
Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin

Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Teupser

***Einfluss von Ausdauersport auf die hämatologische
Basisdiagnostik – eine metaanalytische Neuberechnung
der Referenzbereiche***

Dissertation

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

vorgelegt von

Lorenz Wolf

aus

Selb

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Vogeser
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Gilg PD Dr. Florian Straube
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. univ. Dr. rer. nat. Michael Paal, PhD
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung.....	5
Abstract (English):	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	13
1.1 Theoretische Hintergründe und Zielsetzung	14
1.1.1 Ausgewählte hämatologische Besonderheiten von Ausdauersportler:innen	14
1.1.2 Potentiell anämie Zustände durch Ausdauersport	15
1.1.3 Relative Veränderungen des Blutbildes durch Ausdauersport	15
1.2 Hypothesen und Untersuchungsparameter	17
1.2.1 Forschungshypothese und Subgruppenhypothesen	17
1.2.2 Hämatologische Untersuchungsparameter	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Literatursuche	19
2.1.1 In- und Exklusionskriterien	19
2.1.2 Suchstrategie	22
2.2 Literaturselektion und Datengruppierung	25
2.2.1 Literaturauswahl	25
2.2.2 Datenextraktion	27
2.2.3 Subgruppen.....	32
2.3 Qualitätsassessment	36
2.3.1 Funnel Plot	36
2.3.2 Funnel-Plot-Tests	36
2.3.3 Radial-Plot.....	37
2.3.4 Auswahl des metaanalytischen Modells	37
2.3.5 Regressions-basierte Adjustierung	38
2.3.6 Heterogenitätsschätzer.....	38
2.4 Festlegung von Referenzbereichen	40
2.4.1 Etablierte Vorschläge zur Bestimmung von Referenzwerten aus publizierten Quellen	40
2.4.2 Vorgehen zur Berechnung der Referenzbereiche mittels Metaanalyse.....	41
2.4.3 Vorhandene Referenzbereiche	43
3. Ergebnisse	44
3.1 Ergebnisse der Literatursuche und -auswahl.....	44

3.1.1	Deskriptive Eigenschaften der zugrundeliegenden Literatur	45
3.1.2	Ergebnisse der Signifikanztests auf small-study effects.....	48
3.2	Ergebnisdarstellung der metaanalytischen Ergebnisse.....	54
3.2.1	Ergebnisse der adjustierten und nicht-adjustierten Metaanalysen für die männliche und weibliche Studienpopulation.....	54
3.2.2	Ergebnisse der Subgruppen.....	65
3.2.3	Ergebnisse der Referenzwertberechnungen.....	78
4.	Diskussion.....	86
4.1	Einordnung und Interpretation der Ergebnisse	86
4.1.1	Einordnung und Interpretation für Hämoglobin	86
4.1.2	Einordnung und Interpretation für den Hämatokrit	88
4.1.3	Einordnung und Interpretation für die Erythrozytenzahl	88
4.1.4	Einordnung und Interpretation der übrigen Referenzbereiche.....	88
4.1.5	Teilweise Bestätigung von Veränderungen der hämatologischen Basisdiagnostik.....	89
4.2	Einfluss auf die metaanalytischen Ergebnisse der hämatologischen Parameter.....	91
4.2.1	Statistische und methodische Einflüsse.....	91
4.2.2	Metaregression der Entwicklung von Hämatokrit und Hämoglobin	93
4.2.3	Weitere Einflussfaktoren auf die Ergebnisgenauigkeit und Limitierung der Referenzbereiche	96
4.3	Generalisierung und Heterogenität.....	99
5.	Konklusion	101
	Literaturverzeichnis	103
	Anhang A: Inkludierte und verwendete Studien zur Kalkulation der Metaanalyse.....	113
	Anhang B: Funnel-Plots der hämatologischen Variablen des kleinen Blutbildes	124
	Anhang C: Testergebnisse des Egger's Test und des Test von Thomson und Sharp.....	140
	Anhang D: Adjustierte Radial-Plots der hämatologischen Variablen des kleinen Blutbildes	141
	Anhang E: Forest-Plots der hämatologischen Variablen	156
	Anhang F: Subgruppen-Forest-Plots der hämatologischen Variablen.....	165
	Danksagung.....	172
	Affidavit.....	173
	Publikationsliste.....	174

Zusammenfassung

Einleitung: Ausdauersport spielt in der modernen Gesellschaft eine integrale Rolle, da Millionen von Menschen regelmäßig verschiedene Disziplinen und Formen von Ausdauersport betreiben. Die hierbei verfolgten persönlichen Ziele reichen von präventiver Gesundheitsförderung bis hin zu ambitionierten leistungssportlichen Aspekten.

Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass sich Bestandteile des „kleinen Blutbildes“ - als täglich genutzte Standardform der hämatologischen Diagnostik und deren interpretatorische Validität und Reliabilität, für ausdauertrainierte Patienten von der Referenzpopulation unterscheiden. Zum aktuellen Zeitpunkt sind jedoch exakte Werte sowie spezifische Anpassungen hämatologischer Parameter für die Population der Ausdauersportler:innen noch nicht zufriedenstellend geklärt.

Das Ziel dieser Metaanalyse ist es Unterschiede im Blutbild von Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Kontrollpersonen herauszuarbeiten und hierbei in einem vorgeschalteten Schritt eine neue Methode für die Festlegung neuer Referenzwerte mittels metaanalytischer Kalkulation für die tägliche klinische Praxis bereitzustellen.

Methodik: Die Literaturrecherche für die acht zum „kleinen Blutbild“ gehörenden hämatologischen Parameter wird in fünf Datenbanken (PubMed, GoogleScholar, Scopus, SportDISCUS, WebOfScience) durchgeführt. Die damit kalkulierte Metaanalyse bewertet die gewichteten Mittelwertunterschiede (MD = mean difference) und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle - berechnet mittels inverser Varianz (inverse variance method) zwischen Ausdauersportler:innen und der nicht ausdauertrainierten Kontrollgruppe. Durch die Kombination dieser metaanalytischen Vorgehensweise sowie einem vorgestellten Verfahren zur Kalkulation von Referenzbereichen aus diesen metaanalytischen Daten, entstehen so neue Referenzbereiche für Ausdauersportler:innen in der hämatologischen Basisdiagnostik.

Ergebnisse: Insgesamt 74 Studien entsprechen den inhaltlichen und methodischen Kriterien zur Berechnung dieser Metaanalyse. Diese 74 Studien inkludieren 4610 Personen (3129 männliche (67,87%); 1481 weiblich (32,13%)). In drei Parametern werden relevante Mittelwertunterschiede der Ausdauerkohorte von der nicht-trainierten Kontrollgruppe gefunden und quantifiziert. Die Referenzwerte des kleinen Blutbildes werden für die ausdauertrainierten Personen metaanalytisch aktualisiert und zur besseren Übersicht mit den, in dieser Studie vorliegenden, Kontrollgruppenparametern verglichen. Klinische Relevanz hat insb. der Hämoglobinwert, welcher bei ausdauertrainierten Männern regelhaft um ca. 0,5 g/dl erniedrigt ist.

Konklusion: Da sich mehrere Parameter des Blutbildes zwischen Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Kontrollpersonen unterscheiden, sollte Ausdauersport als präanalytische Variable anamnestisch aber auch labormedizinisch mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden, um diagnostische aber auch interpretatorische Fallstricke zu vermeiden. Insbesondere der Hämoglobinwert, welcher auch präklinisch oder direkt auf Station zur Beurteilung herangezogen wird, muss in das direkte Blickfeld gerückt werden, um die Verzerrung durch den Ausdauersport einer breiten Basis verständlich zu machen und die Interpretation zu optimieren.

Das präsentierte Vorgehen zur Festlegung metaanalytisch berechneter Referenzbereiche kann in multiplen Situationen angewendet werden und bietet die Möglichkeit qualitativ hochwertige und robuste Referenzbereiche festzulegen.

Abstract (English):

Background: Endurance training, e.g. running and cycling is performed by millions of people engaging to improve performance or certain aspects of health. Various studies demonstrate that a structured endurance training alters various components of clinical measurement of hematological values. In general it remains unclear which and how hematological dimensions are affected and whether endurance training-induced changes influence routine testing results when dealing with patients engaging in endurance training.

The purpose of this metanalysis is to assess differences between endurance-trained vs. sedentary individuals regarding hematological variables in the hemogram / clinical blood count without differential. Based on the analysis new gender- and sport-specific reference values are provided and the influence of endurance training on hematological values is determined. The therefore needed new method to base reference values not only on peer-reviewed publications but meta-analytical calculations delivers an opportunity for clinical business in laboratory medicine.

Methods: Meta-analysis assessed weighted mean differences (MD) and its 95% confidence interval (CI), which are computed by inverse variance method.

The systematic literature research for the eight hematological values of the complete blood count without differential is done in five databases (PubMed, GoogleScholar, Scopus, SportDISCUS, WebOfScience). The following meta-analysis assessed weighted mean differences (MD) and its 95% confidence interval (CI), which are computed by inverse variance method. The combination of this meta-analytical approach and the upstream presented method to generate reference values out of it, delivers new reference values for the endurance-trained population in everyday testing.

Results: In total 74 studies are identified, which included 4610 people (3129 male (67,87%); 1481 female (32,13%)). In three of the eight hematological values we find relevant and trustworthy deviations of the endurance-trained population from the sedentary controls. The belonging reference values of the hematological values for endurance-trained people must be updated. Clinically relevant for endurance-trained male patients is in particular the reduction of their hemoglobin of around 0,5 g/dl.

Conclusion: The hematological values differ between endurance-trained and sedentary individuals and therefore endurance-training as a pre-analytical factor should receive more attention in clinical testing. Especially hemoglobin as a generally used value should always be interpreted together with anamnestic details regarding endurance-activity. The presented approach for the determination of meta-analytically calculated reference values can be used in multiple situations and offers the opportunity to generate strong and high quality reference values.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Exemplarische Darstellung der Generierung einer Studien-ID	28
Abbildung 2: Subgruppenaufteilung der Ausdauersportgruppe.....	33
Abbildung 3: PRISMA-Flow-Chart für die Auswahl der in- und exkludierten Studien	44
Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen	46
Abbildung 5: Altersstruktur der Teilnehmer:innen.....	47
Abbildung 6: Verteilung der Sportarten und Leistungslevel	47
Abbildung 7: Forest-Plots beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämoglobingehalts	59
Abbildung 8: Forest-Plots beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämatokrits.....	61
Abbildung 9: Forest-Plots beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Erythrozytenzahl.....	63
Abbildung 10: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämoglobingehaltes.....	69
Abbildung 11: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämoglobingehaltes.....	70
Abbildung 12: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämatokrits	72
Abbildung 13: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämatokrit	73
Abbildung 14: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Erythrozytenzahlen.....	74
Abbildung 15: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Erythrozytenzahlen.....	75
Abbildung 16: Subgruppen-Forest-Plot der beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCV	77
Abbildung 17: Vergleichende Darstellung der Referenzbereiche für männliche Ausdauersportler	82
Abbildung 18: Vergleichende Darstellung der Referenzbereiche für weibliche Ausdauersportlerinnen.....	84
Abbildung 19: Metaregression für Hämoglobin	94
Abbildung 20: Metaregression für den Hämatokrit.....	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Schema.....	20
Tabelle 2: Verwendete extrahierte Parameter.....	29
Tabelle 3: Zusätzlich extrahierte Parameter.....	30
Tabelle 4: Einheiten der hämatologischen Parameter.....	32
Tabelle 5: Angelehnte Referenzwerte aus der Literatur für die maximalen Sauerstoffaufnahme	34
Tabelle 6: Altersgruppen.....	35
Tabelle 7: Interpretation von I^2	39
Tabelle 8: Referenzbereiche des Blutbildes für Frauen und Männer aus der Literatur.....	43
Tabelle 9: Referenzbereiche und Angaben über Veränderungen der hämatologischen Parameter durch regelmäßiges Ausdauertraining...	43
Tabelle 10: Ergebnisübersicht der Testungen auf small-study effects und Funnel- Plot-Asymmetrie für die männliche Studienpopulation.....	48
Tabelle 11: Ergebnisübersicht der Testungen auf small-study effects und Funnel- Plot-Asymmetrie für die weibliche Studienpopulation	51
Tabelle 12: Ergebnisse der adjustierten und nicht-adjustierten Berechnungen der Metaanalyse für die weibliche Studienpopulation	56
Tabelle 13: Ergebnisse der adjustierten und nicht-adjustierten Berechnungen der Metaanalyse für die männliche Studienpopulation.....	57
Tabelle 14: Ergebnisse der nicht-adjustierten Subgruppen-Berechnungen der Metaanalyse für die weibliche Studienpopulation	66
Tabelle 15: Ergebnisse der nicht-adjustierten Subgruppen-Berechnungen der Metaanalyse für die männliche Studienpopulation.....	67
Tabelle 16: Referenzwerte für die hämatologischen Parameter des "kleinen Blutbildes" für Ausdauersportlerinnen und weibliche Kontrollpersonen in dieser Studie	79
Tabelle 17: Referenzwerte für die hämatologischen Parameter des "kleinen Blutbildes" für Ausdauersportler und männliche Kontrollpersonen in dieser Studie	80

Abkürzungsverzeichnis

ALL:	Subgruppenbezeichnung für die Sportler:innen aus Ausdauerdisziplinen unterschiedlichen Ursprungs sowie Multisportler:innen (aus dem Englischen: allround = vielseitig)
adj.:	adjustiert; bezeichnet hier die Anwendung eines statistischen Adjustierungsverfahrens
biol.:	biologisch
CON:	Gruppenbezeichnung für die Kontrollpersonen (aus dem Englischen: control = Kontrolle)
CYC:	Subgruppenbezeichnung für die Radsportler:innen (aus dem Englischen: cycling = radfahren)
END:	Gruppenbezeichnung für die Ausdauersportler:innen (aus dem Englischen: endurance = Ausdauer)
Hb:	Hämoglobin / hemoglobin
Hct:	Hämatokrit / hematocrite
HOCH:	Subgruppenbezeichnung für die Ausdauersportler:innen mit hohem Leistungsvermögen
MCH:	MCH / mittleres korpuskuläres/ zelluläres Hämoglobin / mean corpuscular/cellular hemoglobin
MCHC:	MCHC / mittlere korpuskuläre/ zelluläre Hämoglobinkonzentration / mean corpuscular/cellular hemoglobin concentration
MCV:	MCV / mittleres korpuskuläres/ zelluläres Volumen / mean corpuscular/cellular volume
MD:	Mittelwertdifferenz / Mittelwertunterschied
MOD:	Subgruppenbezeichnung für die Ausdauersportler:innen mit moderatem Leistungsvermögen (aus dem Englischen: moderate = moderat)
MW:	Mittelwert / mean
n:	Anzahl d. Studien
PICO:	PICO ist ein gängiges Akronym in der Methodik der evidenzbasierten Medizin für „population“, „intervention“, „controls“ und „outcome“.
Plt:	Thrombozytenzahl / platelets count
R:	R“ ist eine Programmiersprache und u.a. geeignet um metaanalytische Fragestellungen zu berechnen
RBC:	Erythrozytenzahl / red blood cell count
RUN:	Subgruppenbezeichnung für die Laufsportler:innen (aus dem Englischen: running = laufen)
SD:	Standardabweichung / standard deviation
se:	Standardfehler / standard error
SWIM:	Subgruppenbezeichnung für die Schwimmsportler:innen (aus dem Englischen: swimming = schwimmen)
TE:	treatment effect = engl. für Behandlungseffekt; in dieser Arbeit werden die Behandlungseffekte als Mittelwerte ausgegeben

TE.random:	Mittelwert auf Basis einer Metaanalyse mit dem Random-Effects-Modell
var:	Varianz
WBC:	Leukozytenzahl / white blood cell count
WoS:	Wissenschaftliche (online-) Datenbank: "Web of Science"

1. Einleitung

Sport ist aus dem Alltag der Menschen kaum mehr wegzudenken (1). Im Jahr 2018 gaben ca. 62% der Befragten einer deutschen Online-Umfrage an ein- oder mehrmals pro Woche Sport zu treiben (22). Die persönlichen Gründe hierfür sind vielfältig, doch mit 66% sind gesundheitspräventive Aspekte ein gewichtiger Einflussfaktor (2). Insbesondere Ausdauersport ist für viele Menschen der erste Zugang zu einem sportlicheren und gesünderen Lebensstil. Im Jahr 2018 sind Rad fahren, Joggen und Schwimmen als Ausdauersportdisziplinen drei der vier meistgenannten Sportformen, welche regelmäßig mindestens einmal pro Woche betrieben werden (23).

Dieser Trend setzt sich mit relevanter Dynamik fort (24), sodass der Anteil der Menschen mit Berührungspunkten zum Ausdauersport auch in der täglichen klinischen Praxis zunimmt. Im Jahr der Corona-Krise 2020 können sich die Ausdauersportdisziplinen Radfahren, Jogging/ Laufsport und Schwimmen weiterhin in diesem Spitzenfeld behaupten (25) und Ausdauersport als maßgeblichen sportlichen Einflussfaktor für die deutsche Bevölkerung bestätigt. Doch nicht nur für die deutsche Bevölkerung ist Sport ein wichtiger Bestandteil. Auch international (26) hat Ausdauersport Relevanz für den Alltag der Menschen. Die Besonderheiten eines sportlich aktiven Lebensstils sind als präanalytische Variable (3-21, 153) auch für die Labormedizin somit ein nicht zu unterschätzender Faktor.

1.1 Theoretische Hintergründe und Zielsetzung

Da die labormedizinische Diagnostik bei ausdauertrainierten Patienten Besonderheiten aufweist (3-21, 153), ist es sinnvoll die Patientenkohorte der Ausdauersportler:innen näher zu betrachten und sowohl Kliniker:innen als auch Diagnostiker:innen valide und reliable Referenzwerte zur Verfügung zu stellen. Diese Referenzwerte sollen sowohl die weiblichen als auch die männlichen Anteile der ausdauertrainierenden Bevölkerung abbilden, sowie die gängigsten durchgeführten Ausdauerdisziplinen und Multisport-Formen einbeziehen. Die hämatologischen Parameter dieser Untersuchung sind die Bestandteile des "kleinen Blutbildes". Die Vermittlung dieser Referenzwerte zur praxisnahen Anwendbarkeit, für klinisch tätige Mediziner:innen, Betreuer:innen oder Sportwissenschaftler:innen, sowie die einfache Beurteilung des Blutbildes von Ausdauersportler:innen stehen im Fokus dieser metaanalytischen Untersuchung.

1.1.1 Ausgewählte hämatologische Besonderheiten von Ausdauersportler:innen

Die Forschung der letzten Jahre und Jahrzehnte zeigt vielfach, dass Ausdauersportler:innen Besonderheiten aufweisen, welche bedingt durch den Ausdauersport zu hämatologischen Sondersituationen führen (3-21, 153). Doch nicht nur potentiell pathologische Zustände, sondern auch die praxisnahe allgemeinmedizinisch-internistische Beurteilung der labormedizinischen Diagnostik steht wiederholt im Fokus, da Ausdauersport auch hier die Situation zu verkomplizieren schien (27-33). Beide Aspekte sind sowohl für den Einzelathleten / die Einzelathletin, die medizinische Versorgung als auch für die präzise Diagnostik wichtige Schlüsselfaktoren. Die Aufdeckung der Hintergründe und zugrundeliegenden Faktoren potentiell anämischer Zustände ist für Ausdauersportler:innen von besonderem Interesse, da mit Anämien neben den Einschränkungen im Alltag auch Leistungseinbußen verbunden sein können (34, 35).

Mit Blick auf weitere Zellreihen – also insb. Leukozyten sowie Thrombozyten gibt es ebenfalls nicht zu vernachlässigende Auffälligkeiten.

Die Thrombozyten sind laut Literatur (153) im Ruhezustand bei Ausdauersportler:innen im Vergleich zu Kontrollpersonen keiner quantitativen Veränderung ausgesetzt. Lediglich die Thrombozytenaktivität weist bei täglichem Training Auffälligkeiten auf, welche sich in einer reduzierten Aktivität äußern (153).

Die Leukozytenzahlen sind insb. mit Blick auf akute und subakute Anpassungen deutlich auffälliger hinsichtlich quantitativer Schwankungen als die roten Blutzellen (153). Eine langfristige Veränderung scheint jedoch – auch aufgrund der mangelhaften Studienlage, nur geringfügig in Form einer leichten Reduzierung vorzuliegen (153).

