 3000 Kilometern eine signifikante ( $\rho = -0,385$ ;  $p = 0,027$ ) mäßige, negative Korrelation zur Laufgeschwindigkeit auf. Unsere Ergebnisse zeigten an vier von fünf Messzeitpunkten eine negative Korrelation von NT-proBNP und der Laufgeschwindigkeit an, die das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreichten.



## **3.7 Einfluss der körperlichen Fitness auf die Messparameter**

### **3.7.1 Trainingsverhalten 16 Monate vor dem TEFR 2009**

16 Monate vor dem TEFR zeigten die Teilnehmer ein medianes Trainingsvolumen von 100,0 Kilometern pro Woche und einer Laufgeschwindigkeit beim Training von 8,0 km/h. Die mediane Laufzeit pro Woche lag bei 12,0 Stunden. Bei den Stress-Markern Copeptin und Chromogranin A sowie dem kardialen Marker Troponin konnten wir keine statistisch relevanten trainingsinduzierten Auswirkungen auf die Parameterkonzentrationen während des TEFR feststellen. Für den kardialen Marker NT-proBNP konnten nach dem Start über das gesamte Rennen hinweg für Trainingsvolumen, Trainingszeit und Trainingsintensität negative Korrelationen ermittelt werden. Einzelne Korrelationen erreichten hierbei statistische Signifikanz. Die Ergebnisse weisen demnach darauf hin, dass ein hohes Trainingsvolumen, lange Trainingszeit und große Trainingsintensität 16 Monate vor dem Lauf mit niedrigeren NT-proBNP-Spiegeln während des Rennens einhergehen.

Des Weiteren ergaben die Analysen, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Trainingsvolumens, der Trainingszeit und der Trainingsintensität 16 Monate vor dem TEFR bei den Finishern und Non Finishern gab.

### **3.7.2 Trainingsverhalten zwei Monate vor dem TEFR 2009**

Das mediane Trainingsvolumen (Abb.20) der Läufer zwei Monate vor dem TEFR 2009 betrug 110 km pro Woche. Die Anzahl der Trainingsläufe (Abb.19) pro Woche lag bei 6,0 und die Laufzeit eines Läufers betrug 14,0 Stunden pro Woche. Die Korrelationsanalyse ergab, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Fitness zwei Monate vor dem Rennen und dem gemessenen Parameter Copeptin bestand. Chromogranin A wies zum Startzeitpunkt positive Korrelationen zu den Variablen der körperlichen Fitness zwei Monate vor dem Rennen auf. Die Korrelation mit der Trainingsfrequenz war hierbei signifikant ( $p=0,008$ ), die Korrelation mit dem Trainingsvolumen verpasste knapp das Signifikanzniveau ( $p=0,066$ ). Bis zum letzten Messzeitpunkt ist die Tendenz der Korrelation zwischen CGA und der körperliche Fitness positiv.

Der kardiale Marker Troponin wies zum Startzeitpunkt zu allen drei Variablen der körperlichen Fitness positive Korrelationen auf, wobei eine statistische Signifikanz der Korrelation bei der Trainingszeit ( $\rho=0,351$ ;  $p=0,026$ ) und der Trainingsfrequenz ( $\rho=0,428$ ;  $p=0,010$ ) erreicht wurde. Bezüglich der NT-proBNP-Konzentrationen und der untersuchten drei Variablen der körperlichen Fitness ergaben die Messungen vor dem Start nur eine sehr geringe positive Korrelation. Während des TEFR zeigten sich zu den meisten Messzeitpunkten nicht-signifikante, negative Korrelationen des Trainingsvolumens und der Trainingsfrequenz und den NT-proBNP-Konzentrationen. Nach 4000 Kilometern wiesen alle drei Variablen der körperlichen Fitness eine negative Korrelation mit den NT-proBNP-Konzentrationen auf. Zu diesem Zeitpunkt war die mäßige, negative Korrelation des Trainingsvolumens und der NT-proBNP-Konzentration auf dem 0,05 Niveau signifikant ( $p=0,042$ ).

### **3.8 Einfluss der Lauferfahrung auf die Messparameter**

#### **3.8.1 Einfluss der Laufjahre**

Die Laufjahre bezeichnen die Anzahl der Jahre, seit denen die Läufer Laufen als Ausdauersport betreiben. Die durchgeführten Korrelationsanalysen zeigten für die Konzentration des Stressmarkers Copeptin und für den kardialen Marker Troponin keinen statistischen signifikanten Zusammenhang zu den Laufjahren. CGA zeigte ebenfalls keine Korrelation ( $\rho=0,019$ ) mit den Laufjahren der Läufer vor dem Start. Nach 1000 Kilometern ließ sich eine signifikante mäßige, positive Korrelation ( $\rho=0,409$ ;  $p=0,008$ ) der CGA-Konzentration und der Laufjahre feststellen. Die positive Korrelation blieb bis zum Ende des Laufs bestehen, schwächt sich jedoch ab. Die ermittelten NT-proBNP-Konzentrationen der Läufer ergaben zum Zeitpunkt des Starts eine positive Korrelation ( $\rho=0,314$ ;  $p=0,045$ ) mit der Anzahl der Laufjahre. Auf den ersten 1000 Kilometern nahm die Korrelation an Stärke zu und wies an der 1000 Kilometermarke einen starken Zusammenhang ( $P<0,000$ ) zwischen der NT-proBNP-Konzentration und der Anzahl der Laufjahre der Studienteilnehmer auf. Nach 3000 Kilometern (Visit4) konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation ( $p=0,025$ ) nachgewiesen werden.

### **3.8.2 Einfluss der vollendeten Marathons, UM, MDUM und MSUM**

Die Anzahl der beendeten Marathons zeigte in den Analysen weder vor dem Start noch während des Rennens eine signifikante Korrelation zu den Stressmarkern Copeptin und CGA. Auch für den kardialen Marker Troponin konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ermittelten Blutkonzentration und der Anzahl der bereits gelaufenen Marathons ermittelt werden. Die gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen zeigten im Vergleich zu den anderen Parametern die stärksten Korrelationen zu der Anzahl der vollendeten Marathons der Studienteilnehmer auf. Bereits vor dem Start bestand ein mäßiger Zusammenhang ( $p=0,304$ ), der nach 2000 und 3000 Kilometern noch stärker aber immer noch mäßig war. Die Korrelationsanalyse ergab für alle vier gemessenen Parameter nur sehr schwache Korrelationen zu der Anzahl der absolvierten UM, MDUM und MSUM. Bei allen drei Variablen zeigten sich nur sehr geringe Korrelationen, die zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau erreichte.

## **3.9 Einfluss der gelaufenen Bestzeiten auf die Messparameter**

Die gelaufene Bestzeit gibt zum einen Auskunft über die Bestzeit, die die Läufer in der Vergangenheit für eine Strecke von einem Marathon, 50 Kilometer und 100 Kilometer gebraucht haben, und zum anderen fällt unter die gelaufene Bestzeit die maximale Anzahl der Kilometer, welche die Läufer innerhalb einer vorgegebenen Zeit von 6, 12 und 24 gelaufen sind.

### **3.9.1 Einfluss der BZ Marathon, BZ 50 Km und BZ 100 Km**

Die mediane Bestzeit, die die Läufer für einen Marathon brauchten, lag bei 3,0 Stunden. Für 50 Kilometer lag die mediane Bestzeit bei 4,4 Stunden und für 100 Kilometer bei 9,7 Stunden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind wie folgt zu lesen: negative Korrelationen bedeuten, dass hohe Konzentrationen mit niedrigen Bestzeiten, also schnellen Läufern einhergingen. Positive Korrelationen bedeuten hingegen, dass hohe Konzentrationen mit hohen Bestzeiten, also langsameren Läufern einhergingen.

Für Copeptin ergaben die Analysen keinen statistisch relevanten Zusammenhang mit den gelaufenen Bestzeiten. Chromogranin A wies fast ausschließlich negative

Korrelation zu allen drei ermittelten Bestzeiten auf. Vor allem für die Bestzeit auf 50 Kilometern konnte zu mehreren Messzeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang mit der CGA-Konzentration ermittelt werden. Troponin wies, wie auch Chromogranin A, vor dem Start mit allen drei Bestzeiten eine schwache negative Korrelation auf. Diese nahm im Verlauf des Rennens stetig an Stärke zu. Wie auch bei den CGA-Konzentrationen ergab sich für die Troponin-Konzentrationen während des gesamten Rennens eine sehr starke negative Korrelation zu den ermittelten Bestzeiten auf 50 Kilometer, die zum Messzeitpunkt nach 2000, 3000 und 4000 Kilometern signifikant waren. Hohe Konzentrationen an Troponin und CGA wurden demnach vornehmlich bei Läufern gemessen, die schnelle Bestzeiten auf 50 Kilometer besaßen. Für die gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen ergeben sich weitestgehend positive Korrelationen zu den ermittelten Bestzeiten, die vereinzelt signifikant waren.

### **3.9.2 Einfluss der BZ 6, 12 und 24 Stunden**

Die mediane Rekordstrecke, die die Läufer vor dem TEFR innerhalb von 6 Stunden liefen, lag bei 63,2 Kilometern. Die Rekordstrecke innerhalb von 12 Stunden umfasste 109,6 Kilometer und die innerhalb von 24 Stunden 192,6 Kilometer. Besteht eine positive Korrelation mit der gemessenen Parameter-Konzentration, so bedeutet dies, dass hohe Konzentrationen mit hohen Kilometerzahlen pro Zeit und damit mit schnelleren Läufern einhergehen.

Zum Zeitpunkt des Starts konnte für den Stress-Marker Copeptin eine signifikante ( $p=0,027$ ) negative Korrelation mit der Rekordstrecke innerhalb von 24 Stunden analysiert werden. Eine negative Korrelation zu der 24 Stunden Rekordstrecke bestand für Copeptin über das gesamte Rennen hinweg.

Für den Stress-Marker CGA wies die Korrelationsanalyse für die Rekordstrecken der Läufer innerhalb von 24 Stunden einen statistisch signifikanten ( $p=0,035$ ) Zusammenhang nach 4000 gelaufenen Kilometern auf. Zum Zeitpunkt nach 3000 Kilometern verpasst die Korrelation das Signifikanzniveau knapp ( $p=0,073$ ).

Nach 2000 Kilometer zeichneten sich positive signifikante Korrelationen zu der Rekordstrecke innerhalb von 12 Stunden und den gemessenen Troponin-Konzentrationen sowie den gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen ab. Für NT-proBNP konnte nach 2000 Kilometern noch zusätzlich eine signifikante positive Korrelation zu der 24 Stunden Rekordstrecke ermittelt werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Auswirkungen des TEFR auf die Copeptin-, CGA-, cTnl- und NT-proBNP-Konzentrationen der Läufer

Die Analyse der Daten ergab, dass der TEFR 2009 einen modulierenden Einfluss auf das individuelle Stress-Level sowie auf das kardiovaskuläre System der Läufer hatte. Die Stressmarker Copeptin und Chromogranin A ließen eine gute Differenzierung des Stress-Levels der Läufer über das gesamte Rennen erkennen. Das Stress-Niveau der Läufer während des Rennens zeigte keine Beeinflussung durch das Alter der Läufer oder durch die Laufgeschwindigkeit an. Des Weiteren konnte kein Unterschied in der Stresskurve zwischen Finishern und Non Finishern dargestellt werden.