1.1.2 Potentiell anäme Zustände durch Ausdauersport

Vielfach diskutiert wird die hämatologische Sondersituation des irreführenden Begriffs der „Sport-Anämie“ (36, 37, 153) sowie der für viele Ausdauersportler:innen allgegenwärtige Eisenmangelzustand bzw. dessen Präsenz in der sportmedizinischen Tagespresse. Die verschiedenen Formen der Anämie werden intensiv beleuchtet und es zeigt sich, dass Ausdauersportler:innen zwar auf verschiedenen Leistungslevel eine besonders gefährdete Patientenkohorte im Vergleich zur Gesamtbevölkerung darstellen können (17, 35), es jedoch bei jedem Verdacht einer individuellen patientenzentrierten Vorgehensweise und Therapie bedarf (20). Der Grund hierfür sind die multiplen Faktoren, welche zu einem potentiellen Eisenmangelzustand führen können (35). Es wird so u.a. von der sog. „foot strike haemolysis“ (38, 153) berichtet, welche durch die hohe Anzahl an Schritten v.a. im Laufsport und dadurch repetitive Landung aus der Flugphase auf die Fußsohle, entsteht. Die beschriebene lokale Hämolyse allein durch die physikalischen Kräfte, stellt jedoch nicht den einzigen Grund für potentiell anäme Zustände dar. Die exzentrischen Kräfte in der Landephase, welche inter- und intramuskulär abgefangen werden, stellen anscheinend ebenso wie der dadurch verursachte Muskelschaden eine potentielle Ursache für u.a. Eisenmangelanämien dar (39). Weiterhin werden diverse inflammatorische Zytokine, Hepcidin-Reaktionen auf die Ausdauerbelastung, gastrointestinaler Blutverlust, hitzeadaptive Prozesse und renale Faktoren ausgemacht (34, 35). Auch individuelle Faktoren wie Ernährung (35) insb. Vegetarismus und Veganismus (40), jedoch auch das multifaktorielle Problem des relativen Energiedefizits im Sport (relative energy deficiency in sport (RED-S)) (41) ist Bestandteil bei der Ursachenanalyse von potentiellen Eisenmangelanämien im Ausdauersport. Weiterhin ist die weibliche Risikokonstellation um den nicht unerheblichen Faktor des menstrualen Blutverlustes erweitert (42).

1.1.3 Relative Veränderungen des Blutbildes durch Ausdauersport

Nicht alle Veränderungen hämatologischer Parameter von Ausdauersportler:innen sind tatsächlich auf zelluläre Veränderungen zurückzuführen. Auch Hämodilution oder Hämokonzentration durch Schwankungen im Plasmavolumen sind berichtet (4, 36, 43, 153). Die verdünnenden Effekte eines erhöhten Plasmavolumens durch Ausdauersport (4, 44, 153) führen somit zu einer Fehleinschätzung der abhängigen Parameter wie Hämoglobin oder Hämatokrit (36, 37, 45). Dies kann zu unnötiger Diagnostik und/ oder sogar zu einer nicht notwendigen Therapie führen und sollte somit besonders im klinischen Setting und der Interpretation von Befunden einen hohen Stellenwert erhalten.

Es ist somit empfehlenswert den Begriff der „Anämie“ durch „Pseudoanämie“ zu ersetzen (153) um unnötige Fehlinterpretation bezüglich nicht vorhandener Pathologien zu vermeiden.

Auch die Hämokonzentration (46, 47) durch physische Aktivität u.a. bei Hitze, spielt in der labormedizinischen Aufarbeitung von Ausdauersportler:innen-Proben eine nicht zu

vernachlässigende Bedeutung. Revers zu der Hämodilution sind hier verschleiende Aspekte denkbar, welche u.a. die Detektion von potentiellen Anämien o.ä. erschweren.

Es wird hieraus deutlich, dass Ausdauersportler:innen eine neue Herausforderung für labormedizinische Datengenerierung, aber auch für die klinische Bewertung darstellen. Eine Einordnung der gängigsten hämatologischen Parameter von Ausdauersportler:innen in aktualisierte und spezifizierte Referenzbereiche ist somit ein erster wichtiger Schritt diese Patientenkohorte präzise diagnostizieren und therapieren zu können.

1.2 Hypothesen und Untersuchungsparameter

Zur Bewertung der vorliegenden quantitativen metaanalytischen Fragestellung ist es notwendig a priori Hypothesen zu formulieren, welche am Ende des Untersuchungsprozesses entweder verworfen oder angenommen werden können. Da die Generalisierung von hämatologischen Werten über die Grenzen des biologischen Geschlechts hinaus nicht praxisnah ist, werden Subgruppen definiert in denen u.a. männliche und weibliche Studienteilnehmer:innen getrennt voneinander betrachtet werden können (siehe auch Kap. 2.2.3). Auch Leistungsfähigkeit könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse haben und wird dahingehend gesondert betrachtet (siehe auch Kap. 2.2.3).

1.2.1 Forschungshypothese und Subgruppenhypothesen

Der Gegenstand dieser Metaanalyse ist der Unterschied von hämatologischen Parametern von Ausdauersportler:innen im Vergleich zu nicht ausdauertrainierten Personen. Die Forschungshypothese (H_1) ist somit eine gerichtete Unterschiedshypothese (48).

Die Forschungshypothese (H_1) lautet:

H_1 : „Es gibt einen Unterschied in den hämatologischen Parametern des ‚kleinen Blutbildes‘ zwischen Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Personen“.

Diese Forschungshypothese ist sowohl auf die Gesamtpopulation der Ausdauersportler:innen ausgerichtet, als auch auf Subpopulationen, welche nachfolgend entsprechend der metaanalytischen Nomenklatur als Subgruppen bezeichnet werden (49, 50). Die Benennung dieser Subgruppen erfolgt bereits an dieser Stelle, da bei einer Metaanalyse – ähnlich zu anderen empirischen Studien, die Forschungsfrage spezifiziert werden muss und zusätzliche Forschungshypothesen nur gestellt werden können, wenn die Forschungsschwerpunkte von Beginn an definiert werden (48).

Subgruppen mit eigenen zusätzlichen Forschungshypothesen sind die Subgruppe der weiblichen Ausdauersportlerinnen, Laufsportler:innen sowie Ausdauersportler:innen mit hohem Leistungsvermögen (näher spezifiziert in Kap. 2.2.3).

Zusätzliche Forschungshypothesen für Subgruppen:

H_2 : „Es gibt einen Unterschied in den hämatologischen Parametern des ‚kleinen Blutbildes‘ zwischen Ausdauersportlerinnen und nicht ausdauertrainierten weiblichen Personen. Dieser Unterschied ist größer als der zwischen männlichen Ausdauersportlern und männlichen nicht ausdauertrainierten Personen“.

H_3 : „Es gibt einen Unterschied in den hämatologischen Parametern des ‚kleinen Blutbildes‘ zwischen Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Personen. Dieser Unterschied ist bei Ausdauersportler:innen mit hoher

Leistungsfähigkeit stärker ausgeprägt als zwischen moderat trainierten Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Personen“.

Die Nullhypothese (H_0) lautet somit:

H_0 : „Es gibt keinen Unterschied in den hämatologischen Parametern des ‚kleinen Blutbildes‘ zwischen Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Personen“.

1.2.2 Hämatologische Untersuchungsparameter

Da die Bandbreite hämatologischer Parameter in der labormedizinischen Diagnostik sehr vielfältig ist, beschränkt sich diese Untersuchung lediglich auf die Bestandteile des „kleinen Blutbildes“. Dieses besteht aus acht Parametern:

1. RBC / Erythrozytenzahl / red blood cell count
2. WBC / Leukozytenzahl / white blood cell count
3. Plt / Thrombozytenzahl / platelets count
4. Hb / Hämoglobin / hemoglobin
5. Hct / Hämatokrit / hematocrite
6. MCH / mittleres korpuskuläres/ zelluläres Hämoglobin / mean corpuscular/ cellular hemoglobin
7. MCV / mittleres korpuskuläres/ zelluläres Volumen / mean corpuscular/ cellular volume
8. MCHC / mittlere korpuskuläre/ zelluläre Hämoglobinkonzentration / mean corpuscular/ cellular hemoglobin concentration

Das „kleine Blutbild“ hat sich in der täglichen Praxis allgemeinmedizinischer Untersuchungen durchgesetzt und bietet dem Untersucher einen soliden Überblick über den Zustand des Menschen. Es können sowohl anämie Zustände, als auch hämostaseologische Fragestellungen und sogar immunologische bzw. onkologische Besonderheiten mit dem Umfang des „kleinen Blutbildes“ anfänglich abgedeckt werden und das macht es aus (sport-) medizin-methodischer Sicht zu einem sinnvollen Vergleichsmaßstab zwischen Ausdauersportler:innen und nicht ausdauertrainierten Personen. Weiterhin haben sowohl Athlet:innen als auch nicht sporttreibende Bevölkerungsmitglieder eine gute Zugänglichkeit zu diesem diagnostischen Kompendium und die Bekanntheit in allen Patientenkohorten ist ausreichend groß um niemanden aufgrund von Berührungsängsten zu exkludieren. All diese Gründe, sowie eine solide erscheinende Studienlage zu einzelnen Parametern des „kleinen Blutbildes“ sind ausschlaggebend für die Auswahl dieser acht hämatologischen Werte als zentrale Determinanten dieser Untersuchung.

2. Material und Methoden

Zur Bewertung der Forschungshypothesen ist die Metaanalyse die Methode der Wahl. Die Formulierung von methodischen Kriterien zur Beschaffung und Auswahl von Literatur stellt hierbei einen zentralen Abschnitt dar (48).

2.1 Literatursuche

Der Literaturrecherche voraus geht der Schritt, der a priori festgelegten In- und Exklusionskriterien. Diese definieren die Parameter für die Aufnahme oder Ablehnung der in den nachfolgenden Schritten gefundenen Literaturstellen und Studien. Dies ist notwendig, um nur qualitativ angemessene Publikationen einzubeziehen und somit auch ein hochwertiges Ergebnis der mit ihnen aggregierten Metaanalyse zu erzielen (= Garbage-in-Garbage-out Problem (48)).

Auch die Suchstrategie wird vor der eigentlich stattfindenden Literaturrecherche festgelegt. Hier ist es notwendig, die Suchkriterien bzw. die Suchwörter und booleschen Operatoren (= boolean operators) so festzulegen, dass die Literatursuche jederzeit wiederholt werden könnte und zu einem identischen Ergebnis führen würde.

2.1.1 In- und Exklusionskriterien

Gesucht wird nach quantitativen Querschnittsstudien von 1960 bis zum 30.11.2020, welche mit den hämatologischen Parametern des „kleinen Blutbildes“ in Verbindung stehen. Alle Publikationen in englisch, deutsch, spanisch und französisch werden bei der Literaturrecherche berücksichtigt. Studien mit Haupttexten in anderen Sprachen jedoch mit englischem Abstract werden – falls es den Anschein hat, dass diese den Inklusionskriterien entsprechen könnten – versuchsweise elektronisch übersetzt. Falls dies zu einem akzeptablen Ergebnis führt, werden sie in das weitere Prozedere der Literaturauswahl einbezogen.

Ein tabellarischer Überblick über die in- bzw. exkludierenden Eigenschaften der Publikationen, kann in Tabelle 1 anhand des PICO-Schemas (51-53) gewonnen werden. PICO ist ein Akronym für „population“, „intervention“, „controls“ bzw. „comparison“ und „outcome“ (51, 52). Das PICO-Schema ist eine Hilfestellung bei der Auswahl geeigneter Literatur zur Beantwortung einer Fragestellung in der evidenzbasierten Medizin (52).

Tabelle 1: PICO-Schema der evidenzbasierten Medizin mit den Ein- und Ausschlusskriterien der strukturierten Literaturrecherche zur Beantwortung der Fragestellung

PICO-Schema	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	- Quantitative Querschnittsstudien - Studien mit einer Studienpopulationsgröße >10 Teilnehmer:innen und Gruppengrößen >5 Teilnehmer:innen - Gesunde Studienteilnehmer:innen ohne internistische oder chirurgische Leiden - Keine Hinweise auf Nahrungsergänzungsmittel, Doping, Diäten oder sonstige außergewöhnliche Verhaltensweisen abseits der sportlichen Betätigung - Ausdauertrainierte Personen mussten bereits langfristig (langfristig = mehrere Jahre oder wenn nicht näher beschrieben, dann ≠ seit Interventionsbeginn) im Ausdauersport aktiv sein - nur regelmäßig Ausdauersport betreibende Personen (mehr als einmal pro Woche sportlich aktiv)	- Längsschnittstudien, Fallberichte, narrative Reviews, qualitative Artikel, Konferenzberichte, Working Papers - Studien mit einer Studienpopulationsgröße <10 Teilnehmer:innen und Gruppengrößen <5 Teilnehmer:innen - Kranke Studienteilnehmer:innen oder eine besondere Vorauswahl der Kontrollpopulation (insb. Metabolisches Syndrom, Adipositas, Diäten, Medikamente, Tierversuche, Therapieformen...) - Keine Wiedereinsteiger, Anfänger (<1 Jahr Ausdauersport betreibend) oder Sporttherapieteilnehmer:innen sowie unregelmäßig Ausdauersporttreibende
Intervention	- Keine Intervention, sondern der Vergleich von ausdauertrainierten Personen mit nicht ausdauertrainierten Personen - Alle Studien (auch Interventionsstudien, wenn vor der Intervention vergleichende Blutproben von Ausdauerathlet:innen und Kontrollpersonen entnommen wurden	- Interventionsstudien wenn keine Blutabnahme der Ausdauersportler:innen und Kontrollgruppe vor der Intervention erfolgte - Interventionsstudien in welchen Kontrollpersonen an einem Ausdauer-Trainingsprogramm für z.B. mehrere Wochen teilnahmen und dann „Ausdauersportler:innen“ waren
Vergleichsintervention (= Comparison)	Kontrollgruppe mit den o.g. zu inkludierenden und Populationseigenschaften und ohne die zu exkludierenden Populationseigenschaften	Die Abwesenheit einer Kontrollgruppe mit den o.g. zu inkludierenden und Populationseigenschaften und ohne die zu exkludierenden Populationseigenschaften
Zielgröße (= Outcome)	Mittelwerte der hämatologischen Variablen des kleinen Blutbildes: Hb, Hct, MCH, MCV, MCHC, RBC, WBC, Plt.	- Ausschließlich grafische Darstellung der gesuchten hämatologischen Werte - Ausschließlich andere Werte und Parameter als Zielgröße

Eingeschlossen werden somit lediglich Querschnittsstudien mit quantitativen Ergebnissen. Qualitative Untersuchungen, Fallberichte, Konferenzberichte oder ähnliche explorative Erhebungen wie Interviews finden keine Berücksichtigung. Die Studiengröße wird mit mindestens zehn Teilnehmer:innen festgelegt, was jedoch eine Gruppengröße (Ausdauer-/ Kontrollgruppe) von mindestens fünf Personen einschließt. Hiermit wird sichergestellt, dass die berichteten Ergebnisse ein Mindestmaß an methodischer Qualität nicht unterschreiten. Der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer:innen ist ein weiteres wichtiges Kriterium. Sowohl die Ausdauersportler:innen als auch die Kontrollpersonen sollten frei von internistischen als auch chirurgischen Krankheitsbildern und/ oder Pathologien sein. Da eine vorangehende Untersuchung für nahezu keine der Studien realisierbar ist, ist hier die persönliche Angabe der Studienteilnehmer:innen auf Basis des individuellen Kenntnisstandes ausreichend. Ebenfalls zur Exklusion führen Studienteilnehmer:innen, welche Hinweise auf individuelle morphologische und/ oder kardiovaskuläre-metabolische Besonderheiten geben. Hiermit sind insbesondere übergewichtige Studienpopulationen mit manifester Adipositas und/ oder dem Vollbild eines metabolischen Syndroms gemeint. Sowohl die Beurteilung der Morphologie, als auch der Gewichtsabschätzung erfolgt immer in Bezug auf die gesamte Studienpopulation der zu inkludierenden bzw. exkludierenden Studie. Hierfür sollen die bei jeder Studie mutmaßlich erhobenen biometrischen Daten, sowie Hinweise im Fließtext dienen. Weiterhin sind jegliche Nahrungsergänzungsmittel, Supplementationen, Diäten, spezielle Ernährungsformen oder sonstige Abnormitäten im berichteten täglichen Essverhalten ein klares Ausschlusskriterium. Der letzte Kontrollpunkt für eine In- bzw. Exklusion der Studien ist der Grad des Ausdauersportbezugs der Ausdauergruppe. Wiedereinsteiger, Anfänger mit weniger als einem Jahr aktiver Sportpraxis sowie lediglich sporadisch aktiven Personen ist das Attribut einer regelmäßigen Ausdauersportpraxis verwehrt und somit auch die Inklusion in dieser Untersuchung. Es kann sonst nicht sichergestellt werden, dass die untersuchten Parameter in identischer Weise zu langfristig und regelmäßig aktiven Ausdauersportler:innen reagieren. „Regelmäßig“ beschreibt in Bezug auf die Kriterien in dieser Untersuchung eine klare Abwesenheit beschriebener Unterbrechungen und nimmt keinen Bezug auf die Trainingshäufigkeit. „Langfristig“ wird in dem Kriterienkatalog in Tabelle 1 mit einem Mindestzeitraum von einem Jahr betitelt. Als „Ausdauersportler:innen“ werden unabhängig vom Leistungslevel all die Personen gezählt, die vom Autor der Studie als solche bezeichnet werden.

Da in dieser Untersuchung nicht die Wirksamkeit eines speziellen Trainingsregimes oder einer speziellen Sportpraxis geprüft wird, ist ein wichtiges Exklusionskriterium das Vorhandensein einer Intervention, wenn vor der Intervention keine Blutabnahme beider Gruppen stattgefunden hat. Hat diese Blutabnahme jedoch – mit den entsprechenden Inklusionskriterien für beide Gruppen, stattgefunden, so wird der Datenpunkt dieser Blutabnahme in die Datenextraktion einbezogen. Weiterhin exkludiert werden Interventionsstudien in welcher Teilnehmer:innen einem Trainingsprogramm folgen und im Anschluss als Ausdauersportler:innen betrachtet und mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Dies widerspricht den Vorgaben für langfristig dem Ausdauersport

zugehörigen Personen aus der o.g. Beschreibung der Inklusionskriterien für die Ausdauersportgruppe.

Ein weiteres Exklusionskriterium ist die komplette Abwesenheit einer Kontrollgruppe.

Auch das Vorhandensein von Teilen der gesuchten Zielgrößen – in diesem Fall der hämatologischen Variablen des „kleinen Blutbildes“ ist ein zwingendes Inklusionskriterium. Es werden somit alle Studien exkludiert, welche nicht mindestens einen Parameter mit all den notwendigen Populations-, Interventions-, oder Vergleichsgruppeninklusionskriterien liefern können.

2.1.2 Suchstrategie

Die a priori festgelegte Suchstrategie erfolgt online in folgenden fünf Datenbanken:

- Scopus
- SPORTDiscus
- Web of Science
- PubMed
- Google Scholar

Die Suchstrategie muss z.T. für die einzelnen Datenbanken angepasst werden, weil u.a. boolesche Operatoren mit anderer Zeichensetzung verbunden werden müssen, oder die Anzahl der Operatoren begrenzt ist. Auch die Gesamtanzahl der Zeichen im Suchfeld ist teils von Einschränkungen betroffen. Dies macht eine Individualisierung für die einzelnen Datenbanken notwendig.

Die grundlegende Suchstruktur inklusive boolescher Operatoren unterscheidet sich nicht maßgeblich zwischen den Datenbanken, mit Ausnahme der Suche in Google Scholar. Da die Suche in Google Scholar jedoch von einer Vielzahl an Besonderheiten gekennzeichnet ist, wird im späteren Verlauf hier gesondert Bezug genommen.

Die Grundstruktur wird nach folgendem Schema konzipiert:

(Ausbauersport-Suchwörter) AND (hämatologische Suchwörter) NOT (exkludierende Suchwörter)

Hierbei sind die Ausbauersport-Suchwörter, welche stets mit den booleschen Operator „OR“ verknüpft werden, für die vier Datenbanken Scopus, PubMed, Web of Science und SPORTDiscus nicht komplett identisch. Für die Suche in Scopus werden die folgenden Ausbauersport-Suchwörter verwendet:

bike, biker, bikers, biking, cycle, cycling, cyclist, cyclists, distance runners, distance running, duathletes, duathlon, half marathon, long distance runners, long distance running, marathon, middle distance runners, middle distance running, run, runner, runners, running, stamina, swim, swimmer, swimmers, swimming, triathletes, triathlon

Zusätzlich zu diesen Ausdauersport-Suchwörtern werden bei SPORTDiscus, Web of Science und PubMed noch folgende Termini für den Bereich der Ausdauersport-Suchwörter verwendet:

endurance, endurance bikers, endurance biking, endurance cycling, endurance cyclist, endurance runners, endurance running, endurance sport, endurance swimmers, endurance swimming, endurance training, stamina training

Je nach Datenbankvorgaben werden hierbei entweder die einzelnen Suchwörter, die booleschen Operatoren oder aber nur der gesamte Ausdauersport-Suchwort-Komplex in runde Klammern gefasst.