Die kardialen Marker cTnl und NT-proBNP dienten bei der TEFR Studie als Messparameter zur Quantifizierung von kardialen Stress. Ein additiver Effekt von cTnl und NT-proBNP in der Risikoabschätzung bei kardialer Belastung wurde bereits in mehreren Studien bewiesen (Morrow et al., 2008; Sabatine et al., 2002). Bei ACS Patienten beispielsweise ist der NT-pro-BNP-Wert additiv zu dem kardialen Troponin und dient auch bei Troponin negativen Patienten dazu, kardiale Risikopatienten zu erkennen (Weber et al., 2008). Die Analyse der Daten bestätigte, dass während des TEFR hohe cTnl-Werte mit hohen NT-pro-BNP-Werten einhergingen und sich in der Quantifizierung des kardialen Stresses der Läufer ergänzten. Die gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen wiesen wie erwartet eine Abhängigkeit vom Alter der Läufer auf. Daher konnte auch ein positiver Zusammenhang der NT-proBNP-Konzentrationen mit der Anzahl der Laufjahre und der Anzahl der bereits beendeten Marathonläufe nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Daten zeigte ferner, dass es bei den Konzentrationen der kardialen Marker keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Finishern und Non Finishern gab. Hohe kardiale Belastung stellte demnach kein Ausscheidungsgrund bei den Ultramarathonläufern dar. Des Weiteren konnte bei den Läufern die durchschnittliche Laufgeschwindigkeit als beeinflussenden Faktor für die Höhe der kardialen Marker ebenfalls ausgeschlossen werden.

Als einziger prospektiver Faktor für die Belastung während des Rennens sowohl durch körperlichen als auch durch kardialen Stress konnten die Bestzeiten der Läufer auf 50 Kilometer ermittelt werden. Schnelle Bestzeiten auf 50 Kilometer, die vor dem TEFR gelaufen wurden, gingen bei den Analysen mit statistisch signifikant erhöhten cTnl - Konzentrationen und CGA-Konzentrationen während des TEFR einher. Andere untersuchte Faktoren wie die Anzahl der bereits vollendeten Marathonläufe und

Ultramarathonläufe sowie die Laufergebnisse innerhalb von 12 Stunden standen in keinerlei Zusammenhang mit den ermittelten Parameter-Konzentrationen während des Rennens.

Alle vier untersuchten Parameter zeigten Parallelen in ihrem Verlauf. Jeder der Parameter war während des Rennens signifikant erhöht im Vergleich zum Ruhe-Wert vor dem Start. Stress-Marker und kardiale Marker stiegen nach dem Start auf den ersten 1000 Kilometern signifikant an und erreichten bereits in der ersten Hälfte des Rennens ihr Maximum. Aus diesen Daten konnte entnommen werden, dass die erste Hälfte des TEFR mit einer besonders hohen körperlichen und vor allem einer kardialen Belastung sowie einer Stresssituation für die Läufer einherging. Im weiteren Verlauf des Rennens konnte eine Verbindung zwischen dem gemessenen individuellen Stress-Level und dem kardialen Stress nachgewiesen werden. Die Korrelationsanalysen bestätigten, dass eine deutliche Relation zwischen den Konzentrationen von CGA und cTnI sowie CGA und NT-pro-BNP bestand. Hohe cTnI-Konzentrationen gingen mit hohen CGA-Konzentrationen einher. Zusätzlich zeigte sich ein Zusammenhang zwischen hohen NT-proBNP-Werten und erhöhten CGA-Spiegeln.

## 4.2. Diskussion der Aussagekraft der Ergebnisse

### Vor dem Start

Die Analyse der Daten zeigte, dass die Copeptin-Konzentrationen der Läufer mit einem ermittelten Median von 5,8 pmol/l zum Startzeitpunkt mit denen von gesunden Normalpersonen (<5 pmol/l (gesamt) bzw. 6,6 pmol/l bei Männern(Scientific, 2011)) vergleichbar waren und zu diesem Zeitpunkt kein vermehrtes Stressaufkommen, bei den Läufer nachgewiesen werden konnte. Für den zweiten Stressmarker, CGA lag bei den Messungen der Normwert bei 56 ng/ml(Bioassay, 2012). Schon vor dem Start lag die CGA- Konzentration der Läufer bei 64,5 ng/ml und war somit erhöht im Vergleich zu Messungen bei anderen Marathonläufen(T. Nickel et al., 2012). Erhöhte CGA-Werte vor dem Start können durch psychischen Stress, aufgrund der Anspannung und der Aufregung bedingt sein (Takatsuji et al., 2008). Zusätzlich konnte bei den Ultramarathonläufern festgestellt werden, dass eine hohe Trainingsfrequenz der Läufer zwei Monate vor dem TEFR zu höheren Ausgangskonzentrationen von CGA führte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bereits häufige Trainingseinheiten vor dem TEFR zu dem Aufbau eines chronischen Stress-Levels der Läufer beitragen. Durch die hohe Frequenz der Trainingseinheiten kann es bereits vor dem Rennen zu

keiner adäquaten Adaptation des Körpers an den Stressor kommen. Es kann daher vermutet werden, dass häufiges Training mit geringer Regenerationszeit für den Körper einhergeht, was wiederum die Aufrechterhaltung des Stress-Niveaus fördert.

Für die kardialen Marker zeigten die Ergebnisse, dass die cTnI-Konzentrationen (6,1 pg/ml (0,0062 µg/l)) und die NT-proBNP-Konzentrationen (22,7 pg/ml) zum Zeitpunkt des Starts in einem normalen physiologischen Bereich lagen und demnach nicht erhöht waren. Für die Ruhe-NT-proBNP-Konzentrationen konnte ein positiver Zusammenhang mit dem Alter und damit einhergehend der Anzahl der Laufjahre bestätigt werden. Die Daten ließen erkennen, dass Läufer, die eine hohe Trainingsfrequenz sowie eine hohe Trainingsdauer zwei Monate vor dem TEFR vorwiesen, deutlich höhere Ruhekonzentration von cTnI nicht jedoch von NT-proBNP besaßen. Zwei Monate vor dem TEFR lag die Trainingsdauer bei 14 Stunden pro Woche und die Trainingsfrequenz bei 6 Mal pro Woche.

Die Ergebnisse lassen daher zu dem Schluss kommen, dass die Ultramarathonläufer des TEFR, welche zwei Monate vor dem Lauf sich mit hoher Trainingsdauer und hoher Trainingsfrequenz vorbereiteten, mit einem größeren Stress-Level und einem gestressteren Myokard in das Rennen starteten. Häufiges Training wie in machen Studien oft anders beschrieben (Fortescue et al., 2007) stellte demnach im Rahmen der TEFR Vorbereitungen keinen protektiven kardialen Faktor für die Ultramarathonläufer dar. Übermäßiges Trainingsvolumen oder eine übermäßige Trainingsintensität können bei Sportlern zu einer Überlastungsreaktion des Körpers, dem Übertrainingssyndrom, führen. Ein Mangel an Regenerationszeit durch hohe Trainingsfrequenz und Trainingsdauer stellt einen wichtigen Faktor bei der Genese dieses Übertrainingssyndroms dar. Dieser Zustand der Überbelastung hat krankheitswert. Unabhängig vom gesundheitlichen Faktor jedoch scheint ein hohes Trainingsvolumen die Läufer fitter zu machen und steigert deren Wahrscheinlichkeit, den TEFR bis zum Ende zu laufen. Denn die Non Finisher hatten mit  $98,5 \pm 23,0$  Kilometern und  $5,00 \pm 1,1$  Trainingseinheiten pro Woche ein deutlich niedrigeres Trainingsvolumen und eine Trainingsfrequenz, zwei Monate vor dem TEFR als die Finisher mit  $120,3 \pm 42,1$  Kilometern und  $6,8 \pm 3,2$  Trainingseinheiten pro Woche. Zusätzlich konnten bei den Finishern bessere Ergebnisse bei dem 50 km- und 24 Stunden Rennen ermittelt werden, als bei den Non Finishern (Schutz et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich mit Hilfe der Ergebnisse der TEFR-Studie sagen, dass im Rahmen einer Vorbereitung auf einen Ultramarathonlauf, auf ein adäquates Training geachtet werden sollte. Es gilt für den Sportler die Balance zwischen förderndem

Trainingsverhalten und Überbelastung durch genügend Regenerationszeit und individuell abgestimmtem Training zu halten. Nur so kann einem Übertrainingssyndrom und damit auch gesundheitlicher Folgen für den Sportler vorgebeugt werden.

### Nach dem Start bis 4000 Kilometer

Auf den ersten 1000 Kilometern kam es zu einem sehr starken Anstieg der Stresshormone. Die Copeptin-Konzentrationen lagen nach dem Start bis zum Ende des Rennens zwischen 10,8 pmol/l und 16,6 pmol/l. Insgesamt lagen die Konzentrationen der Läufer auf diesem Streckenabschnitt zwischen minimal 2,1 pmol/l und 39,5 pmol/l. Um die Erhöhung der Stress-Marker und damit das ermittelte Stress-Niveau der Läufer einordnen zu können, hilft ein Vergleich mit der Höhe der Stress-Hormone in anderen Situationen. Eine Stress-Situation, die ein Haupteinsatzgebiet von Copeptin darstellt, ist der schnelle und sichere Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts (AMI) bei Patienten mit angedeuteter Herzinfarktsymptomatik. Vor allem aufgrund seines frühen Anstiegs, 0-4 Stunden nach Symptombeginn, schließt Copeptin das Zeitintervall bis zum Anstieg der Troponine (Müller, 2012). Der aktuelle Wissensstand besagt, dass bei einem niedrigen Copeptin-Wert (z.B. <9 pmol/l) und nicht-messbarem kardialen Troponin bei Aufnahme ein AMI mit sehr hohem negativem prädiktivem Wert (>99%) ausgeschlossen werden kann (Müller, 2012). Bei einer Studie von Reichlin T. et al. an 487 Probanden, welche alle mit Herzinfarktsymptomatik in die Notaufnahme kamen, hatten die Patienten, bei denen später die Diagnose AMI gestellt wurde, zum Zeitpunkt der Aufnahme ein signifikant höheren Copeptin-Wert, als bei Patienten, die später eine andere Diagnose erhielten. Der Median der AMI-Patienten bei Aufnahme lag bei 20,8 pmol/l, während Patienten mit der gleichen Symptomatik aber einer anderen Diagnose Werte von 6,00 pmol/l aufwiesen (Reichlin et al., 2009). Aus dieser und anderen Studien ist ersichtlich, dass Copeptin nicht nur mit einem erhöhten Stress-Levels einhergeht, sondern man anhand der Höhe der Konzentration auch eine Quantifizierung der Gefährdung des Individuums erkennen kann. Deshalb wird Copeptin seit kurzer Zeit auch als Marker vorgeschlagen, der in den Notaufnahmen den Schweregrad einer Erkrankung verdeutlichen soll (Nickel, Bingisser, & Morgenthaler, 2012). Die Studie beweist, dass basierend auf den gemessenen Copeptin-Konzentrationen das Stress-Level der Ultramarathonläufer des TEF 2009 durchaus mit dem von Patienten mit Herzinfarkt-Symptomatik vergleichbar war.



Der zweite analysierte Stressmarker CGA erreichte nach 4000 Kilometern den maximalen Median von 105,0 ng/ml. Die erreichte Höhe der CGA-Konzentration während des Rennens war bereits vergleichbar mit der Höhe der CGA-Konzentration bei einem benignen Phäochromozytom ( $188 \pm 40,6$  ng/ml) (Taupenot, Harper, & O'Connor, 2003). Das analysierte Stresshormon Chromogranin A und dessen aktive Peptide werden zunehmend in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz korreliert die Höhe der CGA-Spiegels nicht nur positiv mit den NYHA-Stadium und der Mortalität des Patienten (Ceconi et al., 2002), sondern zeigt auch Zusammenhang mit den Markern TNF-alfa (Corti, Ferrari, & Ceconi, 2000) und BNP (Pieroni et al., 2007).

Als Cut-Off einer pathologischen Erhöhung des cTnI definieren die kardiologischen Fachgesellschaften European Society of Cardiology und American College of Cardiology das 99. Perzentil einer gesunden Referenzgruppe (Thygesen et al., 2012). Das 99. Perzentil der Messgeräte (ADVIA Centaur TnI-Ultra-Test) betrug  $0,04 \mu\text{g/l}$  ( $40 \text{ pg/ml}$ ). Die gemessenen cTnI-Konzentrationen lagen nach dem Start zwischen minimal  $0,003 \mu\text{g/l}$  ( $3 \text{ pg/ml}$ ), was noch einer Konzentration bei einer gesunden Person entsprach, und maximal  $0,112 \mu\text{g/l}$  ( $112 \text{ pg/ml}$ ). Damit lag ein Teil der cTnI-Werte der Ultramarathonläufer in einem Konzentrationsbereich wie er auch bei kardialen Stress (Myokardinfarkt, Myokarditis, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie) gemessen werden kann.

Die NT-Konzentrationen der Läufer während des TEFR bewegten sich zwischen minimal  $5,0 \text{ pg/ml}$  und maximal  $883,0 \text{ pg/ml}$ . Einen signifikanten Anstieg der NT-proBNP-Konzentrationen konnte auf den ersten 1000 Kilometern festgestellt werden, sodass zum Messzeitpunkt Visit2 (1000 Kilometer) die maximalen Konzentrationen des Biomarkers gemessen wurden. Das 75. Perzentil lag zu diesem Zeitpunkt bei  $231,0 \text{ pg/ml}$ . Mehrere Studien belegen, dass NT-proBNP-Konzentrationen, die über dem Entscheidungswert von  $125 \text{ pg/ml}$  liegen, auf eine frühe Herzfunktionsstörung hinweisen können und mit einem erhöhten Risiko für kardiale Komplikationen (Herzinfarkt, Herzversagen, Tod) assoziiert werden (Hess, Runkel, Zdunek, & Hitzler, 2005). Die dauerhafte Erhöhung, der NT-proBNP- und cTnI-Konzentrationen während des gesamten TEFR sprechen eindeutig für einen vorhandenen kardialen Stress der Ultramarathonläufer.

Dass kardiale Marker wie cTnI und NT-proBNP nach intensiver sportlicher Betätigung erhöht sind, wurde ebenfalls bei Läufern von einfachen Marathonrennen und anderen Ausdauerwettkämpfen ermittelt (Middleton et al., 2008; T. Nickel et al., 2012; Scharhag,

George, Shave, Urhausen, & Kindermann, 2008). Jedoch wurden die Parameter noch nie über einen so langen Zeitraum und eine solch lange Strecke kontinuierlich untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen bei den Ultramarathonläufern des TEFR höher waren als die Werte wie sie bei einfachen Marathonläufern auftraten. (T. Nickel et al., 2012). Eine Zunahme des Stresshormons CGA, welches in der TEFR-Studie untersucht wurde, konnte bereits nach einfachen Marathonläufen festgestellt werden. Hierbei wurden CGA-Konzentrationsanstiege von bis zu 56% gemessen (T. Nickel et al., 2012). Im Vergleich zeigten die TEFR Ultramarathonläufer höhere CGA-Werte an (75. Perzentil: 105 ng/ml vs. 126,0-165,0 ng/ml)(T. Nickel et al., 2012). Dass nicht jede sportliche Aktivität mit erhöhten CGA-Konzentrationen einhergeht, beweist eine Studie von Takiyyuddin et al., die Probanden eine anhaltende sportliche Betätigung mit niedriger Intensität ausführen lies. Hierbei konnte keine Änderung des CGA-Spiegels gemessen werden(Takiyyuddin et al., 1990). Copeptin-Konzentrationen bei Sportereignissen sind dagegen erst wenig untersucht. Bislang waren nur Vergleiche mit Messungen von sehr viel kürzeren Läufen mit teilweise weniger trainierten Teilnehmern möglich. Studien untersuchten Konzentrationen nach einem 60 Kilometer langen und 100 Kilometer langen Ultramarathon. Beides Mal waren die Copeptin-Konzentrationen der Teilnehmer erhöht (40,6 pmol/l bzw. 75 pmol/l)(Burge et al., 2011; Lippi, Schena, Salvagno, Sanchis-Gomar, & Guidi, 2014). Der TEFR ist mit 4487 Kilometern somit einer der längsten Etappen-Ultramarathonläufen, bei denen Copeptin bislang gemessen wurde. Durch die kontinuierlichen Messungen konnten Copeptin-Konzentrationen ermittelt werden, die zwischen 1,6 pmol/l und 39,5 pmol/l lagen. Der maximal ermittelte Median wurde nach den ersten 1000 Kilometern gemessen und betrug 16,6 pmol/l. Dies ist nicht ganz so hoch wie in den anderen Studien, jedoch kann es sich hierbei um einen Unterschied in der körperliche Fitness der jeweiligen Teilnehmer handeln. Im Vergleich zu Marathonläufen lassen die Daten der TEFR-Studie höhere Konzentrationen der Stress- und kardiale Marker bei den Ultramarathonläufern, im Vergleich zu Marathonläufern, erkennen. Angesichts der enormen längeren Strecke von 4.500 Kilometern und der Dauer von 64 Tagen gingen die Ergebnisse mit den Erwartungen der Studie einher.

Es geht ein Trend dahin, dass Laufen immer populärer wird. Betrachtet man die Teilnehmerzahlen bzw. die eingehenden Bewerbungen von großen Marathonläufen wie dem New York- oder Hamburg-Marathon, so lässt sich ein starkes Wachstum erkennen. Als Beispiel wurde die Anzahl der zu auslosenden Teilnehmer des New York

---

Marathon von 2014 (9.170) zu 2015 (14.362) um 56% angehoben (Runners, 2015). Auch Ultramarathonläufe verschreiben steigende Teilnehmerzahlen, und da ein Ultramarathonlauf vielen noch nicht genug ist, finden die Austragungsorte an den extremsten und unmöglichsten Orten der Welt statt. So gibt es beispielsweise neben dem Transeuropalauf, der eine unglaublich lange Strecke umfasst, auch den 240 Kilometer langen Wüsten-Ultramarathon Marathon des Sables oder den bis zu 100 Kilometer langen Antarctic Ice Marathon. Die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen, dass bereits ein Marathonlauf eine große körperliche Anforderung mit sich bringt. Noch größer ist die körperliche und kardiale Stressbelastung bei den Ultramarathonläufern des TEFR wie die Ergebnisse gezeigt haben. Daher sollte der Trend hin zum Extremsport auch kritisch betrachtet werden. Nicht jeder der daran teilnehmen möchte, sollte dies so einfach tun, denn zum Extremsport gehört neben körperlichen und geistigen Stärke auch ein gut strukturiertes evtl. langjähriges Training. Denn neuen Forschungen zufolge handelt es sich bei den Sportereignissen nicht nur um eine passagere Belastung der Sportler, sondern die Ergebnisse dieser Studien können auch auf biochemischer Ebene Veränderungen nachweisen, die bleibende Folgen für einige Sportler haben können.

Bei exzessiver körperlicher Betätigung können sich Schäden im ganzen Körper und so auch im Myokard in unterschiedlichen miteinander agierenden Ebenen manifestieren. Ein Teilaspekt besteht dabei in der Generierung von oxidativem Stress. Er entsteht bei stark erhöhtem Sauerstoffverbrauch und einer damit einhergehenden Imbalance von ROS (reactive oxygen Species) und schützenden Antioxidantien. Erhöhte ROS können durch Schädigung der Mitochondrien zur Apoptose der Zelle führen (Olah et al., 2015). Studien bestätigen, dass es durch intensive körperliche Betätigung zu einem beschleunigten Untergang von mtDNA im linksventrikulären Myokard kommen kann (Huang, Lin, Chen, & Lin, 2009). Infolgedessen muss auch mit schwerwiegenderen linksventrikulären bzw. kardialen Schädigungen gerechnet werden.

Erst seit kurzer Zeit ist es möglich, auch auf einer noch kleineren Ebene den Einfluss von exzessiver körperlicher Betätigung zu untersuchen. Hierfür wurden miRNAs, kurze nichtcodierende RNAs, die auf post-transkriptionaler Ebene an der Genregulierung beteiligt sind, erforscht. Sie sind maßgeblich an der zellulären Antwort auf Umwelteinflüsse beteiligt. Nach andauernder aerober Bewegung werden zahlreiche gewebsspezifische miRNAs freigesetzt und spiegeln auf kleinster Ebene die Reaktion auf körperlichen Stress dar. miR-208a ist kardiomyozyten-spezifisch und reguliert die

Herzfunktion durch Steigerung der Transkription der schweren  $\alpha$ -Myosin-Kette. miR-208a wird neusten Studien zufolge ein myokardschädigender Effekt zugeschrieben (Ji et al., 2009). Nach andauernder körperlicher Betätigung kommt es zu einer starken Zunahme der miR-208a aus dem Herzmuskel. Dass es sich hierbei um eine gezielte Antwort des Körpers auf die Belastung handelt und nicht um eine generalisierte Stressreaktion, zeigt sich darin, dass nicht jede gewebspezifische c (circulating)-miRNA nach der Belastung in erhöhtem Maße nachzuweisen ist. Im Gegensatz zu den Markern wie cTnI und NT-proBNP, welche auch 24 Stunden nach der Belastung noch erhöht sind, konnte bei der miR-208a nach dem gleichen Zeitraum keine Erhöhung mehr festgestellt werden. Sie werden somit als Messmethode für die Echtzeit-Belastung des Myokards vorgeschlagen (Baggish et al., 2011).

Es ist demnach auf der kleinsten Ebene bewiesen, dass es durch intensive körperliche Betätigung wie einem Marathonlauf zu einer myokardialen Schädigung kommt. Da 24 Stunden nach einem Marathon keine miRNA mehr nachgewiesen werden konnte, scheint sich der Herzmuskel nach dieser Zeit regeneriert zu haben bzw. keinem akut einwirkendem Stressor mehr zu unterliegen. Daher stellt sich die Frage, ob es bei den Ultramarathonläufern des TEFR, deren Regenerationszeit weitaus geringer war, auch zu einem Absinken des miR-208a-Spiegels kam. Oder was man vermuten kann, dass die Zeit für den Herzmuskel zur Regeneration nicht ausreichte und es zu einer andauernden Schädigung kam. Daher wäre es von Interesse zu erforschen wie sich miRNA-Freisetzung während längeren Ultramarathonläufen oder auch Etappen-Ultramarathonläufen wie dem TEFR darstellt, um genaueren Aufschluss über die kardiale Belastung der Läufer zu gewinnen.