Um die Suche in der Datenbank nun mit dem booleschen Operator „AND“ weiter auf den Bereich der Labormedizin zu spezifizieren werden folgende hämatologische Suchwörter verwendet. Diese werden untereinander erneut mit „OR“ verknüpft und sind – bis auf eine gekennzeichnete Aufnahme in allen vier Datenbanken identisch:

leukocyte, white blood cell, WBC, thrombocyte, platelet, red blood cell, RBC, erythrocyte, reticulocyte, MCV, MCH, MCHC, hemoglobin, hematocrit, non trained, untrained, no trained (NICHT verwendet in Scopus), sedentary

Da sich selbst in dieser Kombination noch unzählige unbrauchbare Ergebnisse befinden, welche u.a. tierexperimentelle Studien, Untersuchungen zu speziellen Therapieformen aus dem Bereich der Kryotherapie, aber auch teils hochspezifischer Therapieverfahren im medizinischen Bereich befinden, werden exkludierende Suchwörter mit „NOT“ angehängt. Diese unterscheiden sich erneut innerhalb der einzelnen Datenbanken. Für PubMed und Web of Science werden folgende erneut mit „OR“ verknüpfte exkludierende Suchwörter gewählt:

supplement, supplementation, dietary, altitude, hypoxaemia, leukaemia, cancer, veterinary, animal, thalassaemia, asthma, hemochromatosis, diabetes, ischemia, heart attack, pulmonary limitation, bronchial damage, rat, horse, dog, mice

Zusätzlich hierzu werden für Scopus (mit einer Ausnahme) und SPORTDiscus noch folgende exkludierende Suchwörter verwendet:

judo, row, ski, wrestling, injury, injured, hemodialysis, apnea, pace, pacing, heat, myalgia, disorder, basketball, rugby, cryostimulation, sailing, massage, sauna, football, soccer, vibration, heart failure (NICHT verwendet in Scopus)

Die Recherche in Google Scholar muss aufgrund der Limitation von Zeichen im Suchfeld deutlich von der Suche in den vier oben genannten Datenbanken abweichen. Auch ist die Nutzung von klassischen booleschen Operatoren nicht möglich. Um die Bandbreite aller acht hämatologischen Variablen im kleinen Blutbild einigermaßen angemessen mit der Recherche von Google Scholar abdecken zu können, werden mehrere Suchläufe mit unterschiedlichen hämatologischen Suchwörtern durchgeführt. Die Ausdauersport-Suchwörter sowie die exkludierenden Suchwörter blieben bei jedem Durchlauf unverändert. Die Ausdauersport-Suchwörter für die Suche in Google Scholar sind:

trained, endurance, sedentary

Die Suchwörter sind nicht durch den booleschen Operator „OR“ verknüpft. Jedoch ist vor den nachfolgend genannten exkludierenden Suchwörtern jeweils ein „Minus“ („-“) um den exkludierenden Charakter darzustellen:

rat, supplement, dietary, altitude, diabetes, nutrition, asthma, animal, hypoxaemia, ischemia, heart attack, hemodialysis, horse, dog, mice, sauna, cancer, heat, cryostimulation

Diese beiden Bestandteile aus Ausdauersport-Suchwörtern und exkludierenden Suchwörtern sind fester Bestandteil jedes Suchdurchlaufs. Hinzu kommt pro Durchlauf je ein hämatologisches Suchwort. Es werden drei Durchläufe ausgeführt. Die drei hämatologischen Suchwörter sind:

erythrocyte, leukocyte, thrombocyte

Trotz der schwierigen Suchumstände sowie weiterer ablehnender Faktoren wie z.B. mangelnde Ergebnisqualität, wird an der Suche in Google Scholar festgehalten, denn als kostenlose Datenbank ist Google Scholar für Privatpersonen, Athlet:innen und Betreuer:innen im nicht-institutionalisierten Setting sowie allen Personen und Gruppen mit geringfügigen finanziellen Mitteln ein möglicher Zugangsweg zu Veröffentlichungen im jeweiligen Interessenbereich.

2.2 Literaturselektion und Datengruppierung

Der Schritt, welcher sich an die Literatursuche methodisch anfügt ist die Auswahl passender Literaturstellen. Hier gilt es die vorher definierten In- und Exklusionskriterien kontrolliert anzuwenden und so die Anzahl der Studien nach und nach auf die passenden Studien zu konzentrieren.

Alle identifizierten und passenden Literaturstellen werden im Anschluss in verwertbare Daten überführt und entsprechend der Fragestellungen gruppiert.

Das letztendliche Qualitätsassessment stellt ebenfalls vorher festgelegte statistische Testverfahren dar, um alle Arten von Bias aufgrund verschiedener metaanalytischer Eigenheiten, bestmöglich zu kontrollieren und ggf. auszuschließen.

Zur additiven qualitativen Absicherung der Studienqualität ist es möglich das geplante Studiendesign als Protokoll bei PROSPERO zur Verfügung zu stellen. Hier wird von einem Gremium das geplante Design bewertet und anschließend zur Vorbeugung von u.a. doppelter Veröffentlichung in einer Datenbank veröffentlicht. Dies dient dazu im späteren Verlauf bzw. einer späteren Veröffentlichung der Arbeit in einschlägigen wissenschaftlichen Journalen die anfängliche Methodik vergleichend betrachten zu können. Es wird so versucht eine Verzerrung aufgrund von einseitiger Berichterstattung hinsichtlich einer Fragestellung (= reporting bias) zu unterbinden (54). Diese Registrierung – wie die o.g. Teilschritte, ist somit ebenfalls zeitlich vor der Datenextraktion und somit einer möglichen Einflussnahme auf die Ergebnisse vorzunehmen. Diese Studie ist bei PROSPERO unter der Identifikationsnummer CRD42020166181 registriert.

2.2.1 Literaturauswahl

Die letztendlich ausgewählten Studien können sich quantitativ maßgeblich von den anfänglichen Ergebnissen der Literatursuche unterscheiden. Damit werden die Kriterien und die Mechanismen der Literaturauswahl zu einem Schlüsselfaktor, denn die Ergebnisse der Metaanalyse beruhen am Ende auf der Auswahl geeigneter Literatur. Doch auch die anfänglich bei der Literatursuche gefundenen Literaturstellen unterliegen Einflussfaktoren. Der wichtigste Einflussfaktor auf die primär digitale Literatursuche ist der Zeitpunkt. Die für diese Untersuchung durchgeführte Literatursuche erfolgt mit Beginn des siebten Septembers 2018 und wird bis zum 25. Oktober 2018 durchgeführt. Am 30.11.2020 werden die Ergebnisse aktualisiert.

Die Auswahl der Literatur erfolgt in mehreren Schritten. Alle angezeigten Ergebnisse der Datenbankrecherche werden mittels .ris-Formaten oder weiterer Exportformate exportiert und in die Literaturmanagement-Software CITAVI (55) importiert. Beim Importvorgang können so bereits einige Duplikate ermittelt und entfernt werden. Nach dem vollständigen Import erfolgt eine kurze Überprüfung der Titel in der Literaturmanagementsoftware und es werden weitere Duplikate entfernt, welche aufgrund von orthographischen Besonderheiten nicht direkt von der Software als solche erkannt werden.

Diesem ersten Bereinigen der Literaturliste schließt sich eine Überprüfung der Titel und Überschriften aller gefundenen Literaturstellen in der Zitationssoftware an. In diesem Schritt werden Literaturstellen mit gänzlich unpassenden Titeln, aber auch Hinweisen auf Tierversuche, Therapieformen, Diäten und weiterer Exklusionskriterien identifiziert und exkludiert.

Die Literaturstellen, welche nach diesem Schritt noch als potentiell zu inkludierende Literaturstellen übrig sind, werden nun weiter auf Inkludierbarkeit überprüft. Hierfür wird der Abstract bzw. die Zusammenfassung der jeweiligen Untersuchungen gelesen und bewertet. Sind keine Exklusionskriterien vorhanden und sind weiterhin die Inklusionskriterien getroffen wird die Literaturstelle weiter im Auswahlprozess berücksichtigt. Finden sich hingegen exkludierende Eigenschaften, so wird die Studie aus dem Prozess ausgeschlossen. Häufige in diesem Schritt auftretende Exklusionskriterien werden die Offenlegung von Konferenzberichten, qualitativen Studien, narrativen Reviews oder Fallberichten sein. Auch sind erste methodische Exklusionskriterien anzuwenden, da bereits im Abstract vielfach lesbar sein wird, dass keine Kontrollgruppe vorhanden ist oder aber die Gruppengrößen zu klein sind.

Den Abschluss dieses Untersuchungsschritts bildet ein Durchforsten der Literaturverzeichnisse von vielversprechenden bis dato noch nicht exkludierten Literaturstellen. Scheint eine Literaturstelle anhand des Titels im Literaturverzeichnis passend, so wird manuell nach diesem gesucht und er durchläuft den identischen Auswahlprozess wie die Datenbankstudien.

Zusätzlich werden zu diesem Zeitpunkt Lehrbücher aus Sportwissenschaft und Medizin, sowie spezielle Monographien aus Privatbeständen in den Auswahlprozess eingeführt und mit dem Literaturauswahlverfahren auf Inkludierbarkeit überprüft.

Den nächsten Schritt im Literaturauswahlverfahren bildete die Suche nach den Volltexten der gefundenen und bis dato nicht exkludierten Literaturstellen. Das Vorgehen für die einzelnen Studien ist sehr individuell, da je nach Herausgeber, Verlag und Alter der Studie verschiedene Verfügbarkeitsoptionen indiziert sind. Einen ersten Versuch stellt die integrierte Volltextsuche der Zitationssoftware dar. Alle so aggregierten Volltexte müssen manuell überprüft werden, da viele Zuordnungen der Software zu den Literaturstellen fehlerhaft sind. Die Mehrzahl der potentiell inkludierbaren Literaturstellen werden ebenfalls manuell im Bibliotheksverbund der LMU-München inkl. der Bayrischen Staatsbibliothek gesucht und angefordert. Teilweise sind so online lizenzierte Literaturstellen dauerhaft einsehbar. Nicht zugängliche Studien werden mit lokalen Zugängen aus der Bibliothek der TU München sowie der Fernleihbestellung der Bibliothek der Universität der Bundeswehr München versucht zugänglich zu machen. Die Beschaffung aller potentiellen Literaturstellen benötigte aufgrund von Wartezeiten und oder Problemen bei der Lizenzierung circa sechs Monate. Alle so beschafften Volltexte können im nächsten Schritt weiter überprüft werden.

Alle verfügbaren Volltexte werden überwiegend elektronisch oder als Hartkopie gespeichert, sodass ein langfristiger Zugang gesichert ist. Bei den Volltexten in großen

Monographien oder Sammelbänden insbesondere solche, welche über die Fernleihe der verschiedenen Bibliotheken beschafft werden konnten, ist teilweise eine Kopie der Texte nicht möglich. Die Gründe hierfür sind beispielsweise die Zuordnung der Bände in den Bereich der antiken Literatur oder die Beschaffung aus anderen Teilen der Welt und somit die unmögliche Entfernung aus dem lokalen Bestand bzw. des gesonderten Lesebereichs der Bibliothek. All diese Volltexte werden direkt vor Ort gelesen, geprüft und falls notwendig exkludiert. Sollte sich jedoch ein Exemplar als passgenau und inkludierbar herausstellen, wird versucht mit der Kamera des Smartphones der Volltext in bildlicher Form festzuhalten. Sollte dies vor Ort oder aufgrund der Urheberrechte nicht gestattet sein, werden die notwendigen Daten und Details schriftlich festgehalten, sodass eine spätere Datenextraktion aus dieser Literaturstelle möglich ist.

Alle online lizenzierten, sowie die in Hartkopie vorliegenden Volltexte werden identisch zu den o.g. Volltexten in ihrer Gänze gelesen und kritisch überprüft. Methodische, inhaltliche oder sonstige Mängel führen zur Exklusion der Literaturstelle aus dem Auswahlprozess. Während der Begutachtung der Volltexte werden ebenfalls versteckte Duplikate oder mehrfach publizierte Studienergebnisse aufgedeckt und aus dem Literaturselektionsprozess entfernt.

2.2.2 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgt im Anschluss an die Begutachtung der Volltexte. Alle bis dato inkludierbaren Studien und Literaturstellen werden auf passende Werte im entsprechenden Volltext durchsucht. Hierbei werden sehr vereinzelt nochmals doppelt publizierte Werte entdeckt, welche nachträglich aussortiert werden. Auch sind teils nicht verwertbare Daten in den Studien publiziert, sodass auch bereits inkludierte Studien aus der Literaturliste gelöscht werden müssen. Nicht verwertbar sind beispielsweise rein grafische Darstellungen ohne die exakte schriftliche Angabe der Datenpunkte andernorts im Dokument. Datenmaterial aus Tabellen, Anhängen oder Fließtext hingegen kann extrahiert werden. Die Extraktion erfolgt in eine a priori angefertigte Excel-Tabelle mit der Übernahme nahezu aller Informationen – auch später als irrelevant erscheinender Information, wie zusätzlicher hämatologischer Variablen, Beschreibungen der Gruppen oder anthropometrischer Daten der Teilnehmer:innen (s.u.). In dieser Excel-Tabelle bildet jede Zeile eine Studien-ID, welche die Zuordnung zur ursprünglichen Studie eineindeutig sicherstellt. Jede Spalte bildet einen zu extrahierenden Wert in Form der Mittelwerte (= MW od.engl. mean difference = MD) der Gruppe. Standardabweichungen (= SD) der erhobenen Mittelwerte bilden eine extra Spalte rechts vom erhobenen Mittelwert. Jede Studien-ID, also jede Zeile enthält somit die vergleichbaren Daten aus Kontrollgruppe und Ausdauersportgruppe in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen. Die gesamte Studien-ID setzt sich aus den ersten vier Buchstaben des Erstautors, sowie dem Studienjahr zusammen. Hat ein Erstautor in einem Jahr mehrere inkludierte Studien veröffentlicht, ist die Studien-ID um einen Punkt („.“) sowie einer fortlaufenden arabischen Ziffer beginnend bei „1“ ergänzt. Sollten in einer Studie mehr als eine inkludierte Ausdauersportgruppe bzw. mehr als eine

Kontrollgruppe vorhanden sein, wird die gesamte Studien-ID mit einem kontinuierlichen, bei „a“ beginnendem kleinen lateinischen Buchstaben ergänzt. Eine exemplarische grafische Darstellung einer Muster-Literaturstelle kann in Abbildung 1 gefunden werden.

MusterAUTOR. MusterTITEL. MusterZEITSCHRIFT. MusterJAHR1900;MusterAUSGABE.

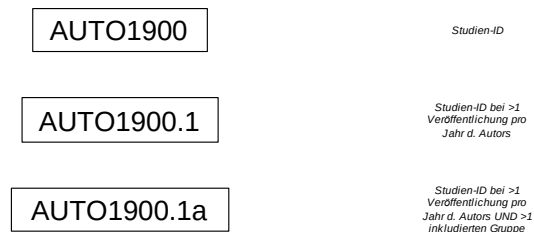


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung der Generierung einer Studien-ID (=blau und grün) anhand einer fiktiven Muster-Literaturstelle (= oben im Bild), sowie den Besonderheiten bei mehr als einer Veröffentlichung des Autors pro Jahr (= violett) und mehr als einer inkludierbaren Gruppe (= rot).

Für den Fall von ungeraden multiplen Gruppenanzahlen wie z.B. zwei Ausdauersportgruppen und drei Kontrollgruppen sind besondere Vorgehensweisen einzuhalten. Gibt es seitens des Autors eine fixe Gruppenpaarung so wird diese zwingend beibehalten. Im Fall einer indefiniten Gruppensortierung wird den „puren“ Ausdauersportarten Laufen, Radfahren und Schwimmen der Vorzug vor Multisport-Athlet:innen (z.B. Triathlet:innen) oder nicht näher definierten Ausdauerathlet:innen gegeben. Die Kontrollgruppen werden zufällig zugeordnet. Überzählige Einzelgruppen, welchen keine studieninterne Gegenpaarung einer Ausdauer- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden können erhalten keinen Einzug in die Datentabelle und werden bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Der Grund hierfür ist, dass keine Gruppe doppelten Einzug in die Datenextraktion erhält.

Die in dieser Untersuchung verwendeten extrahierten Parameter, welche in der Excel-Tabelle als Spalten (je gekennzeichneten Parameter eine MW-Spalte und eine SD-Spalte) geführt werden sind nachfolgend in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Verwendete extrahierte Parameter aus den Volltexten mit kurzen Anmerkungen zur Generierung und dem Generierungszeitpunkt der Einzelwerte

Zu extrahierender Parameter	Anmerkungen
Studien-ID	-
Subgruppe	anfänglich nur Sportart (RUN, CYC, SWIM od. ALL) im späteren Verlauf vervollständigend generiert
Gruppenteilnehmer:innen	-
Alter der Gruppe	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Resultierende Altersgruppe	Erst im späteren Verlauf generiert
Geschlecht	zu Beginn männlich, weiblich und mixed (= undefiniertes Geschlecht oder gemischte Gruppe), später mixed aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit exkludiert
Maximale Sauerstoffaufnahme ($=VO_{2max}$)	zu Beginn absolut oder relativ; später Umrechnung für alle Studien-IDs anhand des Gewichts der Gruppe in rel. VO_{2max}
Hämatokrit	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Hämoglobin	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
RBC	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
MCH	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD

Fortsetzung Tabelle 2:

MCV	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
MCHC	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Plt	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
WBC	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD

Weiterhin werden hämatologische aber auch weitere unspezifische Parameter erhoben, welche nicht in diese Untersuchung einbezogen werden. In der endgültigen Literaturliste der Ergebnisse werden diese Parameter ebenso wenig berücksichtigt wie bei einer metaanalytischen Berechnung. Die Gründe für die Erhebung dieser Daten sind die additiven Informationen zur Bewertung ggf. auffälliger Ergebnisse und die Anmerkungen hierzu aus den bis dato studierten Volltexten (z.B. erhöhtes Plasmavolumen bei Ausdauersportler:innen etc.). Aber auch weiterführende Informationen zur Trainingshäufigkeit oder zu Trainingsumfängen sind in diesen zusätzlichen Parametern aufgelistet. Alle zusätzlich erhobenen Parameter können in Tabelle 3 eingesehen werden.

Tabelle 3: Zusätzlich extrahierte Parameter, welche nicht mit in die metaanalytische Berechnung einfließen, jedoch additive Informationen zur Einordnung der Ergebnisse oder aber für die Erstellung der Subgruppen beinhalten können.