Kleine Schädigungen im Myokard der Läufer können in einigen Fällen zu funktionellen Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems führen. Langstreckenläufer wie die Ultramarathonläufer haben mitunter die größten Sportherzen und zeigen unter allen Sportarten als Ausdauerläufer die meisten EKG-Veränderungen (Scharhag J., 2013). Es ist nachgewiesen, dass Spitzensportler häufig eine Sinusbradykardie und Sinusarrhythmie (Herold, 2012; Scharhag J., 2013), eine dreimal höhere Prävalenz von Vorhofflimmern (ohne erkennbare Grundkrankheit) (Elosua et al., 2006) sowie ein doppeltes bis dreifaches Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, besitzen (Schmied & Borjesson, 2013).

Ausdruck einer kardialen Belastung ist neuen Studien zufolge auch der aufkommende messbare Stress während des TEFR, welcher mittels Stresshormone quantifiziert wurde. Erst kürzlich wurde bekannt, dass das Myokard selbst ebenfalls in der Lage ist,

CGA sowie auch Copeptin zu produzieren und freizusetzen. Bei akuter Druckbelastung durch eine erhöhte Wandspannung oder NO-Freisetzung können Copeptin-Konzentrationen entstehen, die hoch genug sind, um lokale und systemische Effekte zu erzielen (Hupf, Grimm, Riegger, & Schunkert, 1999). Diese Ergebnisse zeigen, dass die erhöhten Copeptin-Spiegel durch eine generelle körperliche und auch durch eine spezielle kardiale Belastung bedingt sein könnten. Das aus dem Myokard freigesetzte CGA bedingt zudem einen negativen inotropen und lusitropen Effekt auf das Herz (Pieroni et al., 2007). Man geht aktuell davon aus, dass CGA eine schützende Wirkung auf das Myokard hat und so übermäßige Arbeit unter ungünstigen und stressigen Bedingungen verhindert (Di Comite & Morganti, 2011). Dieser Zusammenhang könnte auch erklären, warum Läufer mit intensivem Training, die ihr Herz dadurch mehr belasteten, vor dem Start bereits höhere CGA-Spiegel aufwiesen, als Läufer mit weniger intensivem Training. Den Analysen der TEFR-Studie zufolge erreichten die kardialen Marker zuerst ihre Maximalwerte und darauffolgend wurden erst die maximalen Konzentrationen der Stressmarker bei den Läufern gemessen. Durch diese Erkenntnisse liegt die Vermutung nahe, dass auch bei den Läufern des TEFR der CGA- und Copeptin-Spiegel nicht nur lediglich das Stress-Level der Läufer widerspiegelt, sondern gleichzeitig den Versuch des Myokards, sich vor dem enormen körperlichen und geistigen Stressor zu schützen, um eventuelle Schäden abzuwenden.

Leistungssport ist jedoch nicht der einzige Bereich, in dem die kardialen Folgen von intensiver körperlicher Belastung dargestellt werden können. Das Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der deutschen Sporthochschule Köln bestätigt, dass Schwerarbeit bezüglich dem Grad der verrichteten körperlichen Aktivität gleich eingestuft werden kann wie schweres Ausdauertraining in unterschiedlichen Disziplinen (Graf, 2004). Intensive körperliche Betätigung findet sich daher nicht nur bei Leistungssportlern, sondern auch im Rahmen von Schwer- und Schwerstarbeitern wie Waldarbeiter, Stahlarbeiter, Maurer oder Arbeitern mit Ladetätigkeit. Durch das Hantieren mit schweren Materialien und Geräten und den ausgesetzten Umweltbedingungen wie Regen, Kälte oder Hitze stehen sie ebenso wie Sportler während ihrer Tätigkeit unter enormem körperlichem Stress. Lärmbelastung ist hierbei ebenfalls ein häufig vorzufindender externer Stressfaktor. Nicht nur bei der Arbeit sondern auch Fluglärm kann bei gesunden jungen Personen bereits nach kurzer Stressexposition endotheliale Veränderungen hervorrufen, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (Schmidt et al., 2013). Ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor stellt in

mehreren Studien lange Arbeitszeiten sowie Schichtarbeit und hierbei vor allem Nachtschichten dar (Virtanen et al., 2012).

Im Unterschied zu vorübergehenden kurzzeitigen Ereignissen wie einem Marathonlauf muss der Körper der Etappen-Ultramarathonläufer, ähnlich wie der von Schwerstarbeitern, sich jeden Tag von neuem an eine enorme Herausforderung bei ganz unterschiedlichen Bedingungen adaptieren. Die Studienergebnisse zeigten, dass es dadurch bei dem TEFR über fast zwei Monate zu keinem Absinken dieses Stress-Levels kam. Fest steht, jeder der Läufer (und auch jeder andere Sportler oder Arbeiter) benötigt am Anfang einer Betätigung eine Stress-Reaktion, um den Körper in Alarmbereitschaft zu setzen und ihn auf ein Niveau zu bringen, auf dem er den körperlichen und geistigen Herausforderungen standhält.

Die ersten 1000 Kilometer der TEFR zeichneten sich daher dadurch aus, dass die Läufer eine maximale körperliche Umstellung durchliefen. Umgehend musste das Herz beträchtliche Arbeit leisten. Das Myokard war veränderten physiologischen Bedingungen ausgesetzt und musste den Anstieg der Temperatur, der Katecholamine, die verstärkte mechanische Arbeit, Änderungen im Blut pH-Wert sowie die Konfrontation mit reaktiven Sauerstoffspezies verkraften (George et al., 2012). Diese Art der Umstellung wird bei jeder intensiveren Aktivität vom Körper gefordert.

Nach dem ersten Peak auf der ersten Hälfte der Strecke, kam es auf der zweiten Hälfte zu keinem Absinken von Stress-Markern und kardialen Markern. Sie waren zu allen Messzeitpunkten signifikant erhöht. Eine Studie von Nickel et. al. wies nach, dass bei den Läufern eines 42 Kilometer Marathons der CGA und NT-proBNP-Spiegel nach 24 Stunden immer noch erhöht war und noch nicht wieder auf Ausgangswerte gesunken war (T. Nickel et al., 2012). Während des TEFR liefen die Transeuropaläufer weitaus mehr, durchschnittlich 1,7 Marathonläufe pro Tag, und die Regenerationszeit lag zwischen den Tagesetappen meist unter sieben Stunden. Man kann daher davon ausgehen, dass die Regenerationszeit bei dem TEFR für die Läufer deutlich zu kurz war. Neben der täglichen Anpassung an ganz unterschiedliche klimatische und geographische Gegebenheiten, welche als externe Stressoren ebenfalls auf die Läufer einwirkten, reichte für viele Ultramarathonläufer die kurze Erholungszeit nicht aus, um genügend Energie in Form von Nährstoffen zu sich zu nehmen. Der über 4.500 Kilometer anhaltende Mangel an Nährstoffen forderte einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 5,23 Kilogramm bei den Läufern (Schutz et al., 2013). Selbst der Körper der Ultramarathonläufer musste sich an diese massive negative Energiebilanz

durch metabolische Änderungen adaptieren, was ebenfalls einen enormen Stressor für den Körper war. Neben den enormen körperlichen und geistigen Anforderungen stellten demnach der Mangel an Regenerationszeit und Energieaufnahme entscheidende Faktoren dafür dar, dass der einstige positive Effekt des Stresses, der darin bestand, den Körper an die neue Herausforderung zu gewöhnen, in eine endlose Dauerstressschleife während des zweimonatigen Rennens überging.

Diese Dauerstressschleife kann mit Veränderungen des kardiovaskulären Systems einhergehen, die durchaus gesundheitsschädlich sein können und das kardiovaskuläre Risiko erhöhen können. Ultramarathonläufer und andere Extremsportler geben sich dieser intensiven Herausforderung freiwillig hin. Für sie ist es eine Sportliche Herausforderung, die es zu bemeistern gilt. Dies ist bei Schwerarbeitern und anderen Arbeitnehmern meist nicht der Fall. Daher sollte auch mit Erkenntnissen, die in dieser Studie gewonnen wurden, in zukünftigen Projekten dafür gesorgt werden, dass chronischer Stress im Bereich der Arbeit als auch im Umfeld reduziert wird, da er oft unbewusst bei vielen Menschen negative Folgen haben kann. Nicht nur gesundheitliche sondern auch wirtschaftliche Erfolge könnten dadurch erzielt werden, da die Frühberentung durch Stress nach wie vor ein erheblicher Kostenfaktor für die Betriebe und Sozialsysteme darstellt (IGMetall, 2012).

## 4.2 Grenzen der Studie

Bei einer kritischen Beurteilung der TEFr-Studie kann man anführen, dass zum Messzeitpunkt Visit3 weniger Blutproben vorhanden waren als zu den anderen vier Zeitpunkten der Blutentnahme. Mit 28 Proben wurde somit nur etwas mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer zu diesem Zeitpunkt untersucht. Wären zu diesem Zeitpunkt mehr Blutproben vorhanden gewesen, wären die Messergebnisse für Visit3 noch genauer ausgefallen. Durch die 14 Studien-Teilnehmer, die ausgeschieden sind, verkleinerte sich das Kollektiv zudem im Verlauf des Rennens, was jedoch einen normalen Verlauf eines solchen Rennens darstellt. Im Anschluss an die Studie wäre eine Follow-up Untersuchung interessant gewesen, um zu sehen wie sich die Stressparameter und kardialen Parameter nach einem zweimonatigen Etappen-Ultramarathonlauf verhalten. Bei einem solchen internationalen Läuferkollektiv wäre dies jedoch logistisch sehr schwer umsetzbar gewesen.

## 5 Zusammenfassung

Extremsportarten liegen im Trend – höher, weiter, schneller, näher am Extremen. Veranstaltungen wie der Ironman in Frankfurt oder Hawaii, der New-York Marathon und diverse Ultramarathonläufe verzeichnen heutzutage explosionsartig ansteigende Teilnehmerzahlen. Durch die wachsende Popularität in der Bevölkerung ist es von großem Interesse Extremsportarten auch kritisch zu hinterfragen und deren Auswirkungen auf den Körper zu diskutieren. Am Extrembeispiel des TEFR(Transeurope-Footrace) 2009, sollen im Rahmen dieser Promotionsarbeit, die Auswirkungen von chronisch intensiver körperlicher Betätigung, auf das individuelle Stress-Level und das kardiovaskuläre System der Ultramarathonläufer untersucht werden. Im Rahmen der TEFR-Studie wurden hierzu bei 44 Ultramarathonläufern, während des 64-tägigen und 4.487 Kilometer umfassenden Etappen-Ultramarathons, wiederholt Messungen der Stressmarker Copeptin und Chromogranin A, sowie der kardialen Marker cTnI (kardiales Troponin I) und NT-proBNP durchgeführt. Des Weiteren galt es zu klären in wie weit Alter, Laufgeschwindigkeit, Lauferfahrung und körperliche Fitness Einfluss auf die gemessenen Parameter nahmen und welche Wirkung der Verlauf der Parameter auf den Ausscheidungszeitpunkt der Läufer besaß.

Vor dem Start, zum Zeitpunkt der ersten Messung, konnten normale Konzentrationen für Copeptin, cTnI und NT-proBNP ermittelt werden. Die CGA-Konzentrationen der Ultramarathonläufer waren zu diesem Zeitpunkt bereits erhöht im Vergleich zu Messungen bei anderen Marathonläufern. Dies konnte neben einer bestehenden psychischen Anspannung, auch durch eine gesteigerte Trainingsfrequenz zwei Monate vor dem TEFR bedingt sein. Bei Läufer mit hoher Trainingsfrequenz und hoher Trainingsdauer zwei Monate vor dem Rennen wurden ebenfalls höheren Ruhekonzentrationen von cTnI gemessen. Sie gingen daher im Vergleich zu den anderen Teilnehmern mit einem bereits gestressteren Myokard ins Rennen.

Die Resultate der TEFR-Studie zeigen, dass es nach dem Start, über das gesamte Rennen hinweg, bei jedem der vier untersuchten Marker zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg kam. Der größte Teil dieses Anstiegs wurde sowohl bei den Stressmarkern Copeptin und Chromogranin A, als auch bei den kardialen Markern NT-proBNP und cTnI, auf den ersten 1000 Kilometern erreicht. Die chronische anhaltende Belastung und ein Mangel an Regenerationszeit förderten die Aufrechterhaltung dieses Stresszustandes, sodass es bis zum Ende des Rennens zu keinem Absinken der Konzentrationen mehr kam. Die Analysen ergaben, dass Alter und Laufgeschwindigkeit



---

keinen Einfluss auf das Stress-Niveau der Läufer während des Rennens hatten. Des Weiteren konnten weder Erhöhungen der kardialen Marker noch eine Erhöhung der Stressmarker mit einem vorzeitigen Ausscheiden der Teilnehmer assoziiert werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass es durch ein Überschreiten der Adaptationsfähigkeit der Ultramarathonläufer im Verlauf des Rennens neben belastungsbedingtem kardialen Stress, zu einem über mehrere Wochen anhaltenden generalisierten Dauerstresszustand kam.

Sportler benötigen zu Beginn einer Aktivität eine Stress-Reaktion um den Körper in Alarmbereitschaft zu versetzen. Chronisch intensive körperliche Aktivität kann, wie die TEFR-Studie beweist, bei fehlender Adaptation des Sportlers in einen Dauerstresszustand übergehen. Trotz körperlicher und geistiger Stärke sowie gut strukturiertem langjährigem Training kann sich der Körper nicht an jedes Maß von Belastung adaptieren. Es können bereits heute auf zellulärer Ebene Veränderungen nachgewiesen werden, die durch chronisch intensive körperliche Aktivität, bleibende Folgen haben können. So kann das Auftreten von Arrhythmien begünstigt und das kardiovaskuläre Risiko erhöht werden.

Eine ähnliche Stressexposition, wie im Beispiel des Extremsports beschrieben, findet sich auch bei Schwerst- und Schichtarbeit oder chronisch lärmexponierten Menschen, die dadurch bedingt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen. Die gezeigten Ergebnisse verdeutlichen, dass chronische Stresszustände eine Gefahr für die Gesundheit darstellen. Trotzdem sind sie heutzutage sowohl in der Arbeit als auch im alltäglichen Leben immer häufiger anzutreffen. Daher sollte es von größtem allgemeinem Interesse sein chronischen Stresszuständen durch unterschiedliche Methoden entgegenzuwirken und langfristig zu verhindern.

## 6 Anhang

### 6.1 Deskriptive Maßzahlen der ermittelten Blutparameter und Differenzen

		V1	V2	V3	V4	V5
	25.Perzentil	3,3	7,7	10,6	4,1	5,0
<b>Copeptin</b>	Median	5,8	16,6	15,9	10,8	11,1
	75.Perzentil	9,4	21,0	23,2	15,5	15,9
	25.Perzentil	55,0	81,6	74,6	74,0	80,3
<b>CGA</b>	Median	64,5	98,0	102,9	94,0	105,0
	75.Perzentil	79,9	165,0	134,0	126,0	127,5
	25.Perzentil	4,2	9,6	10,0	8,6	9,4
<b>cTnl</b>	Median	6,1	15,7	13,8	12,8	14,6
	75.Perzentil	7,4	21,0	17,5	20,1	23,7
	25.Perzentil	15,6	44,7	39,1	46,2	59,8
<b>NT-proBNP</b>	Median	22,7	116,0	74,4	85,3	111,0
	75.Perzentil	48,4	231,0	152,8	175,0	184,5

		V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V5-V1
	25.Perzentil	3,0	-3,4	-9,1	-1,5	1,2
<b>Copeptin</b>	Median	7,2	2,7	-6,0	1,2	3,3
	75.Perzentil	14,1	6,1	-1,5	3,9	7,9
	25.Perzentil	15,0	-33,6	-11,8	-12,6	6,2
<b>CGA</b>	Median	31,0	-10,8	-1,1	-4,5	40,2
	75.Perzentil	102,1	11,8	23,2	18,6	66,0
	25.Perzentil	3,5	-4,0	-3,8	-1,8	3,8
<b>cTnl</b>	Median	9,2	-0,2	-1,2	0,8	9,1
	75.Perzentil	14,2	2,2	2,4	3,6	15,5
	25.Perzentil	31,7	-98,6	-9,3	-18,8	41,0
<b>NT-proBNP</b>	Median	75,0	-17,8	5,4	9,1	83,5
	75.Perzentil	197,5	1,6	28,4	37,1	145,6

## 6.2 Wilcoxon-Test auf Signifikanz der Messwerte von V1 bis V5

		V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z Signifikanz	Copeptin	-5,378 0,000	-1,537 0,124	-3,600 0,000	-0,829 0,407	-4,330 0,000	-3,525 0,000	-4,325 0,000
Z Signifikanz	CGA	-4931 0,000	-1,583 0,113	-0,335 0,738	-0,091 0,927	-3,892 0,000	-3,759 0,000	-3,730 0,000
Z Signifikanz	cTnl	-5,579 0,000	-0,420 0,674	-1,224 0,221	-1,344 0,179	-4,541 0,000	-4,675 0,000	-4,681 0,000
Z Signifikanz	NT- proBNP	-5,164 0,000	-2,739 0,006	-1,057 0,290	-0,478 0,633	-4,373 0,000	-4,450 0,000	-4,119 0,000

## 6.3 Deskriptive Maßzahlen der Finisher und Non Finisher

		V1	V2	V3	V4	V5
Copeptin (Median)	F NF	5,4 6,1	12,9 20,5	15,7 20,9	9,2 12,4	11,1 4,4
CGA (Median)	F NF	64,8 57,7	108,0 88,1	102,9 102,1	98,5 86,8	103,5 158,0
cTnl (Median)	F NF	6,4 5,2	15,9 13,7	13,8 14,1	12,8 18,7	15,9 13,0
NT-proBNP (Median)	F NF	20,2 25,3	92,8 141,0	60,6 116,5	72,0 95,6	111,0 132,5

## 6.4 Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz bei Finishern und Non Finishern

a. Gruppenvariable: Zieleinlauf b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Copeptin pmol/l	V1	V2	V3	V4	V5
Anzahl N	F: 29 NF:13	F:30 NF:13	F:22 NF:6	F:27 NF:5	F:28 NF:2
Mann-Whitney-U	160,500	134,000	42,000	44,000	8,000
Wilcoxon-W	595,500	599,000	295,000	422,000	11,000
Z	-0,762	-1,613	-1,344	-1,220	-1,663
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,446	0,107	0,179	0,222	0,096
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	0,451 <sup>b</sup>	0,110 <sup>b</sup>	0,194 <sup>b</sup>	0,241 <sup>b</sup>	0,115 <sup>b</sup>

CGA ng/ml	V1	V2	V3	V4	V5
Anzahl N	F: 29 NF:13	F:30 NF:13	F:22 NF:6	F:28 NF:5	F:28 NF:2
Mann-Whitney-U	124,000	166,000	64,000	60,000	7,000
Wilcoxon-W	215,000	257,000	85,000	75,000	413,000
Z	-1,756	-0,767	-0,112	-0,502	-1,746
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,079	0,443	0,911	0,616	0,081
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	0,082 <sup>b</sup>	0,456 <sup>b</sup>	0,935 <sup>b</sup>	0,643 <sup>b</sup>	0,092 <sup>b</sup>

cTnl pg/ml	V1	V2	V3	V4	V5
Anzahl N	F: 29 NF:13	F:30 NF:13	F:22 NF:6	F:28 NF:5	F:28 NF:2
Wilcoxon-W	254,000	658,500	315,000	474,500	24,000
Z	-0,694	-0,040	-0,224	-0,075	-0,582
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,488	0,968	0,823	0,940	0,561
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	0,501 <sup>b</sup>	0,969 <sup>b</sup>	0,849 <sup>b</sup>	0,942 <sup>b</sup>	0,607 <sup>b</sup>

NT-proBNP pg/ml	V1	V2	V3	V4	V5
Anzahl N	F: 29 NF:13	F:30 NF:13	F:22 NF:6	F:28 NF:5	F:28 NF:2
Wilcoxon-W	606,000	627,000	289,000	453,000	430,500
Z	-0,476	-0,873	-1,680	-1,155	-,291
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,634	0,383	0,093	0,248	0,771
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	0,648 <sup>b</sup>	0,395 <sup>b</sup>	0,100 <sup>b</sup>	0,268 <sup>b</sup>	0,777 <sup>b</sup>

## 6.5 Wilcoxon-Test auf Signifikanz bei Finisher und Non Finisher

### 6.5.1 Finisher

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

Copeptin	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-4,638 <sup>b</sup>	-1,575 <sup>b</sup>	-3,260 <sup>c</sup>	-1,157 <sup>b</sup>	-3,733 <sup>b</sup>	-2,929 <sup>b</sup>	-4,168 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,000	0,115	0,001	0,247	0,000	0,003	0,000
CGA	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-3,903 <sup>b</sup>	-1,688 <sup>c</sup>	-,762 <sup>b</sup>	-,038 <sup>b</sup>	-3,667 <sup>b</sup>	-3,268 <sup>b</sup>	-3,484 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,000	0,091	0,446	0,970	0,000	0,001	0,000
cTnl	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-4,703 <sup>b</sup>	-,487 <sup>b</sup>	-1,008 <sup>c</sup>	-1,968 <sup>b</sup>	-4,015 <sup>b</sup>	-4,276 <sup>b</sup>	-4,517 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,000	0,626	0,313	0,049	0,000	0,000	0,000
NT-proBNP	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-4,227 <sup>b</sup>	-2,624 <sup>c</sup>	-1,419 <sup>b</sup>	-,622 <sup>b</sup>	-3,806 <sup>b</sup>	-4,012 <sup>b</sup>	-3,916 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,000	0,009	0,156	0,534	0,000	0,000	0,000

## 6.5.2 Non Finisher

Copeptin	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-2,903 <sup>b</sup>	-,314 <sup>b</sup>	-1,483 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>	-2,201 <sup>b</sup>	-2,023 <sup>b</sup>	-1,342 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,004	0,753	0,138	0,655	0,028	0,043	,180
CGA	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-3,059 <sup>b</sup>	-,524 <sup>c</sup>	-,674 <sup>c</sup>	-,447 <sup>b</sup>	-1,572 <sup>b</sup>	-2,023 <sup>b</sup>	-1,342 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,002	0,600	0,500	0,655	0,116	0,043	0,180
cTnl	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-3,059 <sup>b</sup>	-1,214 <sup>c</sup>	-1,214 <sup>c</sup>	-1,342 <sup>c</sup>	-2,201 <sup>b</sup>	-2,023 <sup>b</sup>	-1,342 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,002	0,225	0,225	0,180	0,028	0,043	0,180
NT-proBNP	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4	V3-V1	V4-V1	V5-V1
Z	-3,059 <sup>b</sup>	-1,363 <sup>c</sup>	-,730 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>	-2,201 <sup>b</sup>	-2,023 <sup>b</sup>	-1,342 <sup>b</sup>
Asymptotische Sign. (2-seitig)	0,002	0,173	0,465	0,655	0,028	0,043	0,180

## 6.6 Korrelationen

Die signifikanten Korrelationen sind grau schattiert und mit Sternchen markiert.