Zu extrahierender Parameter	Anmerkungen
Lymphozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Monozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Granulozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Retikulozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
CD3-T-Lymphozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
CD4-T-Lymphozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD

Fortsetzung Tabelle 3:

NKH1+-Lymphozytenzahl	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
T8+-Lymphozyten	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Serumferritinwert	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Serumeisenwert	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Serum-Transferrinwert	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Haptoglobinwert	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
2,3-DPG-Wert	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Fibrinogenwert	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Plasmavolumen	zu Beginn absolut oder relativ; später Umrechnung für alle Studien-IDs anhand des Gewichts der Gruppe in relatives Plasmavolumen; Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Blutvolumen	zu Beginn absolut oder relativ; später Umrechnung für alle Studien-IDs anhand des Gewichts der Gruppe in relatives Blutvolumen; Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Trainingszeit in Stunden oder Kilometer pro Woche, pro Tag oder pro Monat	Je eine Spalte für MW und eine Spalte für SD
Weiterführende, spezifische Informationen oder Besonderheiten	-
Falls vorhanden eine spezifische Gruppenbeschreibung durch den Autor	-

Die extrahierten Werte werden zu Beginn mit der in der Studie genutzten Einheit in die Tabelle übertragen. In einem zweiten Schritt werden die größtenteils unterschiedlichen Einheiten der in Tabelle 2 angegebenen erhobenen Parameter, manuell in identische Einheiten umgerechnet. Die verwendeten Einheiten sind in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4: Einheiten der hämatologischen Parameter, welche in der Studie genutzt werden inkl. der Abkürzungen basierend auf den englischen Parameternamen (siehe auch Abkürzungsverzeichnis)

Hämatologischer Parameter	Abkürzung	Einheit
Hämoglobin	Hb	g/dl
Hämatokrit	Hct	%
Erythrozytenzahl	RBC	$10^6/\mu\text{l}$
Mittleres korpuskulares / zelluläres Hämoglobin	MCH	pg
Mittleres korpuskulares / zelluläres Volumen	MCV	fl
Mittlere korpuskuläre / zelluläre Hämoglobinkonzentration	MCHC	g/dl
Thrombozytenzahl	Plt	$10^3/\mu\text{l}$
Leukozytenzahl	WBC	$10^9/\text{l}$

2.2.3 Subgruppen

Wie in Kapitel 1.2 bereits kurz angesprochen ist eine Betrachtung gewisser hämatologischer Parameter auch über die Grenzen des biologischen Geschlechts hinweg nicht sonderlich praxisnah, da sich in der täglich Praxis die Referenzwerte für Frauen und Männern unterscheiden (153). Aus diesem Grund werden für die beiden Gruppen – Ausdauersportler:innen (engl. endurance trained = END) und Kontrollpersonen (= CON) nochmals geschlechtsspezifische Subgruppen gebildet. Dies stellt nicht nur sicher, dass eine Spezifität der Werte hinsichtlich Ausdauersportler:innen oder nicht ausdauertrainierten Personen bzw. den Geschlechtern gegeben ist, sondern reduziert gleichzeitig die statistische Heterogenität (48) da die miteinander zu vergleichenden Gruppen sich in Bezug auf die potentielle Moderatorvariable „Geschlecht“ mehr angleichen. Ebenso von weiterführendem Interesse ist ob die Leistungsfähigkeit der Ausdauersportgruppe einen Einfluss auf die Mittelwertunterschiede der hämatologischen Parameter haben. Die hierzu gestellten Forschungshypothesen sind in 1.2.1 zu finden.

Zur besseren Übersicht ist in Abbildung 2 eine grafische Aufarbeitung der geplanten Subgruppenaufteilung für die Gruppe der Ausdauersportler:innen dargestellt. Für die Kontrollpersonen erfolgt lediglich die Aufteilung in die beiden biologischen Geschlechter. Bei den in Abbildung 2 dargestellten Ausdauersportler:innen ist eine sportartübergreifende Darstellung gewählt. Um eine präzise Darstellung der Gruppen und Subgruppen gewährleisten zu können werden kurze Labels eingeführt. Diese Labels bezeichnen alle Ausdauersportler:innen mit „END“ und alle Kontrollpersonen mit „CON“. Subgruppen werden, Bezug nehmend auf das Geschlecht mit „FEM“ für engl. „female“ oder „MAL“ für engl. „male“ betitelt. Die Subgruppenlabels werden mit einem „-“, vom Gruppenlabel getrennt, sodass die in Abbildung 2 entstehenden Subgruppenbezeichnungen zu Stande kommen.

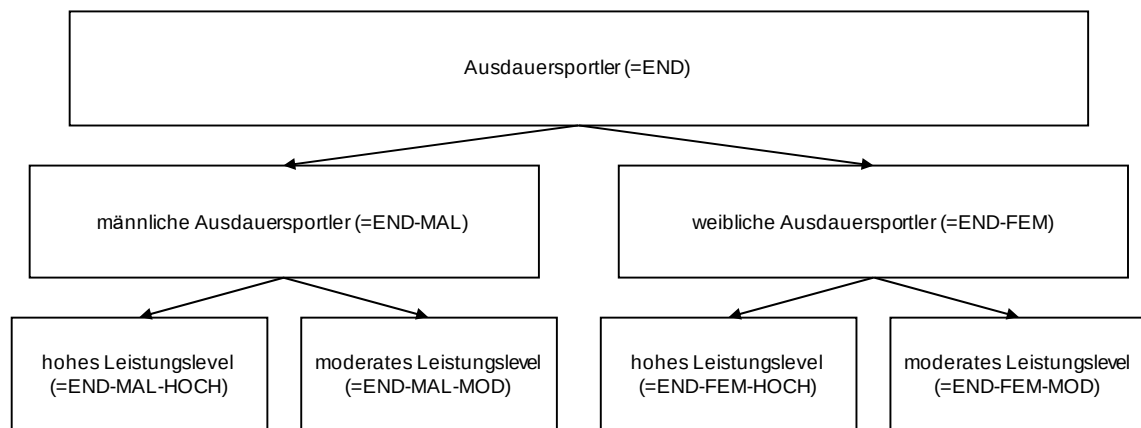


Abbildung 2: Subgruppenaufteilung der Ausdauersportgruppe (hier sportartübergreifend dargestellt) bezüglich Geschlecht und Leistungsfähigkeit. Die Ausdauersportler:innen sind mit dem entsprechenden Gruppenlabel (=END) dargestellt. Für die Subgruppe der weiblichen Ausdauersportlerinnen wurde noch das Subgruppenlabel „FEM“ angehängt, sowie in einem weiteren Subgruppenlabel der Leistungsstatus mit „MOD“ bzw. „HOCH“ gekennzeichnet. Für die männlichen Ausdauersportler erfolgt dies simultan.

Die Aufteilung in Subgruppen anhand der Leistungsfähigkeit erfolgt nicht willkürlich sondern auf Basis der objektivierbaren aeroben Leistungsfähigkeit gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme ($= \text{VO}_{2\text{max}}$). Die Werte zur Grenzziehung hierfür sind angelehnt an in der Literatur (56) vorgegebene altersadaptierte Referenzwerte auf Perzentilenniveau. In Tabelle 5 können die Grenzwerte zur Subgruppenzuteilung für die entsprechenden Leistungslevel eingesehen werden.

Tabelle 5: Angelehnte Referenzwerte aus der Literatur (56) für die altersentsprechenden Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme der beiden Geschlechter in [ml/min/kg] sowohl für eine moderate Leistungsfähigkeit (= MOD) als auch für eine hohe Leistungsfähigkeit (= HOCH)

	Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]		
	Alter [Jahren]	moderate Leistungsfähigkeit [MOD]	hohe Leistungsfähigkeit [HOCH]
männlich	21-30	>45-50	>50
	31-40	>43-47	>47
	41-50	>39-44	>44
	51-60	>34-39	>39
	>60	>29-34	>34
weiblich	21-30	>38-41	>41
	31-40	>35-39	>39
	41-50	>32-36	>36
	51-60	>29-32	>32
	>60	>25-28	>28

Die Grenze zwischen einer normalen und einer moderaten (= MOD) Leistungsfähigkeit wird bei der 75. Perzentile der in der Literatur (56) angegebenen Referenzwerte gezogen. Die Grenze zur hohen Leistungsfähigkeit liegt bei der 90. Perzentile. Für diese Untersuchung bedeutet dies, dass Studiengruppen mit einem aeroben Leistungsvermögen angegeben via VO_{2max} -Mittelwert zwischen der 75. und 90. Perzentile als moderat leistungsfähig eingestuft werden. Jede Studiengruppe mit einer angegebene VO_{2max} über der 90. Perzentile wird als hoch leistungsfähig eingestuft.

Für all die Studien und zugehörigen Studien-IDs, für welche keine exakten VO_{2max} -Mittelwerte (und SD) eruierbar sind, erfolgte die Einteilung anhand qualitativer Kriterien. Diese sind u.a. die ggf. angegebene Trainingszeit, die Trainingsumfänge, die Kaderzugehörigkeit, Olympiateilnahme, die Bestzeiten auf unterschiedlichen Wettbewerbsdistanzen oder sonstige Beschreibungen der Leistungsfähigkeit. Werden diese als hoch eingeschätzt, bzw. sind durch Kaderzugehörigkeit, Olympiateilnahme und z.B. Bestzeiten auch halbwegs objektivierbar in der Vergleichsgruppe im hohen Leistungsspektrum angesiedelt, wird die Subgruppenzuteilung dementsprechend vergeben. Alle nicht näher spezifizierten oder objektiv moderaten Leistungsbeschreibungen werden als moderat (= MOD) angenommen. Der Grund hierfür ist, dass angenommen wird, dass eine herausragende Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer:innen zusätzlich ein Prädikat wäre, welches der Studienautor sicherlich vermerken bzw. betonen würde.

Die in dieser Studie inkludierten Sportarten und die Zuteilung einer Studienpopulation zu einer Sportart erfolgt im Zuge der Datenextraktion. Im Volltext werden Informationen

bezüglich der hauptsächlich ausgeübten Sportart ausgewertet und die Studiengruppe einer Sportart als Subgruppe zugeordnet. Da die Sportart keine Subgruppe ist, welche letztendlich Auswirkung auf die Kalkulation der Metaanalyse hat, dient die Erhebung der Sportart einem rein deskriptiven und informativen Zweck über die Zusammensetzung der Studienpopulation. Zur eindeutigen Darstellung einer Gruppe erfolgt die Vergabe eines Labels. Alle Subgruppen mit Laufsport als Hauptsportart erhalten die Subgruppenbezeichnung „RUN“, alle Radsportler:innen „CYC“, alle Schwimmsportler:innen „SWIM“. Ausdauertrainierte Athlet:innen mit Multi-Sport-Aktivitäten wie Triathlon erhalten ebenso wie weitere Ausdauersportarten die Bezeichnung „ALL“. Unter „ALL“ werden somit alle Athlet:innen verschiedener ausdauerbetonter Disziplinen zusammengefasst, welche nicht in die Kategorien der „puren“ Ausdauersportarten Laufen, Schwimmen oder Radfahren passen.

Über den Mittelwert des Alters der Studiengruppe bzw. Studien-ID werden, angelehnt an einschlägige Literatur (57-59) Altersgruppen auf Basis der Altersabschnitte gebildet. Diese dienen ebenso wie die Erhebung der Sportart lediglich einem deskriptiven und informativen Zweck. In Tabelle 6 können die Altersgruppen und die zugrundeliegenden Altersspannen in Jahren begutachtet werden.

Tabelle 6: Altersgruppen angelehnt an die in der Literatur (57-59) angegebenen Altersspannen in Jahren

Alterspanne [Jahre]	Altersgruppe
13 - 18	Adoleszenz
19 - 35	frühes Erwachsenenalter
36 - 65	mittleres Erwachsenenalter
66 - 80	höheres Erwachsenenalter

2.3 Qualitätsassessment

Nach dem Prozess der Datenextraktion aus den Volltexten, werden diverse Qualitätstests angeschlossen um verschiedenen metanalytischen Problemen aufgrund von Verzerrungen zu begegnen. Diese Verzerrungen sind u.a. publication bias, selection-bias aber auch andere Arten konkreter und unspezifischer Formen statistischer Verzerrungen (48). Da die meisten Tests mehrere Formen der Verzerrung darstellen können, diese Verzerrungen jedoch auch nicht abschließend definiert bzw. multifaktoriell sind, wird auf die in der Literatur (60, 61) verwendete übergreifende Bezeichnung zurückgegriffen: small-study effects.

Alle Tests und angewendeten Methoden werden mit der freien Programmiersprache R (62), der freien Software R-Studio (63) und den frei verfügbaren Metanalyse-Paketen für R „metafor“ (64), „meta“ (65) und „metasens“ (66) kalkuliert. Auch Grafiken und Plots werden u.a. mit R und den genannten Quellen berechnet und kreiert.

2.3.1 Funnel Plot

Am Anfang der Testung auf small-study effects steht der Funnel Plot. Als rein visuelle Symmetrie-Testung gibt er einen schnellen Überblick über potentielle grobe small-study effects (größtenteils auf Basis von publication bias aber auch anderen Formen der Verzerrung) (48, 60). Falls in den kalkulierten Funnel Plots für die beiden Gruppen, jedoch auch für die Subgruppen bereits eine klare Tendenz zur Symmetrie erkennbar ist, wird für dieses Testverfahren angenommen, dass ggf. vorhandene small-study effects nicht zu sehr ins Gewicht fallen und das Gesamtergebnis der nachfolgenden Metaanalyse somit nicht massiv davon beeinträchtigt wird (67).

2.3.2 Funnel-Plot-Tests

Da dieses unter 2.3.1 beschriebene Vorgehen jedoch sehr subjektiv und z.T. fehleranfällig (68) ist, wird zur Bestätigung bzw. zur Verwerfung eine Kombination zweier sog. Funnel-Plot-Tests durchgeführt (60). Die beiden Testverfahren sind der Lineare Regressionstest von Egger - auch Egger's Test genannt (50, 60), sowie der Test von Thomson und Sharp (50).

Der Egger's Test ist ein Testverfahren auf Basis der linearen Regression der Funnel Plot Asymmetrie (50) um Verzerrungen und small-study effects auch numerisch und somit objektiver aufdecken zu können (60). Sobald der Egger's Test das gewählte Signifikanzniveau von $p > 0,1$ (60) überschreitet wird angenommen, dass die getesteten hämatologischen Parameter frei von small-study effects sind weil die Nullhypothese (welche besagt, dass es keine small-study effects gibt) angenommen werden muss. Das Verwerfen der Nullhypothese bei einem Unterschreiten des Signifikanzniveaus hingegen würde numerisch bestätigen, dass die zugrundeliegenden Daten von Verzerrungen diverser Ursachen betroffen sind. Der Egger's Test wird mit der Funktion „metabias“ und der Methode „linreg“ in R (62) berechnet.

Eine Variante des Egger's Test ist der Test von Thomson und Sharp. Der Test von Thomson und Sharp nutzt rechnerisch den Schätzer der Methoden-Momente (= methods of moments) und hat so überdies die Möglichkeit auch die Varianz zwischen den Studien zu erfassen (50). Die Ergebnisse weiten die mögliche Detektion von versteckten small-study effects und stellen gleichzeitig eine Überprüfung der Ergebnisse des Egger's Test dar um die zugrundeliegenden Funnel-Plots ganzheitlich korrekt bewerten zu können. Der Test von Thomson und Sharp wird mit der Funktion „metabias“ und der Methode „mm“ in R (62) kalkuliert.

Wichtig bei der späteren Beurteilung der Ergebnisse der Signifikanztests (insb. des Egger's Tests) ist, dass ein signifikantes Ergebnis – welches die Nullhypothese verwirft, also quasi bestätigt, dass die Daten von small-study effects betroffen sind, jedoch nicht klar macht auf welche Form von Verzerrungen (Publikations-Bias, Selektions-Bias...) dies zurückzuführen ist (60). Ein nicht signifikantes Testergebnis kann neben dem Auftreten von small-study effects auch andere Ursachen wie eine zu geringe Studienanzahl oder weitere Ursachen haben. Es bestätigt nicht die Abwesenheit von small-study effects ohne vorher die Rahmenbedingungen in die Interpretation mit einbezogen zu haben.

Eine weitere Schwachstelle der beiden Testverfahren ist, dass die statistischen Verzerrungen zwar detektiert werden, jedoch keine Anpassung der zugrundeliegenden Effektschätzer erfolgt (50, 60). Diesem Problem kann man das in 2.3.5 aufgezeigte Verfahren zur Adjustierung gegenüberstellen (60).

2.3.3 Radial-Plot

Als visuelle Hilfestellung zur Beurteilung möglicher small-study effects im Datenmaterial dient zusätzlich der Radial-Plot (50). Weiterhin soll hiermit eine Bestätigung der numerischen Ergebnisse der Signifikanztests erfolgen. Als Modifikation des klassischen Radial-Plots, welcher letztlich die Grundlage des Egger's Test ist (50) und zur Darstellung des Einflusses einer später erfolgende Adjustierung der Schätzer werden zwei Linien pro Grafik angezeigt. Die klassischerweise gestrichelte Linie des Radial-Plots durch den Ursprung (= dashed line through the origin) ist die ursprüngliche Darstellung im Radial-Plot (50). Die Anordnung der Datenpunkte sollte bei nicht von small-study effects affizierten Daten zufällig um diese Linie erfolgen. Die Modifikation ist nun eine weitere diesmal rote durchgezogene Linie, welche die Ergebnisse einer Adjustierung mittels linearer Regression entsprechend den Ergebnissen des Egger's Test darstellt (50). Weichen die beiden Linien deutlich voneinander ab, ist dies ein klares Indiz für das Vorhandensein von small-study effects (50).

2.3.4 Auswahl des metaanalytischen Modells

Für die vorliegende Untersuchung wird das Random-Effects-Modell mit Kalkulationsbasis der Mittelwertdifferenzen, Standardabweichungen und Gruppengrößen mit der Methode der inversen Varianz gewählt. Die Gründe hierfür sind,

dass die zugrundeliegenden zu vergleichenden Daten zwar auf identischen Skalen berichtet sind, die Studien sich jedoch im inhaltlichen und methodischen Aufbau deutlich voneinander unterscheiden, wodurch demnach auch unterschiedliche Populationseffekte gemessen werden (48, 50). In dem nicht verwendeten alternativen Fixed-Effects-Modell wird davon ausgegangen, dass es sich um eine homogene Studienpopulation handelt (48, 50). Dies ist jedoch bei dieser Untersuchung nicht der Fall, da versucht wird einen generellen Überblick über die Unterschiede von Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen zu geben. Die Gruppe der Ausdauersportler:innen setzt sich (wie in Abbildung 6 noch gezeigt wird) aus Athlet:innen verschiedener ausdauerbetonter Sportarten, verschiedenen Leistungsstandes, in verschiedenen Altersgruppen und letztendlich auch verschiedener ethnischer Herkunft zusammen. Ebenso heterogen sind die Kontrollpersonen. Dieser umfassende Vergleich verschiedener Individuen macht die Gesamtpopulation massiv heterogen, was das Fixed-Effects-Modell ausschließt, da auch nicht alle Moderatorvariablen als Subgruppen suffizient analysiert werden können (48, 50). Mit dem gewählten Random-Effects-Modell sind die Studiengewichte ausgeglichener als im Fixed-Effects-Modell (48).

2.3.5 Regressions-basierte Adjustierung

Die kalkulierte Metaanalyse wird in einem zweiten Schritt mit der „limitmeta“-Funktion im Paket „metasens“ (66) zu einer sog. „limit meta-analysis“ (69) angepasst. Die „limit meta-analysis“ ist eine, mit für small-study effects adjustierten Effekten (= treatment effects) modifizierte Form des Random-Effects-Modells der Metaanalyse (69). In dieser Untersuchung wird von der „limit meta-analysis“ als ‚adjustierte Metaanalyse‘ gesprochen. Die regressions-basierten adjustierten Behandlungseffekte (= regression-based adjusted treatment effects) werden als ‚adjustierte Behandlungseffekte‘ bezeichnet. Da für die Adjustierung der Metaanalyse in der „limitmeta“-Funktion drei vorbeschriebene Methoden zur Verfügung stehen, orientiert sich diese Untersuchung an den Empfehlungen der Literatur und verwendet ausschließlich die Methode „beta0“ (66), welche der Methode des „expected limit estimate“ (69) entspricht.

Die adjustierte Metaanalyse wird für alle hämatologischen Parameter berechnet, welche in den vorangehenden Signifikanztests aus den Kap. 2.3.2 und 2.3.3 eine Präsenz von small-study effects vermuten lässt, bzw. uneindeutige Ergebnisse gezeigt hat. Alle Parameter ohne offengelegte Anzeichen für small-study effects werden nicht mittels einer adjustierten Metaanalyse neu berechnet, sondern ihre Ergebnisse fließen direkt in die zusammenfassende Ergebnisdarstellung ein.

2.3.6 Heterogenitätsschätzer

Die praxisnahe und statistisch solide Schätzung der Heterogenität ist ein viel diskutiertes Thema in der statistischen, medizinischen und biostatistischen Literatur (53, 60, 69-75). Es existieren eine Vielzahl von Heterogenitätsschätzern mit verschiedenen Anwendungsgebieten. In dieser Untersuchung sollen die beiden Heterogenitätsschätzer I^2 und G^2 Anwendung finden. Hierbei wird I^2 für die unadjustierte Metaanalyse (71-75)

und G^2 für die adjustierte Metaanalyse (69) herangezogen. Weitere Heterogenitätsschätzer wie Q oder τ^2 ($= \tau^2$) werden nicht verwendet, da die Hinweise in der Literatur auf die Fehleranfälligkeit bzw. die komplexe Interpretation keine soliden Aussagen zulassen (70, 71, 73).

I^2 beschreibt die Heterogenität zwischen den Studien und ist in Prozent zwischen null und 100% angegeben. Je größer die Heterogenität desto größer wird I^2 . Da eine freie Interpretation jedoch schwierig ist, gibt es auch für I^2 in der Literatur berichtete Referenzwerte, an welchen sich diese Untersuchung orientiert.

Da die Interpretation anhand „harter“ Wertegrenzen, nahezu einstimmig von der einschlägigen Literatur als nicht praxisnah angesehen wird (71, 74-76), sind Interpretationsbereiche wie in Tabelle 7 (übernommen aus: (53, 71, 75)) das Mittel der Wahl zur Interpretation von I^2 .

Tabelle 7: Interpretation von I^2 auf Basis der in der Literatur (53, 71, 75) angegebenen Prozentbereiche

Prozentspanne von I^2	Interpretation
0% – 40%	möglicherweise unbedeutende Heterogenität
30% – 60%	kann moderate Heterogenität repräsentieren
50% – 90%	kann erhebliche Heterogenität repräsentieren
75% – 100%	beträchtliche Heterogenität

Doch es gibt ebenso Einschränkungen bei der Interpretation von I^2 (71, 75, 76). Diese sind insbesondere bei steigender Studienanzahl anzumerken. Der Grund liegt in einem steigenden Prozentwert von I^2 bei steigender Studienzahl und somit einem fälschlicherweise zu hoch angegebenen Maß an Heterogenität. Damit sinkt die Relevanz des Heterogenitätsschätzers I^2 wenn die Studienanzahl hoch ist (75).

Der Heterogenitätsschätzer G^2 ist ein Marker für den Anteil unerklärter Varianz nach Adjustierung für small-study effects (69). Auch G^2 wird in Prozent angegeben und ist somit ein anschauliches Maß für die Heterogenität von adjustierten Metaanalysen.

2.4 Festlegung von Referenzbereichen

Die Vorgehensweise zur Bestimmung von Referenzwerten im Arbeitsumfeld der Labormedizin umfasst theoretisch mehrere Möglichkeiten (154). Es sind sowohl eigene Erhebungen zur formalen Bestimmung von Referenzbereichen möglich, aber auch die Festlungen von Referenzwerten aus alternativen Quellen ist ein akzeptiertes Verfahren (154). Ein exaktes und verlässliches Vorgehen ist - unabhängig von der Methode, für die generelle Festlegung von Referenzbereichen unabdingbar, da anhand dieser Referenzwerte eine klinische Einordnung der individuellen Laborwerte vorgenommen wird. Es ist wichtig zu betonen, dass eine Interpretation der Referenzwerte stets in Zusammenschau aller anamnestischer, klinischer und labormedizinischer Informationen erfolgen sollte. Eine Einteilung in „pathologisch veränderte Werte“ oder „gesund“ ist nicht ohne Weiteres nur anhand eines Vergleichs der erhobenen Messwerte zu den bestehenden Referenzbereichen möglich, sondern sollte stets sorgfältig und ggf. interdisziplinär zwischen Klinikern und dem zuständigen Labor abgestimmt werden.

Die in der einschlägigen Literatur (154) beschriebene Vorgehensweise Referenzbereiche nicht mittels eigener Erhebungen, sondern aus anderen Quellen zu beziehen, wird hinsichtlich der evidenzbasierten bzw. methodischen Überlegenheit von Metaanalysen hinterfragt.

Vorhandene, an die besonderen Adaptionen durch Ausdauersport angepasste Referenzbereiche in der vorhandenen Literatur (153) sind ebenfalls a priori dargestellt, um diese nachfolgend mit metaanalytischen Ergebnissen vergleichen zu können.

2.4.1 Etablierte Vorschläge zur Bestimmung von Referenzwerten aus publizierten Quellen

Für die Bestimmung von Referenzbereichen aus vorhandenen Publikationen werden in der Literatur (154) Vorschläge gemacht, welche zwar den praktischen Nutzen aber auch die Grenzen dieses Vorgehens betonen.

Leider findet hier lediglich die Verwendung passgenauer Referenzwerte für die eigenen Zwecke eine nähere Betrachtung. Es wird also ausführlich diskutiert, dass sowohl populationsspezifisch, analytisch aber auch methodisch ein Mindestmaß an Vergleichbarkeit für eine Übernahme vorhandener Referenzwerte aus „peer-reviewed publications“ (154) vorhanden sein muss.

Die Möglichkeit eines metaanalytischen Vorgehens zur Verifizierung oder Spezifizierung aus einer Vielzahl von Publikationen wird nicht angesprochen. Die Vorteile hierbei sind jedoch weithin als die Vorteile der Metaanalyse (48) aus der evidenzbasierten Medizin bekannt. Es wird angenommen, dass die statistische Komplexität sowie der methodische Aufwand zur Beschaffung und anschließenden Berechnung neuer metaanalytischer Referenzbereiche bis dato Grund dafür war dies nicht durchzuführen.

Die Rahmenbedingungen wie sie für die Erhebung eigener Daten zur Referenzwertkalkulation in der Literatur (154) genannt werden, gestalten sich recht

passgenau zu den Vorgaben für die In- und Exklusion mittels PICO-Modell (51-53). Die Kalkulation metaanalytischer Referenzbereiche umfasst dennoch einige insb. statistisch-methodische Besonderheiten, welche nachfolgend exemplarisch dargestellt und ausführlich erläutert werden.

2.4.2 Vorgehen zur Berechnung der Referenzbereiche mittels Metaanalyse

Die metaanalytische Berechnung von Referenzbereichen ist ein bis dato nicht verwendetes Vorgehen insb. nicht im labormedizinischen Alltag. Die Ergebnisse sind jedoch qualitativ enorm hochwertig und robust v.a. mit Blick auf die z.T. labilen Populationsparameter welche mancher Einzelstudie hinterlegt sind.

Exemplarisch wird das generelle Vorgehen an den erhobenen Daten für einen metaanalytischen Vergleich von Kontrollpersonen und Ausdauersportler:innen durchlaufen.

Die hier darzustellenden Referenzwerte werden für alle hämatologischen Parameter der Kontrollpersonen und Ausdauersportler:innen getrennt berechnet. Da kein standardisierter Weg für die Berechnung der Referenzbereiche inklusive der Angabe der Standardabweichungen (= SD) besteht, wird der hier verwendete Weg detailliert vorgestellt. Die angegebenen Referenzwerte setzen sich aus den metaanalytisch ermittelten Mittelwerten (= MW / mean) der entsprechenden hämatologischen Variable, sowie den metaanalytisch ermittelten Mittelwerten der dazugehörigen Standardabweichungen (= meanSD) zusammen. Die zugrundeliegenden Daten werden als normalverteilt angenommen. Die neuen Referenzwerte sollen, wie auch die Ergebnisse der Metaanalyse, auf der Basis des Random-Effects-Modells beruhen. Die in der Labormedizin übliche Angabe von zwei Standardabweichungen zur Darstellung der biologischen Variabilität wird ebenfalls umgesetzt.

Die metaanalytisch ermittelten Mittelwerte (= TE.random) der hämatologischen Parameter werden mit der Funktion „metamean“ berechnet und sind ebenfalls auf Basis des Random-Effects-Modells mit der Methode der inversen Varianz kalkuliert. Ausgegeben werden die Daten von R (62) als untransformierte Mittelwerte und werden auch als solche präsentiert.

Die Standardabweichung der Referenzbereiche (= SD_{Ref}) wird in einem mehrteiligen Verfahren ermittelt, welches nachfolgend dargestellt ist. Prinzipiell ist es notwendig in die Standardabweichung der Referenzbereiche sowohl den Mittelwert der metaanalytisch ermittelten biologischen Streubreite (= meanSD.biol), als auch die Messungenauigkeiten des Mittelwertes (= seTE.random; se = standard error = engl. Standardfehler) sowie der ermittelten Standardabweichung (= seSD.biol) einfließen zu lassen. Diese Einzelwerte werden auf Basis der Varianzen, also der quadrierten Standardfehler bzw. quadrierten Standardabweichungen addiert. Die Wurzel aus der Summe der Varianzen ergibt die Standardabweichung der Referenzwerte.

$$SD_{Ref} = \sqrt{[(seTE.random)^2 + (meanSD.biol)^2 + (seSD.biol)^2]}$$

Den ersten Schritt in diesem Verfahren bildet somit die Berechnung der Varianz (= var) des metaanalytischen Schätzers des Mittelwertes der Referenzwerte (= varTE.random). Dieser Schätzer ist der DerSimonian-Laird Schätzer. Diese Varianz wird berechnet, um die Messgenauigkeit bzw. die Messungenauigkeit für den Mittelwert des Referenzbereichs in die Wertbestimmung der Standardabweichung mit einfließen zu lassen. Da die Varianz das Quadrat des Standardfehlers ist, wird der zugehörige Standardfehler des Mittelwertschätzers (= seTE.random) direkt aus R entnommen und manuell zur Varianz des Mittelwertschätzers (= varTE.random) quadriert.

Der zweite Schritt ist die Kalkulation des Quadrats der metaanalytisch ermittelten biologischen Streubreite (= meanSD.biol) der entsprechenden hämatologischen Variable aus den zugrundeliegenden Daten für die Standardabweichungen der Einzelstudien (= SD.study) – natürlich auf Basis eines metaanalytischen Vorgehens. Hierfür werden die Standardabweichungen der Primärstudien metaanalytisch mit der Funktion „metagen“ ausgewertet. Das Ergebnis ist der, auf Basis des Random-Effects-Modells mit der Methode der inversen Varianz errechnete Mittelwert aller inkludierten Standardabweichungen der Einzelstudien. Für diesen Schritt muss jedoch in einer vorgeschalteten manuellen Berechnung der Standardfehler der Standardabweichung einer jeden Studie (= seSD.study) als Indikator für die Messgenauigkeit der Standardabweichung ermittelt werden.

Für die Ermittlung des Standardfehlers der Standardabweichung (= seSD) insb. von großen Studienpopulationen ist jedoch die allgemein bekannte Berechnung des Standardfehlers des Mittelwertes (= se)

$$se = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

laut Literatur (77) nicht zielführend. Es wird stattdessen ein spezielles Verfahren (77) vorgeschlagen, welches auch die Grundlage für die Berechnungen in dieser Untersuchung darstellt:

$$seSD.study \approx \frac{SD.study}{\sqrt{2(n-1)}}$$

Nachdem die biologische Streubreite (= meanSD.biol) nun ermittelt und zur Varianz quadriert wurde, kann aus R direkt der Standardfehler des DerSimonian-Laird Schätzers (= seSD.biol) ausgegeben werden. Dieser wird erneut quadriert und im Anschluss der Summe aus dem Quadrat der biologischen Streubreite (= meanSD.biol) und der Varianz des Mittelwertschätzers (= varTE.random) hinzugefügt. Die Wurzel aus dieser Summe ist die einfache Standardabweichung des Referenzbereichs der entsprechenden hämatologischen Variable (= SD_{Ref}).

2.4.3 Vorhandene Referenzbereiche

Auf der Basis einschlägiger Literatur (78-80, 153, 154) im Bereich der Inneren Medizin sowie der Labormedizin, werden die neu berechneten Referenzwerte mit den etablierten Referenzwerten in der Literatur verglichen. Die hierfür genutzten Referenzwerte sind in Tabelle 8 zu finden. Da nicht jeder Referenzbereichswert exakt mit den anderen Quellen übereinstimmt, werden die übereinstimmenden Bereiche extrahiert und die Schnittmenge als Referenzbereich genutzt. Die Abweichungen sind minimal und treten nicht in allen hämatologischen Parametern auf.

Tabelle 8: Referenzbereiche des Blutbildes für Frauen und Männer aus der Literatur (78-80, 153, 154) (z.T. geringfügig modifiziert, da nicht immer exakt übereinstimmend).

Hämatologischer Parameter	Referenzbereich Frauen	Referenzbereich Männer
Hb	12 - 16 g/dl	14 - 17,5 g/dl
Hct	36 - 46 %	39 - 50 %
RBC	3,9 - 5,2 $10^6/\mu\text{l}$	4,2 - 5,8 $10^6/\mu\text{l}$
MCH	27 - 32 pg	
MCV	83 - 95 fl	
MCHC	32 - 36 g/dl	
WBC	4 - 10 $10^3/\mu\text{l}$	
Plt	150 - 400 $10^9/\text{l}$	

Auch für besondere Populationen wie das Kollektiv der Ausdauersportler:innen sind bereits orientierende Referenzbereiche publiziert (153). Nicht immer sind diese exakt quantifiziert sondern z.T. nur mit der Angabe relativer Veränderungen mit Bezug auf die allgemeingültigen Referenzwerte versehen. Auch gängig ist lediglich die Angabe oberer bzw. unterer Grenzwerte (153, 154). In Tabelle 9 können diese eingesehen werden.

Tabelle 9: Referenzbereiche und Angaben über Veränderungen der hämatologischen Parameter durch regelmäßiges Ausdauertraining von Frauen und Männern aus der Literatur (153, 154).

Hämatologischer Parameter	Qualitative Angabe der Veränderung	Referenzbereich Frauen	Referenzbereich Männer
Hb	erniedrigt	<11 g/dl	<13 g/dl
Hct	erniedrigt	k.A.	k.A.
RBC	erniedrigt	k.A.	k.A.
MCH	k.A.	k.A.	
MCV	k.A.	k.A.	
MCHC	k.A.	k.A.	
WBC	leicht erniedrigt	k.A.	
Plt	unverändert	k.A.	

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literatursuche und -auswahl

Die in Kap. 2.1 beschriebene Literaturrecherche hat zu 2712 Literaturstellen geführt. In Abbildung 3 ist der gesamte Ablauf der Literatursuche und -auswahl detailliert dargestellt.

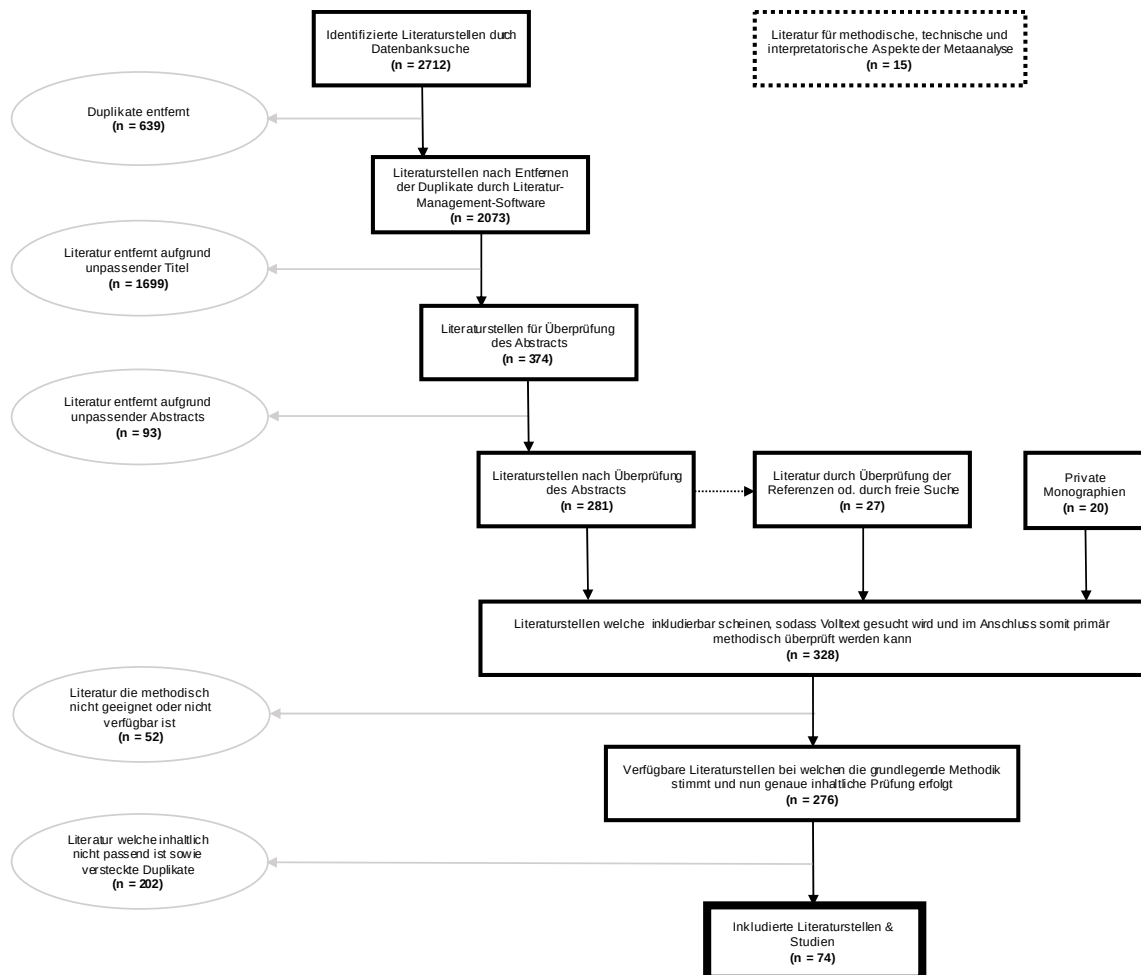


Abbildung 3: PRISMA-Flow-Chart für die Auswahl der in- und exkludierten Studien.

Von 2712 primär gefundenen Literaturstellen werden durch den Einsatz von Literatur-Management Software (55, 81, 82) 639 Duplikate erkannt und entfernt. Die verbliebenen 2073 Literaturstellen werden importiert und anhand der Überschriften bewertet. In diesem Schritt werden erneut 1699 unpassende Titel exkludiert. Die verbliebenen 374 Literaturstellen werden eingehender überprüft. Von allen wird der Abstract vollständig gelesen. 93 Abstracts weisen obligate Exklusionskriterien auf und werden nicht weiter im Literatursuchprozess berücksichtigt. Nach Überprüfung des Abstracts sind 281 Literaturstellen potentiell inkludierbar. Beim Begutachten der Literaturverzeichnisse dieser Artikel, sowie durch freie Suche werden 27 neue Literaturstellen aggregiert. Weiterhin fließen 20 Monographien und Lehrbücher aus dem privaten Bestand in den Auswahlprozess an dieser Stelle ein. Für die an dieser Stelle 328 Literaturstellen wird

nun eine Volltextsuche durchgeführt. Bei 276 resultierenden Volltexten wird eine inhaltliche Prüfung auf Basis des gesamten Artikels durchgeführt. Die 52 in diesem Schritt exkludierten Artikel sind entweder nicht als Volltext verfügbar oder aufgrund direkt festgestellter methodischer Mängel nicht inkludierbar (siehe Kap. 2.1 für genauere Informationen zu in diesem Schritt vorgenommene methodische Exklusion). Von den 276 geprüften Volltexten müssen 202 aufgrund methodischer oder inhaltlicher Mängel sowie versteckten Duplikaten entfernt werden. Es können somit 74 Studien in die Kalkulation dieser Metaanalyse mit eingeschlossen werden.

Eine umfassende Darstellung der inkludierten Studien, den Studien-IDs sowie der Datenextraktion kann in „Anhang A: Inkludierte und verwendete Studien zur Kalkulation der Metaanalyse“ nachvollzogen werden.

3.1.1 Deskriptive Eigenschaften der zugrundeliegenden Literatur

Die 74 inkludierten Studien führen zu insgesamt 4610 Teilnehmer:innen. In Abbildung 4 wird deutlich, dass die Verteilung von 2313 Ausdauersportler:innen (= END) und 2297 Kontrollpersonen (= CON) auf die Gesamtzahl der Teilnehmer:innen nahezu ausgeglichen ist. Auch Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen ist mit 1641 ausdauertrainierten Männern zu 1488 männlichen Kontrollpersonen vergleichbar. Die Frauen machen bei den Kontrollpersonen einen Anteil von 17% an der Gesamtanzahl der Teilnehmer:innen aus, was 809 weiblichen Kontrollpersonen entspricht. Im Vergleich hierzu werden 672 Ausdauerathletinnen gefunden. Insgesamt sind somit 1481 Frauen und 3129 Männer an der Studie beteiligt.