\*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig),

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Variablenpaar		V1	V2	V3	V4	V5
Copeptin-CGA	$\rho$	0,139	-0,063	-0,092	-0,249	-0,286
	p(2-seitig)	0,380	0,689	0,641	0,185	0,126
	N	42	43	28	32	30
Copeptin-cTnl	$\rho$	0,272	0,170	0,346	0,074	0,139
	p(2-seitig)	0,082	0,275	0,072	0,686	0,465
	N	42	43	28	32	30
Copeptin-NT-proBNP	$\rho$	0,101	0,078	0,116	-0,036	0,171
	p(2-seitig)	0,524	0,618	0,555	0,847	0,367
	N	42	43	28	32	30
CGA-cTnl	$\rho$	0,363	0,510	0,712	0,450	0,339
	p(2-seitig)	0,018*	0,000**	0,000**	0,009**	0,067
	N	42	43	28	33	30
CGA-NT-proBNP	$\rho$	0,205	0,317	0,491	0,272	0,238
	p(2-seitig)	0,193	0,038*	0,008*	0,125	0,205
	N	42	43	28	33	30
cTnl-NT-proBNP	$\rho$	0,041	0,452	0,419	0,314	0,492
	p(2-seitig)	0,796	0,002**	0,026*	0,075	0,006**
	N	42	43	28	33	30

## 6.7 Korrelationsanalyse des Alters und der Messparameter

		V1	V2	V3	V4	V5
Copeptin	$\rho$	0,126	0,381	0,160	-0,012	0,066
	p(2-seitig)	0,426	0,012	0,416	0,949	0,730
	N	42	43	28	32	30
CGA	$\rho$	-0,035	0,062	0,209	-0,082	-0,149
	p(2-seitig)	0,827	0,692	0,287	0,651	0,432
	N	42	43	28	33	30
Troponin	$\rho$	0,128	0,088	0,219	0,187	0,120
	p(2-seitig)	0,419	0,575	0,263	0,296	0,528
	N	42	43	28	33	30
NT-proBNP	$\rho$	0,187	0,356	0,359	0,578	0,230
	p(2-seitig)	0,235	0,019	0,061	0,000	0,222
	N	42	43	28	33	30

## 6.8 Korrelationsanalyse der Laufgeschwindigkeit

### 6.8.1 Korrelationsanalyse der Laufgeschwindigkeit zwischen Finisher und Non Finisher

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Sign. (2-seitig)
Laufgeschwindigkeit in km/h	164,500	269,500	-1,147	0,252

### 6.8.2 Korrelationsanalyse der Laufgeschwindigkeit und der Messparameter

		V1	V2	V3	V4	V5
Copeptin	$\rho$	0,033	-,023	0,214	0,308	0,108
	p(2-seitig)	0,834	0,885	0,274	0,087	0,569
	N	42	43	28	32	30
CGA	$\rho$	-,0101	-,0012	-0,355	-0,159	-,0119
	p(2-seitig)	0,523	0,939	0,064	0,376	0,532
	N	42	43	28	33	30
Troponin	$\rho$	-0,114	0,400	0,064	-0,047	0,235
	p(2-seitig)	0,471	0,008	0,745	0,796	0,210
	N	42	43	28	33	30
NT-proBNP	$\rho$	-0,077	-0,231	0,038	-0,385	-0,270
	p(2-seitig)	0,628	0,136	0,846	0,027	0,149
	N	42	43	28	33	30

## 6.9 Körperliche Fitness

### 6.9.1 Deskriptive Statistik

#### 6.9.1.1 Zwei Monate vor dem TEFR

		Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	Mittlere Trainingsfrequenz (n/Woche)
<b>N</b>	<b>Gültig</b>	41	41	35
	<b>Fehlend</b>	3	3	9
<b>Mittelwert</b>		113,39	13,51	6,314
<b>Median</b>		110,00	14,00	6,000
<b>SD</b>		38,167	3,789	2,8853
<b>Minimum</b>		26	4	2,0
<b>Maximum</b>		200	22	16,0

#### 6.9.1.2 16 Monate vor dem TEFR

		Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	Mittlere Trainingsintensität (km/Stunde)
<b>N</b>	<b>Gültig</b>	42	42	44
	<b>Fehlend</b>	2	2	0
<b>Mittelwert</b>		106,29	12,62	8,330
<b>Median</b>		100,00	12,00	8,000
<b>SD</b>		35,336	3,349	1,4016
<b>Minimum</b>		50	7	6,5
<b>Maximum</b>		220	20	11,0

### 6.9.2 Korrelationsanalyse

#### 6.9.2.1 Zwei Monate vor dem TEFR

Copeptin		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	<b>ρ</b>	0,137	0,073	0,125	0,172	0,164
	<b>p(2-seitig)</b>	0,400	0,655	0,535	0,365	0,404
	<b>N</b>	40	40	27	30	28
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	<b>ρ</b>	0,200	0,106	-0,086	-0,009	0,196
	<b>p(2-seitig)</b>	0,217	0,516	0,671	0,962	0,318
	<b>N</b>	40	40	27	30	28
Mittlere Trainingsfrequenz (n/Woche)	<b>ρ</b>	0,39	0,097	-0,207	-0,088	0,051
	<b>p(2-seitig)</b>	0,826	0,585	0,331	0,664	0,809
	<b>N</b>	35	34	24	27	25

CGA		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	<b>ρ</b>	0,293	0,122	0,084	0,082	-0,061
	<b>p(2-seitig)</b>	0,066	0,453	0,677	0,663	0,758
	<b>N</b>	40	40	27	31	28
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	<b>ρ</b>	0,257	0,007	0,260	0,076	-0,280
	<b>p(2-seitig)</b>	0,109	0,964	0,190	0,683	0,148
	<b>N</b>	40	40	27	31	28
Mittlere Trainingsfrequenz (n/Woche)	<b>ρ</b>	0,441	0,173	0,191	0,144	-0,069
	<b>p(2-seitig)</b>	0,008	0,329	0,371	0,474	0,743
	<b>N</b>	35	34	24	27	25

Troponin		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	$\rho$	0,254	0,105	0,279	0,207	-0,078
	$p(2\text{-seitig})$	0,113	0,520	0,159	0,264	0,695
	N	40	40	27	31	28
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	$\rho$	0,351	-0,053	0,289	0,295	-0,209
	$p(2\text{-seitig})$	0,026	0,744	0,148	0,107	0,285
	N	40	40	27	31	28
Mittlere Trainingsfrequenz (n/Woche)	$\rho$	0,428	0,114	0,201	0,169	0,109
	$p(2\text{-seitig})$	0,010	0,520	0,347	0,399	0,604
	N	35	34	24	27	25

NT-proBNP		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	$\rho$	0,060	-0,235	0,000	-0,136	-0,388
	$p(2\text{-seitig})$	0,715	0,145	0,999	0,467	0,042
	N	40	40	27	31	28
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	$\rho$	0,018	-0,168	0,032	0,063	-0,283
	$p(2\text{-seitig})$	0,911	0,299	0,876	0,737	0,145
	N	40	40	27	31	28
Mittlere Trainingsfrequenz (n/Woche)	$\rho$	0,143	-0,187	-0,102	-0,005	-0,135
	$p(2\text{-seitig})$	0,411	0,289	0,634	0,979	0,521
	N	35	34	24	27	25

## 6.9.2.2 16 Monate vor dem TEFR

Copeptin		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	$\rho$	0,127	0,032	-0,128	0,113	0,021
	$p(2\text{-seitig})$	0,428	0,842	0,525	0,546	0,914
	N	41	41	27	31	29
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	$\rho$	0,224	0,050	-0,207	0,048	0,073
	$p(2\text{-seitig})$	0,159	0,758	0,301	0,796	0,708
	N	41	41	27	31	29
Mittlere Trainingsintensität (km/Stunde)	$\rho$	-0,049	0,027	0,324	0,313	0,083
	$p(2\text{-seitig})$	0,757	0,863	0,092	0,081	0,664
	N	42	43	28	32	30

CGA		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	$\rho$	0,287	0,181	-0,154	0,108	-0,098
	$p(2\text{-seitig})$	0,069	0,257	0,443	0,557	0,612
	N	41	41	27	32	29
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	$\rho$	0,173	0,082	0,041	0,100	-0,201
	$p(2\text{-seitig})$	0,278	0,608	0,839	0,585	0,297
	N	41	41	27	32	29
Mittlere Trainingsintensität (km/Stunde)	$\rho$	0,099	0,116	-0,351	-0,045	0,048
	$p(2\text{-seitig})$	0,532	0,460	0,067	0,806	0,802
	N	42	43	28	33	30



Troponin		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	$\rho$	0,234	-0,057	0,030	0,112	-0,277
	$p(2\text{-seitig})$	0,141	0,726	0,881	0,541	0,145
	N	41	41	27	32	29
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	$\rho$	0,257	-0,196	0,066	0,185	-0,281
	$p(2\text{-seitig})$	0,105	0,220	0,744	0,310	0,140
	N	41	41	27	32	29
Mittlere Trainingsintensität (km/Stunde)	$\rho$	-0,094	0,150	-0,015	-0,126	0,023
	$p(2\text{-seitig})$	0,552	0,336	0,938	0,486	0,904
	N	42	43	28	33	30

NT-proBNP		V1	V2	V3	V4	V5
Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	$\rho$	0,195	-0,308	-0,192	-0,283	-0,392
	$p(2\text{-seitig})$	0,221	0,050	0,338	0,116	0,035
	N	41	41	27	32	29
Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	$\rho$	0,218	-0,213	-0,057	-0,074	-0,265
	$p(2\text{-seitig})$	0,171	0,181	0,779	0,686	0,164
	N	41	41	27	32	29
Mittlere Trainingsintensität (km/Stunde)	$\rho$	0,034	-0,245	-0,031	-0,376	-0,290
	$p(2\text{-seitig})$	0,831	0,113	0,875	0,031	0,120
	N	42	43	28	33	30