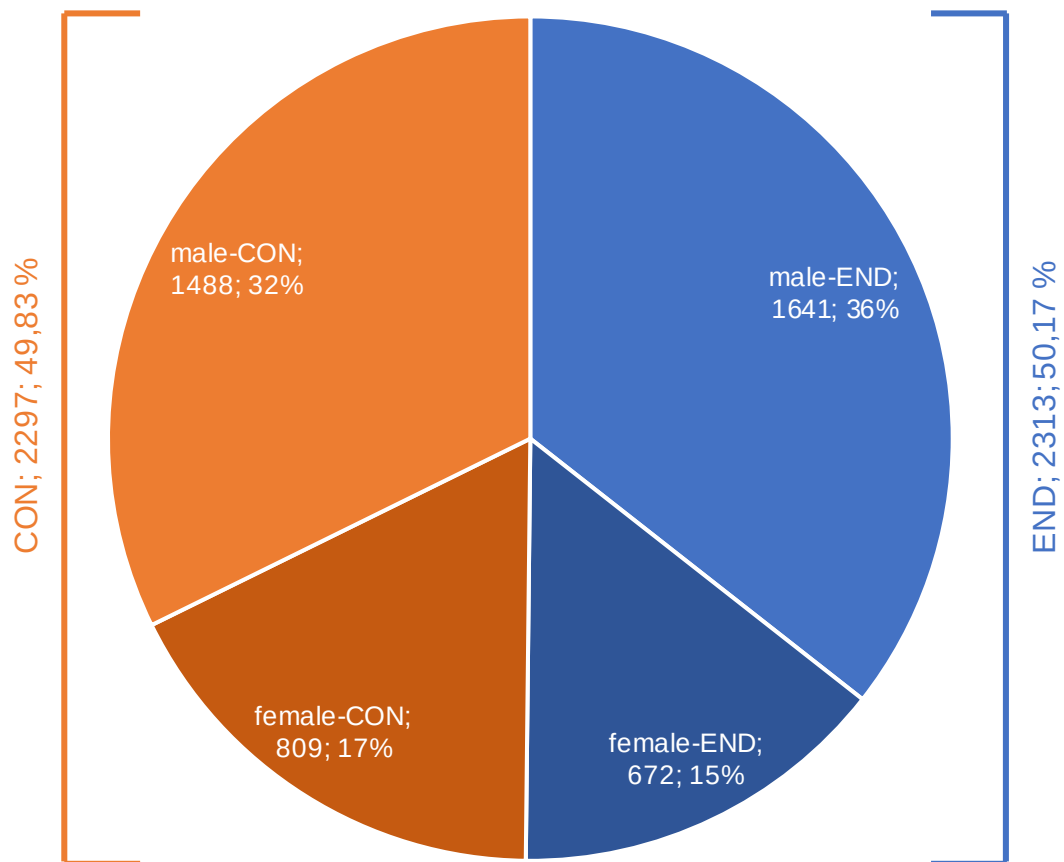


Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen in dieser Untersuchung sowie eine prozentuale Aufschlüsselung der einzelnen Verteilungen

Die Altersstruktur der Teilnehmer:innen ist in Abbildung 5 grafisch dargestellt. Die ausdauertrainierten Teilnehmer:innen im frühen Erwachsenenalter (1486; 32,23%) stellen die prozentual stärkste Gruppe noch vor den Kontrollpersonen im frühen Erwachsenenalter (1069; 23,19%) dar. Die adoleszenten Kontrollpersonen (592; 12,84%) bilden gemeinsam mit den Kontrollpersonen des mittleren Erwachsenenalters (588; 12,75%) die nächstgrößeren Kohorten. Darauf folgend sind die Altersgruppierungen der adoleszenten Ausdauerathlet:innen (488; 10,59%) sowie die ausdauertrainierten Personen im mittleren Erwachsenenalter (305; 6,62%) zu finden. Die identisch starken Altersgruppen von Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen im höheren Erwachsenenalter (je 23; 0,5%) stellen ebenso wie die Ausdauersportler:innen unbekannten Alters (51; 1,11%) bzw. die Kontrollpersonen unbekannten Alters (25; 0,5%) einen verschwindend geringen Anteil an der Gesamtpopulation dar.

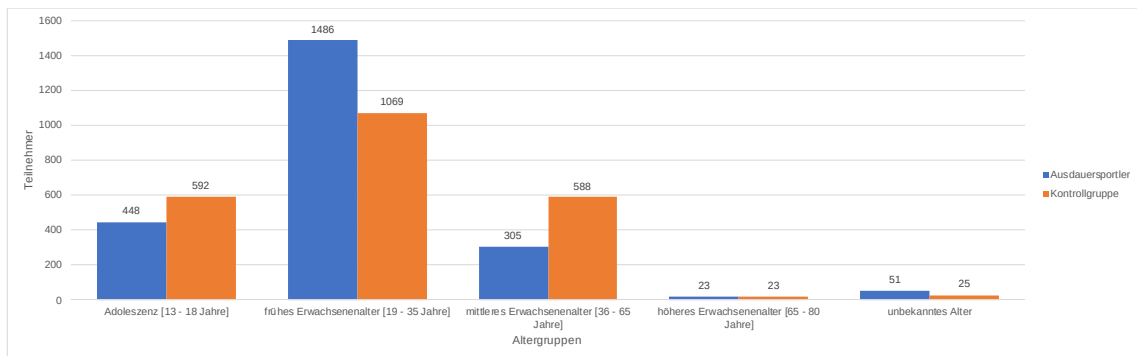


Abbildung 5: Altersstruktur der Teilnehmer:innen entsprechend der in Kap. 2.2.3 vorgestellten Altersgruppen mit den Altersabschnitten der Adoleszenz, frühes, mittleres und höheres Erwachsenenalter sowie einem Anteil von Teilnehmer:innen mit unbekanntem Alter.

Neben dem Wissen um die Verteilung von Geschlecht und Alter ist bei der Beurteilung der Ergebnisse ebenfalls relevant welche Sportarten den Ergebnissen zugrunde liegen. In Abbildung 6 sind die Sportarten und Leistungslevel dargestellt.

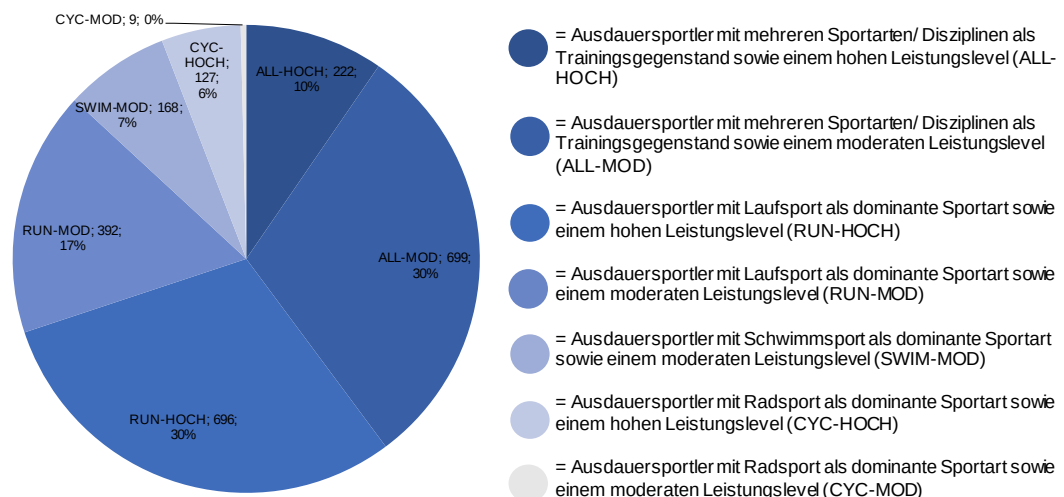


Abbildung 6: Verteilung der Sportarten und Leistungslevel mit Beschreibung der Subgruppen

Die moderat trainierten Athlet:innen mit einem breiten Spektrum an ausdauerbetonten Disziplinen oder Multisport-Betätigung stellen den größten Anteil an Teilnehmer:innen dar. Diese Gruppierung umfasst ebenso die nicht bzw. insuffizient zugeteilten Ausdauerathlet:innen (siehe Kap. 2.2.3). Fast ebenso präsent sind Laufsportler:innen mit einem hohen Leistungsvermögen. Gefolgt von Laufsportler:innen mit moderatem Leistungsvermögen und hoch leistungsfähigen Ausdauersportler:innen mit breitem Betätigungsfeld. Schwimmer:innen mit moderatem Leistungsvermögen sowie Radfahrer:innen hoher und moderater Leistungsfähigkeit bilden den kleinsten Anteil an

Athlet:innen. Schwimmsportler:innen mit hohem Leistungsvermögen sind überhaupt nicht vertreten.

Insgesamt sind 1088 Laufsportler:innen, 136 Radfahrer:innen, 168 Schwimmer:innen und 921 Ausdauerathlet:innen mit vielseitigen Ausdauer-/ Sportdisziplinen als Trainingsschwerpunkt Teil dieser Studie.

Es sind auf Basis dieser Werte 1045 Athlet:innen im Bereich des hohen aeroben Leistungsspektrums und 1268 Ausdauerathlet:innen mit moderater Leistungsfähigkeit einzuordnen.

3.1.2 Ergebnisse der Signifikanztests auf small-study effects

Nach der Selektion der Literatur und der Datenextraktion folgt der Schritt der Überprüfung der vorliegenden Daten auf small-study effects. Die in Kap. 2.3 vorgestellten Qualitätstests werden nacheinander durchgeführt und ausgewertet. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse für die männliche Studienpopulation zusammenfassend dargestellt. Neben den Ergebnissen der Signifikanztestung ist die Aufstellung der Studienanzahl eine relevante Information, da hieraus deutlich wird, welche Datendichte den nachfolgenden metaanalytischen Berechnungen zugrunde liegt.

Tabelle 10: Ergebnisübersicht der Testungen auf small-study effects und Funnel-Plot-Asymmetrie für die männliche Studienpopulation. Grün unterlegte Felder geben im gewählten Testverfahren keinen konkreten Hinweis auf small-study effects. Rot hinterlegte Felder deuten an, dass es im gewählten Testverfahren Hinweise auf Verzerrungen geben kann. Schwarz hinterlegte Felder mit weißer Schrift zeigen, dass das gewählte Testverfahren aufgrund von zu geringen Studienzahlen (Mindestanzahl = zehn Studien) nicht durchführbar ist. Das Signifikanzniveau für die numerischen Testverfahren des Egger's Test und den Test von Thomson und Sharp liegt bei $p < 0,1$ (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.2).

Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
Hb	37	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	< 0,01
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,5537
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
Hct	40	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	< 0,01
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,7754
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
RBC	17	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	< 0,01
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,6290
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
WBC	24	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	< 0,01
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,0202
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja

Fortsetzung Tabelle 10:

Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
MCH	6	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	nein
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	nein
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
MCV	10	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	0,4825
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,5799
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
MCHC	10	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	0,2688
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,2373
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
Plt	8	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja

In Tabelle 11 finden sich hierzu identisch die Ergebnisse für die weibliche Studienpopulation. Es gibt hier mehr schwarz hinterlegte Felder, da aufgrund der geringeren Studienanzahl mit weiblichen Studienteilnehmerinnen nicht alle Tests für alle Variablen durchführbar sind. Die Mindestanzahl von zugrundeliegenden Studien für den Egger's Test als auch für den Test von Thomson und Sharp beträgt zehn Studien. Dies ist in sechs von acht hämatologischen Parametern für die weibliche Studienpopulation nicht möglich.

Tabelle 11: Ergebnisübersicht der Testungen auf small-study effects und Funnel-Plot-Asymmetrie für die weibliche Studienpopulation. Grün unterlegte Felder geben im gewählten Testverfahren keinen konkreten Hinweis auf small-study effects. Rot hinterlegte Felder deuten an, dass es im gewählten Testverfahren Hinweise auf Verzerrungen geben kann. Schwarz hinterlegte Felder mit weißer Schrift zeigen, dass das gewählte Testverfahren aufgrund von zu geringen Studienzahlen (Mindestanzahl = zehn Studien) nicht durchführbar war. Das Signifikanzniveau für die numerischen Testverfahren des Egger's Test und den Test von Thomson und Sharp liegt bei $p < 0,1$ (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.2).

Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
Hb	15	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	0,1005
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,9828
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
Hct	13	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	0,1057
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	0,5274
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
RBC	9	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
WBC	4	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
MCH	1	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	nicht durchführbar
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja

Fortsetzung Tabelle 11:

Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
MCV	4	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
MCHC	2	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja
Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Test	Ergebnis
Plt	2	Funnel-Plot subj. asymmetrisch?	ja
		p-Wert des Egger's Test	nicht durchführbar
		p-Wert des Test von Thomson und Sharp	nicht durchführbar
		Adj. Radial-Plot mit Hinweisen auf small-study effects?	ja

Im Fall von MCH ist ebenfalls eine Auswertung des Funnel-Plots nicht möglich, da lediglich eine Studie in die Analyse einfließen kann.

Insgesamt ist zu betonen, dass die weibliche Studienpopulation lediglich bei den Variablen Hämoglobin und Hämatokrit eine solide Studienanzahl als Basis für die metaanalytischen Berechnungen bietet. Auch die Erythrozytenzahl mit neun Studien stellt eine noch akzeptable Grundlage für die Berechnungen dar. Die restlichen hämatologischen Parameter mit weniger als fünf Studien, stellen ein sehr fragiles Gerüst für die uneingeschränkte Anwendbarkeit im klinischen Setting auf weibliche Ausdauersportlerinnen dar.

Die Signifikanztestungen für die männliche Studienpopulation zeigen in keiner Variable uneingeschränkte Symmetrie des Funnel-Plots bzw. keine Hinweise auf small-study effects. Uneingeschränkt meint in diesem Zusammenhang, dass Vorliegen identischer Ergebnisse in allen vier angewendeten Testverfahren. Da somit in mindestens einem Testverfahren Hinweise auf Verzerrungen oder eine Nicht-Durchführbarkeit des Testverfahrens gegeben ist, erfolgt im weiteren Verlauf eine Adjustierung der Ergebnisse nach dem in Kap. 2.3.5 vorgestellten Verfahren.

Auch die weiblichen Signifikanztestungen ergeben eine weitere Auswertung mit einer Regressions-basierten Adjustierung wie in Kap. 2.3.5 dargestellt, da auch hier keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden kann.

In Anhang B, C und D finden sich die ausführlichen Ergebnisse und Einzeldarstellung aller hämatologischen Variablen.

3.2 Ergebnisdarstellung der metaanalytischen Ergebnisse

Die Ergebnisse der metaanalytischen Berechnungen sind gekoppelt mit den Ergebnissen für die Signifikanztestung zu sehen. Da für keine hämatologische Variable eine eindeutige Abwesenheit von small-study effects nachgewiesen werden kann, wird eine regressions-basierte Adjustierung bei allen hämatologischen Parametern vorgenommen. Diese ist jedoch lediglich informativer Natur, da die Referenzbereiche in Kap. 4 auch auf Basis des Random-Effects-Modells kalkuliert werden. Es wird bewusst nicht von „signifikanten“ bzw. „nicht-signifikanten“ Werten gesprochen, da Ergebnisse aufgrund verschiedener Ursachen signifikant, bzw. nicht-signifikant sein können. Stattdessen wird auf die gängige Praxis im Bereich der Epidemiologie verwiesen und der Blick auf das Konfidenzintervall gelenkt. Dieses 95%-Konfidenzintervall gibt den Bereich an in dem 95%-der zu erwartenden Unterschieds-Messwerte liegen. Es ist also ein Maß für die Genauigkeit des Messwertes. Schneidet dieses Intervall den Wert null, so bedeutet dies, dass der Wert der Unterschiedsmessung ebenfalls null betragen kann und somit kein Unterschied vorliegen kann. Das Ergebnis ist also „nicht-signifikant“. Jedoch gibt das 95%-Konfidenzintervall zusätzlich noch Informationen über die Genauigkeit, da ein enges Konfidenzintervall anzeigt, dass die 95%-Mehrheit der Unterschieds-Messwerte nur sehr eng um den angegebenen Mittelwert streut. Somit ist auch für „nicht-signifikante“ Ergebnisse, bei welchen zwar das 95%-Konfidenzintervall den Wert null schneidet/ enthält, aber trotzdem nur sehr eng streut, eine klinische Schlussfolgerung ableitbar, welche die alleinige Betrachtung der p-Werte nicht zulassen würde.

3.2.1 Ergebnisse der adjustierten und nicht-adjustierten Metaanalysen für die männliche und weibliche Studienpopulation

Mit der in Kap. 2.3.4 vorgestellten Methode, wird die Metaanalyse basierend auf dem Random-Effects Modell für alle hämatologischen Parameter ausgewertet. Simultan wird die Adjustierung mittels linearer Regression den Ergebnissen des Random-Effects Modells gegenübergestellt um den Informationszugewinn durch statistische Anpassungen nicht abgekoppelt von den ursprünglichen Daten zu präsentieren.

3.2.1.1 Ergebnisüberblick über alle hämatologischen Parameter

In Tabelle 12 ist eine Gesamtübersicht, über die Ergebnisse der weiblichen Studienpopulation dargestellt. In Tabelle 13 können die Ergebnisse der männlichen Studienteilnehmer eingesehen werden. Die grün hinterlegten Felder heben den Mittelwertunterschied der jeweiligen hämatologischen Variable basierend auf den Berechnungen des Random-Effects-Modells hervor, welche auch die Basis für die Referenzbereiche (siehe Kap. 4) bilden. Die rot eingefärbten Felder sind die kalkulierten Unterschieds-Messwerte für die Adjustierung der Metaanalyse mittels linearer Regression. Beide Ergebnisdarstellungen sind um die beiden Heterogenitätsschätzer I^2 und G^2 erweitert, um die Einflüsse auf das Ergebnis besser beurteilen zu können. Für die weibliche Studienpopulation ist eine Kalkulation der Mittelwertunterschiede von MCH

nicht durchführbar, da nur eine Studie vorlag. Die nicht-adjustierten Forest-Plots der hämatologischen Parameter für MCH, MCV, MCHC, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sind im Anhang E dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse der adjustierten und nicht-adjustierten Berechnungen der Metaanalyse für die weibliche Studienpopulation. Die Adjustierung erfolgte auf Basis der linearen Regression. Die nicht-adjustierten Daten sind die Berechnungen auf Basis des Random-Effects-Modells. Die beiden Heterogenitätsschätzer I^2 und G^2 geben Aufschluss über die Einflüsse von Verzerrungen auf das Ergebnis (siehe Kap. 2.3.6). Die grün eingefärbten Felder heben Ergebnisse basierend auf den Berechnungen des Random-Effects-Modells hervor, welche ohne Inklusion des Nullwertes im 95%-Konfidenzintervall kalkuliert sind („signifikant“). Die rot unterlegten Felder sind ebenfalls ohne Nullwert-Überschreitung im 95%-Konfidenzintervall nachweisbare Unterschieds-Messwerte für die Adjustierung der Metaanalyse mittels linearer Regression.

Hämatologischer Parameter	Einheit d. Ergebnisse	Metaanalytische Methode	Mittelwertunterschied	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	Studienanzahl	I ²	G ²
Hb	g/dl	Adjustiert	-0,23	-0,27; -0,19	< 0,0001**	15	98,6%	32,3%
		Nicht adjustiert	-0,17	-0,72; 0,38	0,5408			
Hct	%	Adjustiert	0,48	0,47; 0,49	0**	13	96,8%	1,6%
		Nicht adjustiert	0,12	-0,94; 1,17	0,8275			
RBC	10 ⁶ /μl	Adjustiert	-0,15	-0,17; -0,13	< 0,0001**	9	86,3%	17,6%
		Nicht adjustiert	-0,14	-0,25; -0,03	0,0106*			
MCH	pg	Adjustiert	nicht durchführbar			1	nicht durchführbar	
		Nicht adjustiert						
MCV	fl	Adjustiert	-0,08	-0,27; 0,12	0,4377	4	53,7	14,0%
		Nicht adjustiert	0,47	-0,72; 1,66	0,4403			
MCHC	g/dl	Adjustiert	-0,01	-0,82; 0,80	0,9734	2	0,0%	0,0%
		Nicht adjustiert	-0,35	-0,78; 0,08	0,1141			
WBC	10 ³ /μl	Adjustiert	0,27	-0,16; 0,70	0,2226	4	62,9%	100,0%
		Nicht adjustiert	0,02	-0,35; 0,39	0,9243			
Plt	10 ⁹ /l	Adjustiert	-9,26	-53,79; 35,27	0,6836	2	51,0%	0,0%
		Nicht adjustiert	10,21	-7,86; 28,28	0,2681			

Tabelle 13: Ergebnisse der adjustierten und nicht-adjustierten Berechnungen der Metaanalyse für die männliche Studienpopulation. Die Adjustierung erfolgte auf Basis der linearen Regression. Die nicht-adjustierten Daten sind die Berechnungen auf Basis des Random-Effects-Modells. Die beiden Heterogenitätsschätzer I^2 und G^2 geben Aufschluss über die Einflüsse von Verzerrungen auf das Ergebnis (siehe Kap. 2.3.6). Die grün eingefärbten Felder heben Ergebnisse basierend auf den Berechnungen des Random-Effects-Modells hervor, welche ohne Inklusion des Nullwertes im 95%-Konfidenzintervall kalkuliert sind („signifikant“). Die rot unterlegten Felder sind ebenfalls ohne Nullwert-Überschreitung im 95%-Konfidenzintervall nachweisbare Unterschieds-Messwerte für die Adjustierung der Metaanalyse mittels linearer Regression.