### 6.9.3 Test auf Signifikanz bei Finisher und Non Finisher: Körperliche Fitness 16 Monate und zwei Monate vor dem TEFR

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

#### 6.9.3.1 Zwei Monate vor dem TEFR

	Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	Mittlere Trainingsfrequenz (Anzahl/Woche)
Mann-Whitney-U	104,000	126,500	69,500
Wilcoxon-W	195,000	217,500	124,500
Z	-2,188	-1,566	-2,053
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,029	0,117	0,040
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	0,029b	0,121b	0,041b

#### 6.9.3.2 16 Monate vor dem TEFR

	Mittleres Trainingsvolumen (km/Woche)	Mittlere Trainingszeit (Stunden/Woche)	Mittlere Trainingsintensität (Anzahl/Woche)
Mann-Whitney-U	133,000	154,000	150,000
Wilcoxon-W	224,000	245,000	255,000
Z	-1,513	-0,950	-1,528
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,130	0,342	0,126
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	0,136b	0,360b	

#### 6.9.4 Korrelationsanalyse der Bestzeiten der Teilnehmer nach 50 km, 100 km und nach 6,12 und 24 Stunden

		BT Marathon (hrs)	BT 50 km (hrs)	BT100km (hrs)	BT 6 hrs in (Km)	BT 12 hrs (Km)	BT 24 hrs (Km)
Copeptin pmol/l V1	$\rho$	,030	,057	-,128	-,138	-,020	-,379
	p(2-seitig)	,880	,800	,463	,519	,938	,027
	N	28	22	35	24	18	34
Copeptin pmol/l V2	$\rho$	,173	,102	,023	-,175	-,189	-,244
	p(2-seitig)	,378	,652	,896	,414	,453	,172
	N	28	22	36	24	18	33
Copeptin pmol/l V3	$\rho$	-,217	-,312	-,234	,471	,222	-,172
	p(2-seitig)	,373	,278	,260	,056	,445	,421
	N	19	14	25	17	14	24
Copeptin pmol/l V4	$\rho$	-,169	-,100	-,346	,232	-,128	-,249
	p(2-seitig)	,452	,683	,071	,326	,664	,211
	N	22	19	28	20	14	27
Copeptin pmol/l V5	$\rho$	,113	-,097	-,286	-,038	,050	-,125
	p(2-seitig)	,616	,711	,147	,875	,860	,544
	N	22	17	27	20	15	26

		BT Marathon (hrs)	BT 50 km (hrs)	BT100km (hrs)	BT 6 hrs in (Km)	BT 12 hrs (Km)	BT 24 hrs (Km)
CGA ng/ml V1	$\rho$	-,166	<b>-,480</b>	-,195	-,072	,109	,107
	p(2-seitig)	,399	<b>,024</b>	,261	,739	,668	,548
	N	28	<b>22</b>	35	24	18	34
CGA ng/ml V2	$\rho$	-,029	-,371	-,199	,057	,243	,266
	p(2-seitig)	,884	,089	,245	,791	,332	,134
	N	28	22	36	24	18	33
CGA ng/ml V3	$\rho$	,170	-,451	-,049	-,257	,371	,235
	p(2-seitig)	,488	,105	,818	,319	,191	,269
	N	19	14	25	17	14	24
CGA ng/ml V4	$\rho$	-,103	<b>-,534</b>	-,265	-,135	,607	,344
	p(2-seitig)	,641	<b>,018</b>	,164	,559	,016	,073
	N	23	<b>19</b>	29	21	15	28
CGA ng/ml V5	$\rho$	-,120	-,262	-,161	,214	,321	,415
	p(2-seitig)	,595	,310	,421	,366	,243	,035
	N	22	17	27	20	15	26

		BT Marathon (hrs)	BT 50 km (hrs)	BT100km (hrs)	BT 6 hrs in (Km)	BT 12 hrs (Km)	BT 24 hrs (Km)
Troponin pg/ml V1	$\rho$	-,140	-,172	-,092	-,025	,007	-,235
	p(2-seitig)	,477	,444	,600	,907	,977	,180
	N	28	22	35	24	18	34
Troponin pg/ml V2	$\rho$	-,094	-,358	-,215	,203	,399	,217
	p(2-seitig)	,634	,102	,209	,342	,101	,225
	N	28	22	36	24	18	33
Troponin pg/ml V3	$\rho$	-,187	-,785	-,308	,248	,604	,263
	p(2-seitig)	,443	<b>,001</b>	,135	,338	,022	,215
	N	19	14	25	17	14	24
Troponin pg/ml V4	$\rho$	-,257	-,509	-,225	-,083	,257	,051
	p(2-seitig)	,237	<b>,026</b>	,242	,720	,355	,798
	N	23	19	29	21	15	28
Troponin pg/ml V5	$\rho$	,047	-,626	-,181	,411	,125	-,087
	p(2-seitig)	,835	<b>,007</b>	,366	,072	,657	,672
	N	22	17	27	20	15	26

		BT Marathon (hrs)	BT 50 km (hrs)	BT100km (hrs)	BT 6 hrs in (Km)	BT 12 hrs (Km)	BT 24 hrs (Km)
NT-proBNP pg/ml V1	$\rho$	,203	,063	-,002	-,061	,020	-,019
	p(2-seitig)	,300	,780	,991	,776	,938	,914
	N	28	22	35	24	18	34
NT-proBNP pg/ml V2	$\rho$	,253	,158	,206	-,060	,381	,249
	p(2-seitig)	,194	,483	,228	,781	,119	,162
	N	28	22	36	24	18	33
NT-proBNP pg/ml V3	$\rho$	,157	-,104	,018	,113	,560	,454
	p(2-seitig)	,520	,724	,932	,667	<b>,037</b>	<b>,026</b>
	N	19	14	25	17	14	24
NT-proBNP pg/ml V4	$\rho$	,316	,457	,367	-,022	,104	,222
	p(2-seitig)	,143	<b>,049</b>	<b>,050</b>	,924	,713	,256
	N	23	19	29	21	15	28
NT-proBNP pg/ml V5	$\rho$	-,035	-,062	,040	,052	,098	,337
	p(2-seitig)	,877	,813	,844	,828	,727	,092
	N	22	17	27	20	15	26

## Literaturverzeichnis

- Absenger et al., N. (11/2014). WSI Report, Arbeitszeiten in Deutschland (W.-u. S. I. (WSI), i. d. Hans-Böckler-Stiftung, H.-B.-S. 39 & D. Düsseldorf, Trans.) (pp. 76).
- Adams, J. E., 3rd, Sicard, G. A., Allen, B. T., Bridwell, K. H., Lenke, L. G., Davila-Roman, V. G., . . . Jaffe, A. S. (1994). Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med*, *330*(10), 670-674. doi: 10.1056/nejm199403103301003
- Aschbacher, K., O'Donovan, A., Wolkowitz, O. M., Dhabhar, F. S., Su, Y., & Epel, E. (2013). Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1698-1708. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.004
- Baggish, A. L., Hale, A., Weiner, R. B., Lewis, G. D., Systrom, D., Wang, F., . . . Chan, S. Y. (2011). Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol*, *589*(Pt 16), 3983-3994. doi: 10.1113/jphysiol.2011.213363
- Berlin, J. A., & Colditz, G. A. (1990). A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*, *132*(4), 612-628.
- Bioassay, C. (2012). *Chromogranin A a reliable neuroendocrine tumor marker*. Gif-sur-Yvette, France: Cisbio Bioassay
- Brotman, D. J., Golden, S. H., & Wittstein, I. S. (2007). The cardiovascular toll of stress. *Lancet*, *370*(9592), 1089-1100. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61305-1
- Bruunsgaard, H. (2005). Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol*, *78*(4), 819-835. doi: 10.1189/jlb.0505247
- Bundesamt, S. (2014). from, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>
- Burge, J., Knechtle, B., Knechtle, P., Gnadinger, M., Rust, C. A., & Rosemann, T. (2011). Maintained serum sodium in male ultra-marathoners--the role of fluid intake, vasopressin, and aldosterone in fluid and electrolyte regulation. *Horm Metab Res*, *43*(9), 646-652. doi: 10.1055/s-0031-1284352
- Butler, G. (1993). Definitions of stress. *Occas Pap R Coll Gen Pract*(61), 1-5.
- Cecconi, C., Ferrari, R., Bachetti, T., Opasich, C., Volterrani, M., Colombo, B., . . . Corti, A. (2002). Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J*, *23*(12), 967-974. doi: 10.1053/euhj.2001.2977
- Chai, S. B., Hui, Y. M., Li, X. M., Xiao, Y., & Tang, C. S. (2009). Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels*, *24*(2), 79-83. doi: 10.1007/s00380-008-1086-1
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*, *5*(7), 374-381. doi: 10.1038/nrendo.2009.106
- Cornelissen, V. A., & Fagard, R. H. (2005). Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*, *46*(4), 667-675. doi: 10.1161/01.hyp.0000184225.05629.51
- Corti, A., Ferrari, R., & Cecconi, C. (2000). Chromogranin A and tumor necrosis factor-alpha (TNF) in chronic heart failure. *Adv Exp Med Biol*, *482*, 351-359. doi: 10.1007/0-306-46837-9\_28
- Cryer, P. E., Wortsman, J., Shah, S. D., Nowak, R. M., & Deftos, L. J. (1991). Plasma chromogranin A as a marker of sympathochromaffin activity in humans. *Am J Physiol*, *260*(2 Pt 1), E243-246.

- de Lemos, J. A., McGuire, D. K., & Drazner, M. H. (2003). B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 362(9380), 316-322. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13976-1
- Deasy, C., Coughlan, B., Pironom, J., Jourdan, D., & McNamara, P. M. (2014). Psychological distress and lifestyle of students: implications for health promotion. *Health Promot Int*. doi: 10.1093/heapro/dau086
- Di Comite, G., & Morganti, A. (2011). Chromogranin A: a novel factor acting at the cross road between the neuroendocrine and the cardiovascular systems. *J Hypertens*, 29(3), 409-414. doi: 10.1097/HJH.0b013e328341a429
- Diagnostics, T. F. S. C. (1998-2013). from <http://www.copeptin.com/diabetes-insipidus/slide-lecture-kit>
- Ekblom, B., & Hermansen, L. (1968). Cardiac output in athletes. *J Appl Physiol*, 25(5), 619-625.
- Elosua, R., Arquer, A., Mont, L., Sambola, A., Molina, L., Garcia-Moran, E., . . . Marrugat, J. (2006). Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*, 108(3), 332-337. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.05.020
- Fischer, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*, 12, 6-33.
- Fortescue, E. B., Shin, A. Y., Greenes, D. S., Mannix, R. C., Agarwal, S., Feldman, B. J., . . . Almond, C. S. (2007). Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med*, 49(2), 137-143, 143.e131. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.09.024
- Gabriel, H. (2006). Bewegungsarmut bei Übertraining, Auswirkungen von Sport auf das Immunsystem. *Notfall-und Hausarztmedizin*.
- George, K., Whyte, G. P., Green, D. J., Oxborough, D., Shave, R. E., Gaze, D., & Somauroo, J. (2012). The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation. *Br J Sports Med*, 46 Suppl 1, i29-36. doi: 10.1136/bjsports-2012-091141
- Graf, C. (2004). Körperliche Aktivität in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit. *Kardiovaskuläre Medizin 2004, Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin*.
- Hermansson, J., Gillander Gadin, K., Karlsson, B., Reuterwall, C., Hallqvist, J., & Knutsson, A. (2015). Case fatality of myocardial infarction among shift workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 88(5), 599-605. doi: 10.1007/s00420-014-0984-z
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin* Gerd Herold.
- Hess, G., Runkel, S., Zdunek, D., & Hitzler, W. E. (2005). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. *Clin Lab*, 51(3-4), 167-172.
- Huang, C. C., Lin, T. J., Chen, C. C., & Lin, W. T. (2009). Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. *Eur J Appl Physiol*, 107(6), 697-706. doi: 10.1007/s00421-009-1177-4
- Hunt, P. J., Richards, A. M., Nicholls, M. G., Yandle, T. G., Doughty, R. N., & Espiner, E. A. (1997). Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47(3), 287-296.
- Hupf, H., Grimm, D., Riegger, G. A., & Schunkert, H. (1999). Evidence for a vasopressin system in the rat heart. *Circ Res*, 84(3), 365-370.
- IGMetall. (2012). Anti-Stress-Verordnung. *Funktionsbereich Arbeitsgestaltung*. from <file:///C:/Users/Admin/Downloads/Anti-Stress-Verordnung-Eine-Initiative-der-IG-Metall.pdf>
- Ji, X., Takahashi, R., Hiura, Y., Hirokawa, G., Fukushima, Y., & Iwai, N. (2009). Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem*, 55(11), 1944-1949. doi: 10.1373/clinchem.2009.125310

- Kreher, J. B., & Schwartz, J. B. (2012). Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports Health*, 4(2), 128-138. doi: 10.1177/1941738111434406
- Lavey, R., Sherman, T., Mueser, K. T., Osborne, D. D., Currier, M., & Wolfe, R. (2005). The effects of yoga on mood in psychiatric inpatients. *Psychiatr Rehabil J*, 28(4), 399-402.
- Lee, I. M., & Paffenbarger, R. S., Jr. (1998). Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke*, 29(10), 2049-2054.
- Lightman, S. L. (2008). The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol*, 20(6), 880-884. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x
- Lin, S. L., Huang, C. Y., Shiu, S. P., & Yeh, S. H. (2015). Effects of Yoga on Stress, Stress Adaption, and Heart Rate Variability Among Mental Health Professionals-A Randomized Controlled Trial. *Worldviews Evid Based Nurs*, 12(4), 236-245. doi: 10.1111/wvn.12097
- Lippi, G., Schena, F., Salvagno, G. L., Sanchis-Gomar, F., & Guidi, G. C. (2014). Serum Copeptin and Midregion Proadrenomedullin (MR-proADM) After an Ultramarathon. *J Clin Lab Anal*. doi: 10.1002/jcla.21720
- Middleton, N., George, K., Whyte, G., Gaze, D., Collinson, P., & Shave, R. (2008). Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*, 52(22), 1813-1814. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.069
- Morrow, D. A., Sabatine, M. S., Brennan, M. L., de Lemos, J. A., Murphy, S. A., Ruff, C. T., . . . Hazen, S. L. (2008). Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J*, 29(9), 1096-1102. doi: 10.1093/eurheartj/ehn071
- Müller, P. D. C. (2012). *Labordiagnostik bei kardialen Notfällen*. Bremen: UNI-MED Verlag AG.
- Nickel, C. H., Bingisser, R., & Morgenthaler, N. G. (2012). The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med*, 10, 7. doi: 10.1186/1741-7015-10-7
- Nickel, T., Vogeser, M., Emslander, I., David, R., Heilmeier, B., Op den Winkel, M., . . . Halle, M. (2012). Extreme exercise enhances chromogranin A levels correlating with stress levels but not with cardiac burden. *Atherosclerosis*, 220(1), 219-222. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.036
- Nieman, D. C. (1994). Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med*, 15 Suppl 3, S131-141. doi: 10.1055/s-2007-1021128
- Nieman, D. C. (1997). Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. *J Athl Train*, 32(4), 344-349.
- Nieman, D. C. (2003). Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep*, 2(5), 239-242.
- O'Reilly, D., & Rosato, M. (2013). Worked to death? A census-based longitudinal study of the relationship between the numbers of hours spent working and mortality risk. *Int J Epidemiol*, 42(6), 1820-1830. doi: 10.1093/ije/dyt211
- Olah, A., Nemeth, B. T., Matyas, C., Horvath, E. M., Hidi, L., Birtalan, E., . . . Radovits, T. (2015). Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model. *Int J Cardiol*, 182, 258-266. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.045
- Pacak, K., & Palkovits, M. (2001). Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev*, 22(4), 502-548. doi: 10.1210/edrv.22.4.0436
- Pieroni, M., Corti, A., Tota, B., Curnis, F., Angelone, T., Colombo, B., . . . Maseri, A. (2007). Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J*, 28(9), 1117-1127. doi: 10.1093/eurheartj/ehm022
- Pluim, B. M., Zwinderman, A. H., van der Laarse, A., & van der Wall, E. E. (2000). The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*, 101(3), 336-344.
- Poulsen, I. (2012). Stress and strain at qualified employees of Youth Services , a contribution to the prevention of burnout.

- Reichlin, T., Hochholzer, W., Stelzig, C., Laule, K., Freidank, H., Morgenthaler, N. G., . . . Mueller, C. (2009). Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, *54*(1), 60-68. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.076
- Runners, N. R. (2015). New York Road Runners.
- Sabatine, M. S., Morrow, D. A., de Lemos, J. A., Gibson, C. M., Murphy, S. A., Rifai, N., . . . Braunwald, E. (2002). Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, *105*(15), 1760-1763.
- Scharhag, J., George, K., Shave, R., Urhausen, A., & Kindermann, W. (2008). Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sports Exerc*, *40*(8), 1408-1415. doi: 10.1249/MSS.0b013e318172cf22
- Scharhag J., L., Kindermann (2013). Herz und Leistungssport: Nutzen oder Schaden? *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 110 | Heft 1-2.
- Schmidt, F. P., Basner, M., Kröger, G., Weck, S., Schnorbus, B., Muttray, A., . . . Münzel, T. (2013). *Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults* (Vol. 34).
- Schmied, C., & Borjesson, M. (2013). Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med*. doi: 10.1111/joim.12184
- Schulz, K. H., Meyer, A., & Langguth, N. (2012). Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *55*(1), 55-65. doi: 10.1007/s00103-011-1387-x
- Schulze, I. (2006). from [http://www.transeurope-footrace.org/tel\\_09/index.php](http://www.transeurope-footrace.org/tel_09/index.php)
- Schutz, U. H., Billich, C., König, K., Wurslin, C., Wiedelbach, H., Brambs, H. J., & Machann, J. (2013). Characteristics, changes and influence of body composition during a 4486 km transcontinental ultramarathon: results from the TransEurope FootRace mobile whole body MRI-project. *BMC Med*, *11*, 122. doi: 10.1186/1741-7015-11-122
- Schutz, U. H., Schmidt-Trucksass, A., Knechtle, B., Machann, J., Wiedelbach, H., Ehrhardt, M., . . . Billich, C. (2012). The TransEurope FootRace Project: longitudinal data acquisition in a cluster randomized mobile MRI observational cohort study on 44 endurance runners at a 64-stage 4,486 km transcontinental ultramarathon. *BMC Med*, *10*, 78. doi: 10.1186/1741-7015-10-78
- Scientific, T. (2011). BRAHMS COPEPTIN KRYPTOR. from <http://www.kryptor.net/Default.aspx?tabindex=2&tabid=253>
- Shanely, R. A., Nieman, D. C., Henson, D. A., Jin, F., Knab, A. M., & Sha, W. (2013). Inflammation and oxidative stress are lower in physically fit and active adults. *Scand J Med Sci Sports*, *23*(2), 215-223. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01373.x
- Sprenger, H., Jacobs, C., Nain, M., Gressner, A. M., Prinz, H., Wesemann, W., & Gemsa, D. (1992). Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clin Immunol Immunopathol*, *63*(2), 188-195.
- Takatsuji, K., Sugimoto, Y., Ishizaki, S., Ozaki, Y., Matsuyama, E., & Yamaguchi, Y. (2008). The effects of examination stress on salivary cortisol, immunoglobulin A, and chromogranin A in nursing students. *Biomed Res*, *29*(4), 221-224.
- Takiyuddin, M. A., Cervenka, J. H., Sullivan, P. A., Pandian, M. R., Parmer, R. J., Barbosa, J. A., & O'Connor, D. T. (1990). Is physiologic sympathoadrenal catecholamine release exocytotic in humans? *Circulation*, *81*(1), 185-195.
- Taupenot, L., Harper, K. L., & O'Connor, D. T. (2003). The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*, *348*(12), 1134-1149. doi: 10.1056/NEJMra021405
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., . . . Wagner, D. R. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, *60*(16), 1581-1598. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001

- 
- Virtanen, M., Heikkila, K., Jokela, M., Ferrie, J. E., Batty, G. D., Vahtera, J., & Kivimaki, M. (2012). Long working hours and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, *176*(7), 586-596. doi: 10.1093/aje/kws139
- Weber, M., Bazzino, O., Navarro Estrada, J. L., Fuselli, J. J., Botto, F., Perez de Arenaza, D., . . . Hamm, C. W. (2008). N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol*, *51*(12), 1188-1195. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.054



## **Laufende Publikation**

T. Nickel, L. Schwer, C. Klenk, A. Hanley, E. Hoster, M. Vogeser, A. UH. Schütz,  
C. Billich, A. Schmidt-Trucksäss

**Influence of physical long term stress on cardiac and stress markers: the  
Transeurope Footrace Project**

## Danksagung

Viele Personen haben mich im Laufe der Erstellung dieser Dissertation tatkräftig unterstützt. Besonders bedanken möchte ich mich:

Bei Herrn Prof. Dr. Thomas Nickel, der mir bei häufigen Treffen stets mit kreativer Kritik zur Seite stand.

Bei der Heinrich und Lotte Mühlfenzl-Stiftung für die Promotionsförderung.

Bei allen Teilnehmern des TransEurope-FootRace 2009, die die Bereitschaft hatten an der Studie teilzunehmen.

Bei meinen Eltern, Armin und Isolde, die mir durch ihre Unterstützung sowohl das Studium als auch die Promotion ermöglicht haben.

Bei meiner gesamten Familie, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben vor allem meinem Bruder Marc-Simon und meinem Großvater Anno sowie Bonnie.

Bei Sandra R., Sarah S. und Helena S., die mir als kompetente Kommilitoninnen und sehr gute Freundinnen auf jede Frage eine Antwort hatten.

Bei Harald, der mir immer zur Seite steht, mich ermutigt und jeden Tag zum Lachen bringt.

## Eidesstattliche Versicherung

**Schwer, Lydia Stella Maria**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Auswirkungen von körperlichem Dauerstress auf das Kardiovaskuläre System  
unter genauerer Betrachtung des TransEurope-FootRace 2009***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.03.2018

Lydia Stella Maria Schwer

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift Doktorandin