Hämatologischer Parameter	Einheit d. Ergebnisse	Metaanalytische Methode	Mittelwertunterschied	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	Studienanzahl	I^2	G^2
Hb	g/dl	Adjustiert	-0,52	-0,57; -0,46	< 0,0001**	37	96,4%	15,2%
		Nicht adjustiert	-0,48	-0,79; -0,17	0,0026**			
Hct	%	Adjustiert	-0,91	-0,93; -0,89	0**	40	98,1%	0,5%
		Nicht adjustiert	-1,02	-1,81; -0,24	0,0109*			
RBC	$10^6/\mu\text{l}$	Adjustiert	-0,22	-0,24; -0,20	< 0,0001**	17	96,2%	11,1%
		Nicht adjustiert	-0,19	-0,32; -0,06	0,0033**			
MCH	pg	Adjustiert	-0,22	-0,58; 0,15	0,2474	6	31,7%	44,4%
		Nicht adjustiert	-0,26	-0,63; 0,11	0,1691			
MCV	fl	Adjustiert	2,21	1,99; 2,43	< 0,0001**	10	96,8%	99,7%
		Nicht adjustiert	1,25	-0,64; 3,13	0,1945			
MCHC	g/dl	Adjustiert	-0,17	-0,51; 0,16	0,3145	10	91,9%	84,1%
		Nicht adjustiert	0,1	-0,57; 0,77	0,7602			
WBC	$10^3/\mu\text{l}$	Adjustiert	-0,44	-0,60; -0,28	< 0,0001**	24	79,7%	42,3%
		Nicht adjustiert	-0,19	-0,43; 0,05	0,1284			
Plt	$10^9/\text{l}$	Adjustiert	5,85	-11,23; 22,93	0,5017	8	0,0%	0,0%
		Nicht adjustiert	1,18	-7,34; 9,69	0,7865			

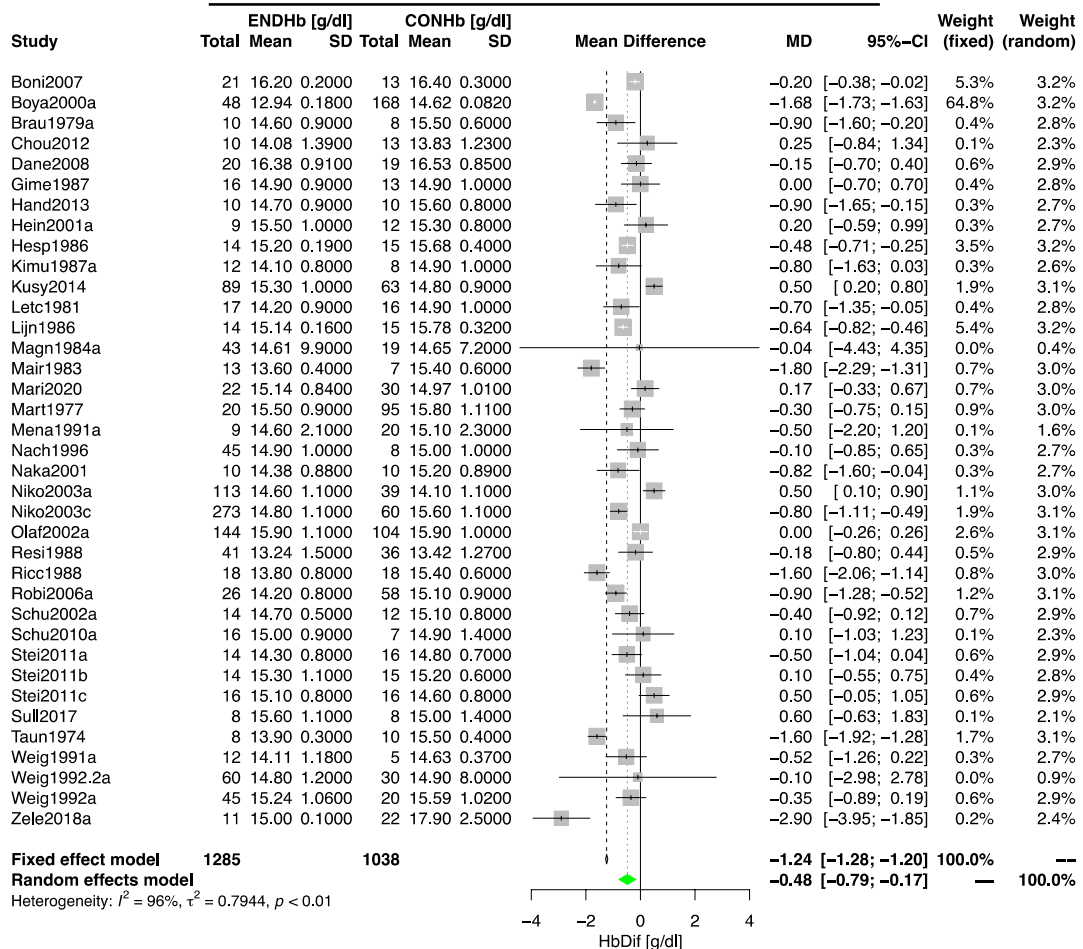
Sowohl für die männliche als auch für die weibliche Studienpopulation bestätigt sich die Forschungshypothese H_1 (siehe Kap. 1.2.1) somit für einige hämatologische Parameter. Diese sind für beide Geschlechter übergreifend Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl. Die Ausdauersportler:innen weisen hier jeweils eine Verringerung der Werte im Vergleich zu den Kontrollpersonen auf – mit Ausnahme des Hämatokrit der Ausdauersportlerinnen. Zusätzlich hierzu ist die Leukozytenzahl der männlichen Ausdauersportler ebenfalls verringert. Das MCV der männlichen Ausdauersportarten ist entgegen der vorherigen Werte und identisch dem Hämatokrit der Ausdauersportlerinnen gegenüber den Kontrollpersonen erhöht. Für alle anderen Parameter muss auf Basis der aktuellen Studienlage die H_0 angenommen werden, da hier das Signifikanzniveau nicht unterschritten wird.

Die Heterogenitätsschätzung auf Basis von I^2 ist insbesondere für die hämatologischen Parameter mit umfangreicher Studienlage als Datenbasis sehr ausladend (siehe Kap. 2.3.6). Die unerklärte Varianz nach Adjustierung – dargestellt durch G^2 deutet in allen Variablen, für welche ein Unterschied gezeigt werden konnte (Hb-männlich, Hb-weiblich, Hct-männlich, Hct-weiblich, RBC-männlich, RBC-weiblich, WBC-männlich, MCV-männlich), lediglich unbedeutende bis moderate Heterogenität an – mit Ausnahme von MCV. Bis auf diese Ausnahme, der männlichen Studienpopulation mit dem hämatologischen Parameter MCV bleiben alle Werte für G^2 der genannten Variablen unter 45% und in fünf von sieben Fällen sogar unter 20%.

3.2.1.2 Ergebnisse beider Studienpopulationen für Hämoglobin

Sowohl die männlichen Ausdauersportler als auch die Ausdauersportlerinnen weisen eine Abnahme des Hämoglobingehalts im Blut gegenüber der Vergleichspopulation nach Adjustierung auf. Diese adjustierte Abnahme ist bei den Ausdauersportlern mit ca. 0,5 g/dl stärker ausgeprägt als bei den Ausdauersportlerinnen mit ca. 0,2 g/dl. Die Berechnungen ohne Adjustierung kann den Effekt bei den Ausdauersportlerinnen nicht mehr ohne Nullwert-Inklusion nachweisen. Für die männliche Studienpopulation ist der Mittelwertunterschied auch ohne Regressions-basierte Adjustierung in einer vergleichbaren Größenordnung vorhanden. Die Darstellung der Forest-Plots in Abbildung 7 zeigt die Forest Plots von beiden Geschlechtern für den Hämoglobingehalt.

Forest-Plot von Hb für männliche Studienteilnehmer



Forest-Plot von Hb für weibliche Studienteilnehmer

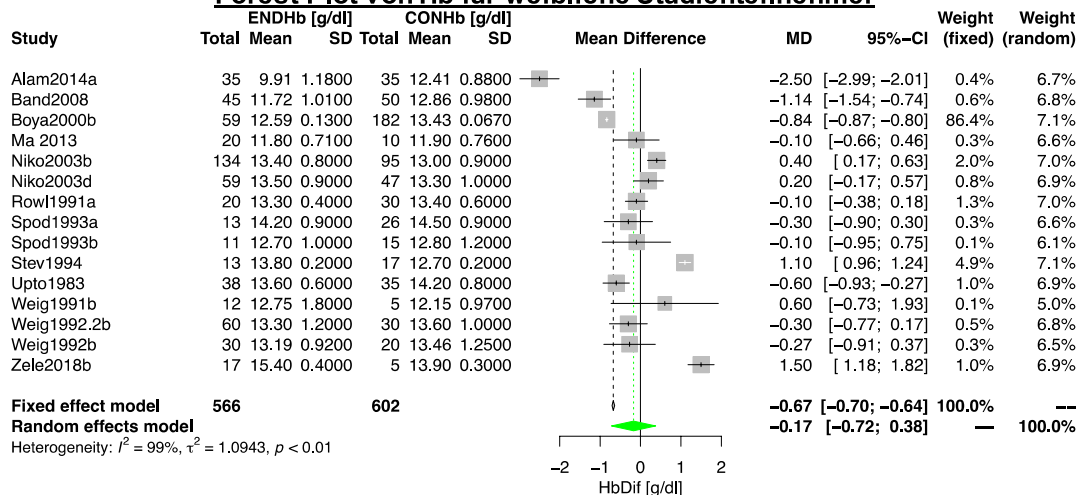


Abbildung 7: Forest-Plots beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämoglobingehalts von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler:innen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an, die schwarzen Balken die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine

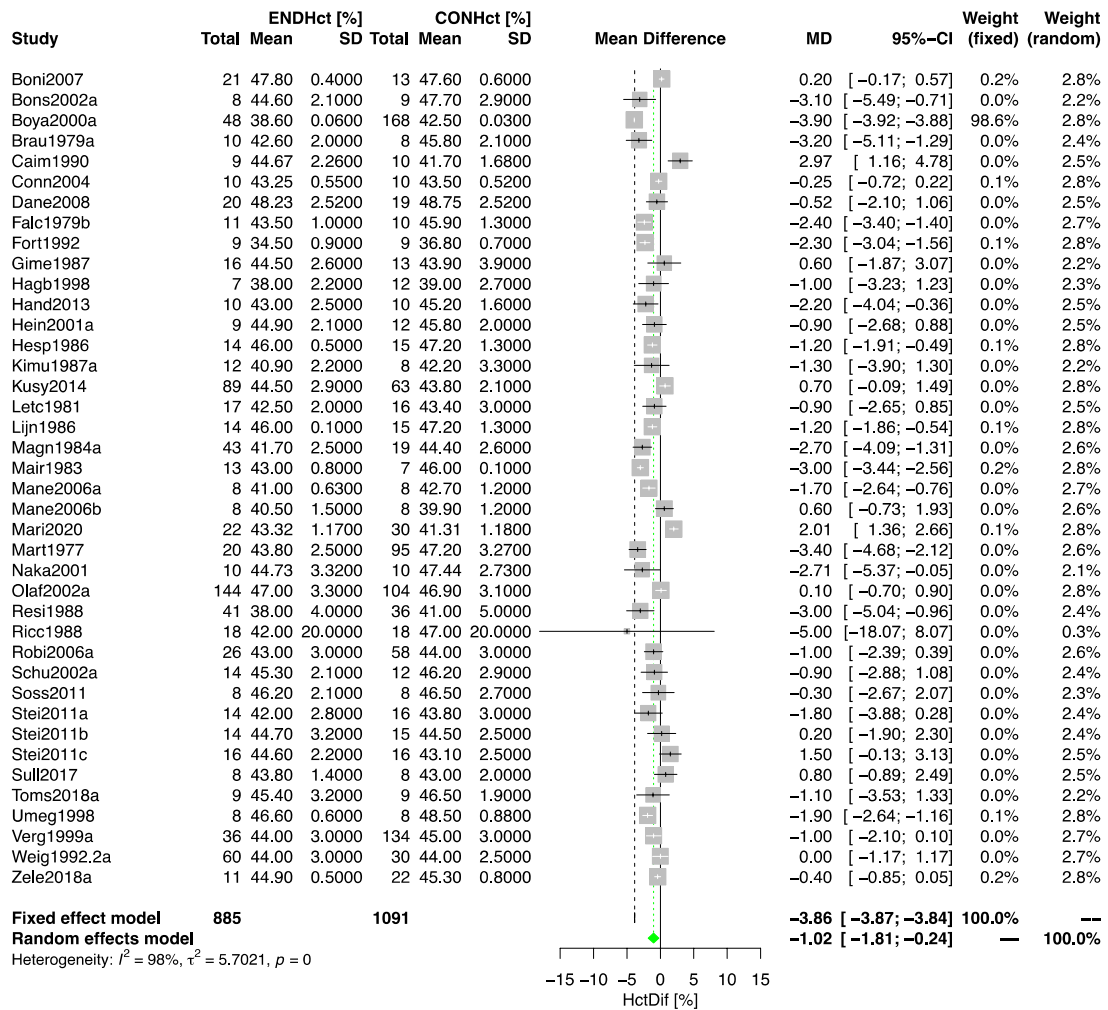
Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

Für diesen Fall muss somit die H_2 (siehe Kap. 1.2.1) verworfen werden, da die Männer einen deutlicheren Unterschied aufbieten. Die Heterogenitätsschätzung der weiblichen unerklärten Varianz nach Adjustierung G^2 bietet mit knapp 33% einen lediglich moderaten Hinweis auf Heterogenität. Die männlichen Studienteilnehmer hingegen können mit ca. $G^2 = 15\%$ und so, einer wahrscheinlich zu vernachlässigende Heterogenität nach Adjustierung, ohne Bedenken auf small-study effects interpretiert werden.

3.2.1.3 Ergebnisse beider Studienpopulationen für den Hämatokrit

Der Hämatokrit stellt in diesem Abschnitt eine Kuriosität dar, da der adjustierte Mittelwertunterschied für die Ausdauersportlerinnen um ca. 0,5% höher als in der Kontrollgruppe war, für die Ausdauersportler war der Hämatokrit jedoch grob 0,9% geringer als in der Kontrollgruppe.

Forest-Plot von Hct für männliche Studienteilnehmer



Forest-Plot von Hct für weibliche Studienteilnehmer

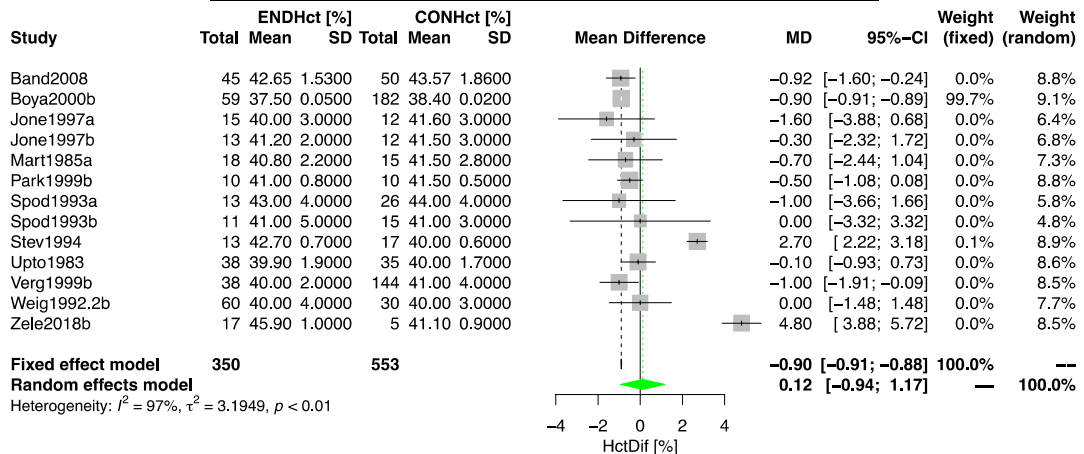


Abbildung 8: Forest-Plots beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämatokrits von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler:innen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße

Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

Beide Messwerte werden von sehr niedrigen Werten für G^2 gestützt und weisen somit zu vernachlässigende Heterogenität nach Adjustierung auf. Die männliche Studienpopulation kann hier auch ohne Adjustierung mit einem Unterschied aufwarten, welcher dem adjustierten Wert nahe kommt. Da die Richtung des Unterschieds in diesem Fall verschieden ist, kann die H_2 nicht überprüft werden. Da die Frauen in diesem Fall ohne Adjustierung ein sehr breites, den Nullwert einschließendes 95%-Konfidenzintervall bieten, ist der, auch für die Referenzbereiche angewendete, nicht-adjustierte Wert primär nicht belastbar.

3.2.1.4 Ergebnisse beider Studienpopulationen für die Erythrozytenzahl

Die Erythrozytenzahlen beider Geschlechter sind im Vergleich zu den Kontrollgruppen um ca. $2 \times 10^5/\mu\text{l}$ erniedrigt.

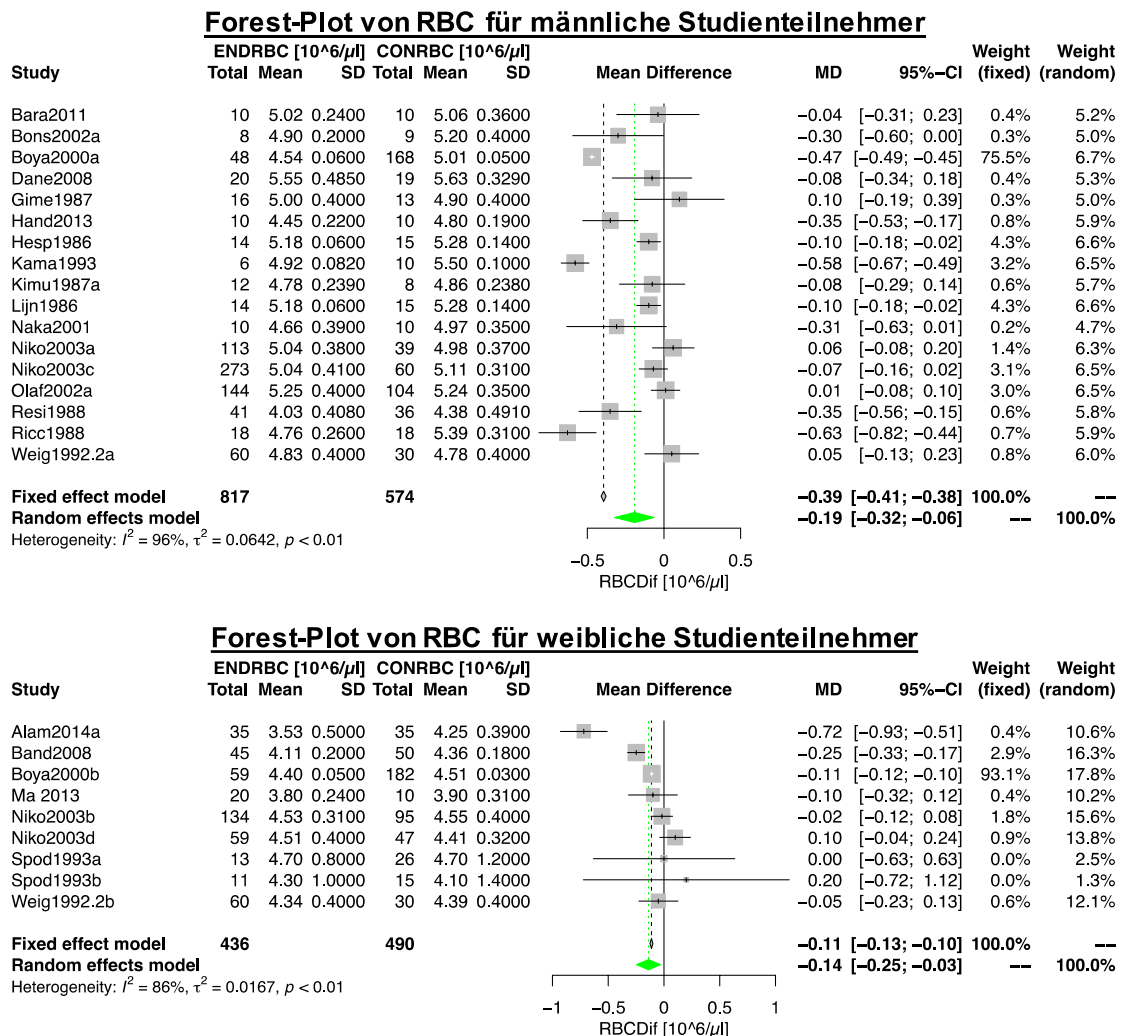


Abbildung 9: Forest-Plots beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Erythrozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler:innen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

Auch hier sind die Werte für $G^2 < 20\%$. Diese Verringerung der Erythrozytenzahl ist sowohl in der metaanalytischen Berechnung auf Basis des unadjustierten Random-

Effects-Modells, als auch in der Adjustierung mittels linearer Regression nachweis- und vergleichbar. Die weibliche Studienpopulation weist hier minimal geringere Unterschiede als die männliche Studienpopulation auf weshalb die H_2 in diesem Fall verworfen werden muss. Sowohl weibliche als auch männliche Teilnehmer liegen mit adjustierten und nicht-adjustierten Werten stets unterhalb des Nullwertes, was eine verlässliche klinische Ableitung erlaubt: Ausdauersportler:innen beider Geschlechter haben verringerte Werte der Erythrozytenzahlen. Eine kausale Ursache dieser Verringerung ist hingegen nicht ableitbar.

3.2.1.5 Ergebnisse der männlichen Studienpopulation für MCV

Mit ca. 2,2 fl ist das adjustierte MCV der männlichen Ausdauersportler höher als das der männlichen Kontrollpersonen. Da G^2 99,7% entspricht, ist von einer massiven Heterogenität innerhalb der Studienpopulation auszugehen, was die spätere Interpretation dieses hämatologischen Parameters verkompliziert. Das nicht-adjustierten 95%-Konfidenzintervall gibt zusätzliche Hinweise darauf, dass der Nullwert nur von den - in der als normal angenommenen Messwertsverteilung, äußerst „linken“ Messwerten geschnitten wird. Dies lässt in Zusammenschau mit den adjustierten Ergebnissen weitere Rückschlüsse für die spätere Interpretation zu. Die entsprechenden Forest-Plots ohne Adjustierung mittels linearer Regression sind im Anhang E zu finden.

3.2.1.6 Ergebnisse der männlichen Studienpopulation für die Leukozytenzahl

Die männlichen Ausdauersportler haben eine um $44E07/\mu l$ geringere adjustierte Leukozytenzahl als die nicht ausdauertrainierten Kontrollpersonen. Mit einer moderaten ungeklärten Varianz nach Adjustierung von 42,3% ist diese Verringerung der Leukozytenzahl nur geringfügig durch Heterogenität beeinflusst. Die zugehörigen Forest-Plots für die Metaanalyse ohne Adjustierung sind in Anhang E einsehbar.

3.2.2 Ergebnisse der Subgruppen

Die Forschungshypothese H_2 , dass die weiblichen Unterschiede zwischen Kontroll- und Ausdauersportgruppe stärker ausfallen, als die zwischen den Männern kann aufgrund der Ergebnisse in Tabelle 12 und Tabelle 13 (insb. für Hämoglobin und RBC) nicht angenommen werden. Es ist somit wahrscheinlich, dass es keinen stärkeren Unterschied zwischen ausdauertrainierten Frauen und der Vergleichspopulation als zwischen den männlichen Ausdauersportlern und nicht-ausdauertrainierten Männern gibt.

In Tabelle 14 und Tabelle 15 sind die Subgruppen-Ergebnisse für die männliche und weibliche Studienpopulation aufgeteilt nach Leistungslevel tabellarisch dargestellt. Die ausführlichen Darstellungen mittels Subgruppen-Forest-Plots für die hämatologischen Parameter MCH, MCHC, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sind in Anhang F zu finden.

Tabelle 14: Ergebnisse der nicht-adjustierten Subgruppen-Berechnungen der Metaanalyse für die weibliche Studienpopulation. Die Subgruppen unterteilen die Ausdauersportlerinnen und ihre entsprechenden Kontrollgruppen in Ausdauersportlerinnen mit moderatem bzw. hohem Leistungslevel. Die Daten stellen die Berechnungen auf Basis des Random-Effects-Modells dar. Der Heterogenitätsschätzer I^2 gibt Aufschluss über die Einflüsse von Verzerrungen auf das Ergebnis sowie auf die verbleibende Heterogenität nach Unterteilung in die Subgruppen (siehe Kap. 2.3.6). Für MCH kann aufgrund nur einer inkludierten Studie keine Metaanalyse berechnet werden. Für MCV, MCHC und Plt liegen keine Daten für Ausdauersportlerinnen mit hohem Leistungslevel vor.

Hämatologischer Parameter	Einheit d. Ergebnisse	Subgruppe	Mittelwerts-unterschied ohne Subgruppierung	Studienanzahl	Mittelwerts-unterschied d. Subgruppen	95%-Konfidenzintervall	I² d. Subgruppe	verbleibende I²
Hb	g/dl	moderates Leistungslevel	-0,17	9	-0,51	-0,99; -0,03	96,50%	96,3%
		hohes Leistungslevel		6	0,38	-0,4; 1,15	95,90%	
Hct	%	moderates Leistungslevel	0,12	4	-0,9	-0,91; -0,89	0,00%	92,9%
		hohes Leistungslevel		9	0,5	-1,03; 2,03	94,80%	
RBC	10 ⁶ /µl	moderates Leistungslevel	-0,14	7	-0,15	-0,26; -0,04	89,60%	87,9%
		hohes Leistungslevel		2	0,06	-0,46; 0,59	0,00%	
MCH	pg	moderates Leistungslevel	nicht durchführbar					
		hohes Leistungslevel						
MCV	fl	moderates Leistungslevel	0,47	4	0,47	-0,72; 1,66	53,70%	53,7%
		hohes Leistungslevel		keine Teilnehmerinnen mit hohem Leistungslevel				
MCHC	g/dl	moderates Leistungslevel	-0,35	2	-0,35	-0,78; 0,08	0%	0,0%
		hohes Leistungslevel		keine Teilnehmerinnen mit hohem Leistungslevel				
WBC	10 ³ /µl	moderates Leistungslevel	0,02	3	-0,05	-0,75; 0,65	74,50%	74,5%
		hohes Leistungslevel		1	-0,01	-0,26; 0,24	-	
Plt	10 ⁹ /l	moderates Leistungslevel	10,21	2	10,21	-7,86; 28,28	51,00%	51,0%
		hohes Leistungslevel		keine Teilnehmerinnen mit hohem Leistungslevel				

Tabelle 15: Ergebnisse der nicht-adjustierten Subgruppen-Berechnungen der Metaanalyse für die männliche Studienpopulation. Die Subgruppen unterteilen die Ausdauersportler und ihre entsprechenden Kontrollgruppen in Ausdauersportler mit moderatem bzw. hohem Leistungslevel. Die Daten stellen die Berechnungen auf Basis des Random-Effects-Modells dar. Der Heterogenitätsschätzer I^2 gibt Aufschluss über die Einflüsse von Verzerrungen auf das Ergebnis sowie auf die verbleibende Heterogenität nach Unterteilung in die Subgruppen (siehe Kap. 2.3.6).

Hämatologischer Parameter	Einheit d. Ergebnisse	Subgruppe	Mittelwertsunterschied ohne Subgruppierung	Studienanzahl	Mittelwertsunterschied d. Subgruppen	95%-Konfidenzintervall	I^2 d. Subgruppe	verbleibende I^2
Hb	g/dl	moderates Leistungslevel	-0,48	10	-0,34	-1,04; 0,35	96,10%	92,3%
		hohes Leistungslevel		27	-0,52	-0,77; -0,27	88,20%	
Hct	%	moderates Leistungslevel	-1,02	8	-1,46	-3,25; 0,34	98,00%	94,2%
		hohes Leistungslevel		32	-0,89	-1,45; -0,33	89,50%	
RBC	$10^6/\mu\text{l}$	moderates Leistungslevel	-0,19	6	-0,18	-0,42; 0,07	96,80%	94,8%
		hohes Leistungslevel		11	-0,2	-0,35; -0,05	92,40%	
MCH	pg	moderates Leistungslevel	-0,26	2	-0,45	-1,14; 0,24	0,00%	43,0%
		hohes Leistungslevel		4	-0,21	-0,75; 0,33	54,50%	
MCV	fl	moderates Leistungslevel	1,25	2	0,28	0,09; 0,47	0,00%	96,8%
		hohes Leistungslevel		8	1,41	-1,89; 4,72	97,20%	
MCHC	g/dl	moderates Leistungslevel	0,1	2	0,29	-1,84; 2,43	66,50%	92,8%
		hohes Leistungslevel		8	0,1	-0,68; 0,88	93,50%	
WBC	$10^3/\mu\text{l}$	moderates Leistungslevel	-0,19	7	-0,19	-0,64; 0,26	76,00%	80,5%
		hohes Leistungslevel		17	-0,18	-0,49; 0,13	81,80%	
Plt	$10^9/\text{l}$	moderates Leistungslevel	1,18	4	0,73	-8,88; 10,34	0,00%	0,0%
		hohes Leistungslevel		4	-0,05	-25,45; 25,35	44,60%	

Es zeigt sich, dass nach Aufteilung in die Subgruppen, auch mehr weibliche hämatologische Parameter auf Basis des Random-Effects-Modells ohne Nullwert-Inklusion im 95%-Konfidenzintervall sind. Auch bei der männlichen Studienpopulation ist neben den bereits in Tabelle 13 präsentierten Werten nunmehr auch MCV auf Basis der nicht-adjustierten metaanalytischen Berechnungen ohne Nullwert-Inklusion im 95%-Konfidenzintervall. Die hämatologischen Parameter Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl und auch MCV werden nachfolgend anhand der Subgruppen-Forest-Plots besprochen. Für die übrigen hämatologischen Parameter kann auch nach Gruppenaufteilung nach Leistungslevel keine eindeutig nachweisbare Mittelwertsdifferenz kalkuliert werden. Da für die weibliche Studienpopulation drei (Hb, Hct, RBC) von acht Werten eine unterschiedliche Richtung (Erhöhung des Parameters vs. Verringerung, dargestellt durch das Vorzeichen) aufweisen, kann für die weibliche Studienpopulation die H_3 nicht angenommen werden. Es muss hier also von keinem stärkeren Unterschied der hämatologischen Variablen des „kleine Blutbildes“ von Ausdauersportler:innen mit hohem Leistungslevel im Gegensatz zu Ausdauersportler:innen mit moderatem Leistungsvermögen ausgegangen werden. Auch die männliche Studienpopulation weist keine durchgängig stärkeren Unterschiede der Subgruppe mit hohem Leistungsvermögen im Vergleich zur Subgruppe mit moderater Leistungsfähigkeit auf. Es muss also auch hier die H_3 verworfen werden und von keinem generellen Unterschied auf Basis der Leistungsfähigkeit ausgegangen werden.

3.2.2.1 Subgruppen-Forest-Plots für Hämoglobin

Sowohl für die weibliche als auch für die männliche Studienpopulation kann die Aufteilung der ursprünglichen Gruppen in nach Leistungslevel differenzierte Subgruppen mehr Klarheit in die Kalkulation der Mittelwertunterschiede bringen. Die Subgruppen-Forest-Plots können in Abbildung 10 und Abbildung 11 eingesehen werden. Hervorzuheben ist, dass durch die spezifischere Zusammenstellung der Gruppen sowohl bei den männlichen Ausdauersportlern als auch bei den Ausdauersportlerinnen mit den jeweils entsprechenden Kontrollpersonen eine geringfügige Zunahme des berechneten Mittelwertunterschieds (im Vergleich zu den präsentierten Ergebnissen in Kap. 3.2.1) auftritt. Die weiblichen Ausdauersportlerinnen mit moderatem Leistungsvermögen weisen ca. einen halben Hb-Punkt geringere Hämoglobinwerte auf, als die weiblichen Kontrollpersonen. In der nicht nach Leistungslevel aufgeteilten Analyse beträgt der Unterschied nur ca. 0,2 g/dl. Für die weibliche Subgruppe mit hohem Leistungslevel ist dieser Unterschied nicht ohne Nullwert-Inklusion möglich. Die männlichen Ausdauersportler mit hohem aerobem Leistungsvermögen weichen ebenfalls ca. 0,5 g/dl nach unten ab, im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Für den Ausdauersportlerkreis mit moderatem Leistungslevel ist der Nachweis ohne Nullwert-Überschreitung im 95%-Konfidenzintervall nicht möglich. Für beide Subgruppenanalysen ist die verbliebene Heterogenität gemessen an I^2 jedoch mit jeweils >90% noch enorm.

Subgruppen-Forest-Plot von Hb für männliche Studienteilnehmer

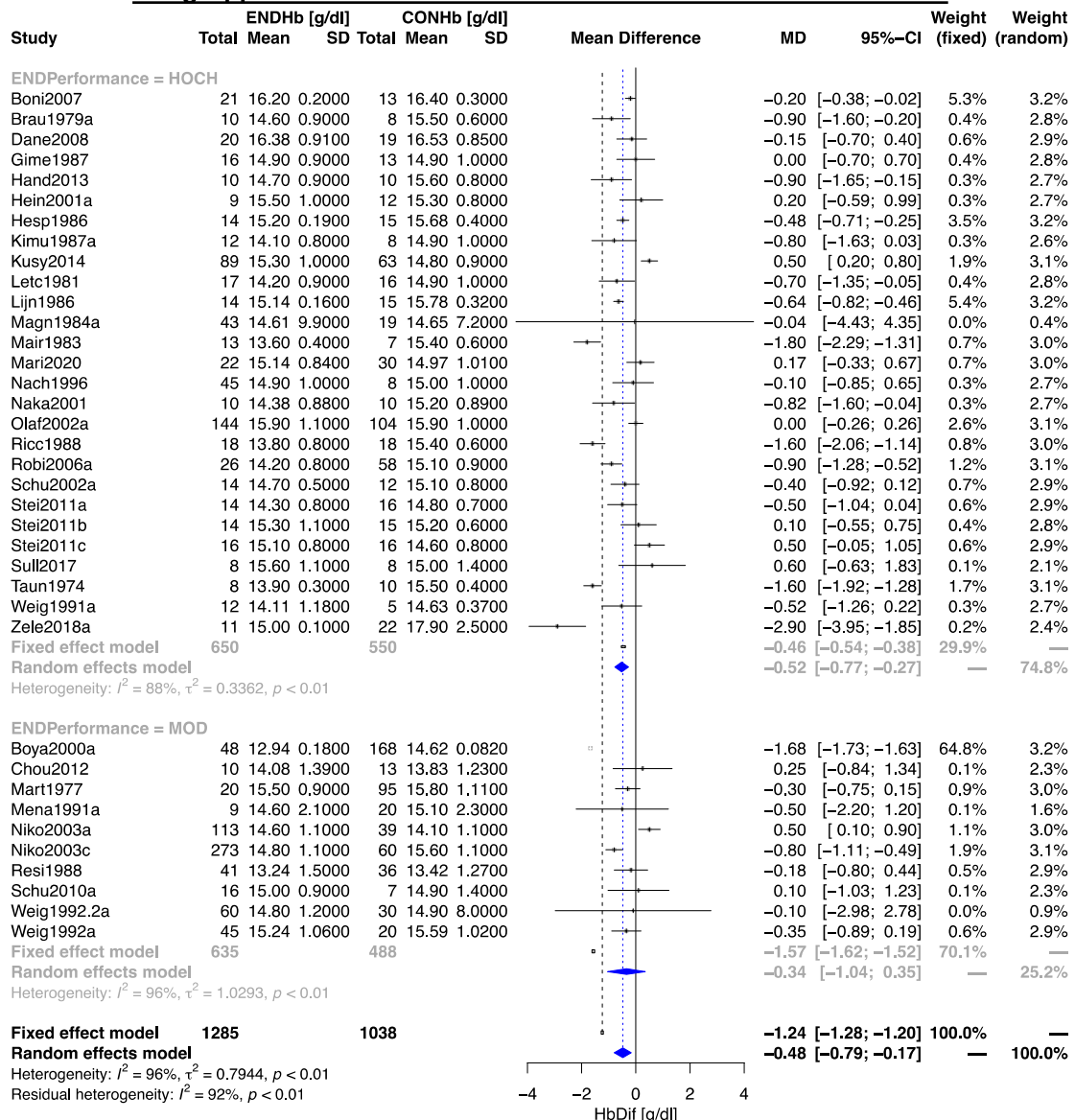


Abbildung 10: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämoglobingehaltes von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportler mit moderatem aeroben Leistungsvermögen

versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Abbildung 7.

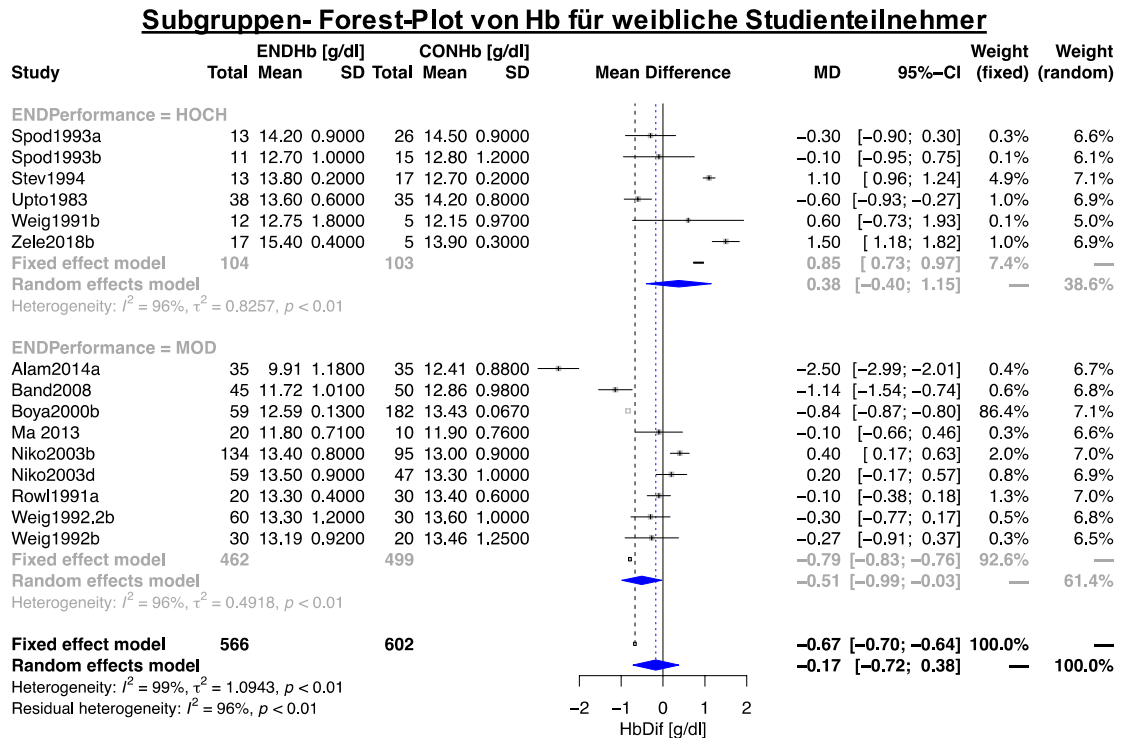


Abbildung 11: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämoglobingehaltes von weiblichen Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportlerinnen mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus weiblichen Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportlerinnen mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus weiblichen Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Abbildung 7.

3.2.2.2 Subgruppen-Forest-Plots für den Hämatokrit

Die männlichen Ausdauersportler mit hohem Leistungslevel zeigen vergleichbar zu den Ergebnissen ohne Gruppenaufteilung eine Verringerung um ca. 1% des Hämatokrit gegenüber den entsprechenden Kontrollpersonen. Der entsprechende Subgruppen-Forest-Plot ist in Abbildung 12 zu finden. Sowohl die Ausdauersportler mit moderatem Leistungslevel, als auch die Ausdauersportlerinnen mit hohem Leistungslevel bieten diesbezüglich keine Werte ohne Nullwertinklusion im 95%-Konfidenzintervall. Die weiblichen Ausdauersportlerinnen mit moderatem Leistungsvermögen hingegen können nahezu identische Verringerungen ohne Nullwert-Überschreitung im Konfidenzintervall präsentieren. Der entsprechende Subgruppen-Forest-Plot ist in Abbildung 13 dargestellt. Die verbleibende Heterogenität, dargestellt in mittels I^2 ist bei beiden Subgruppen-Analysen mit Werten um ca. 90% noch sehr hoch.

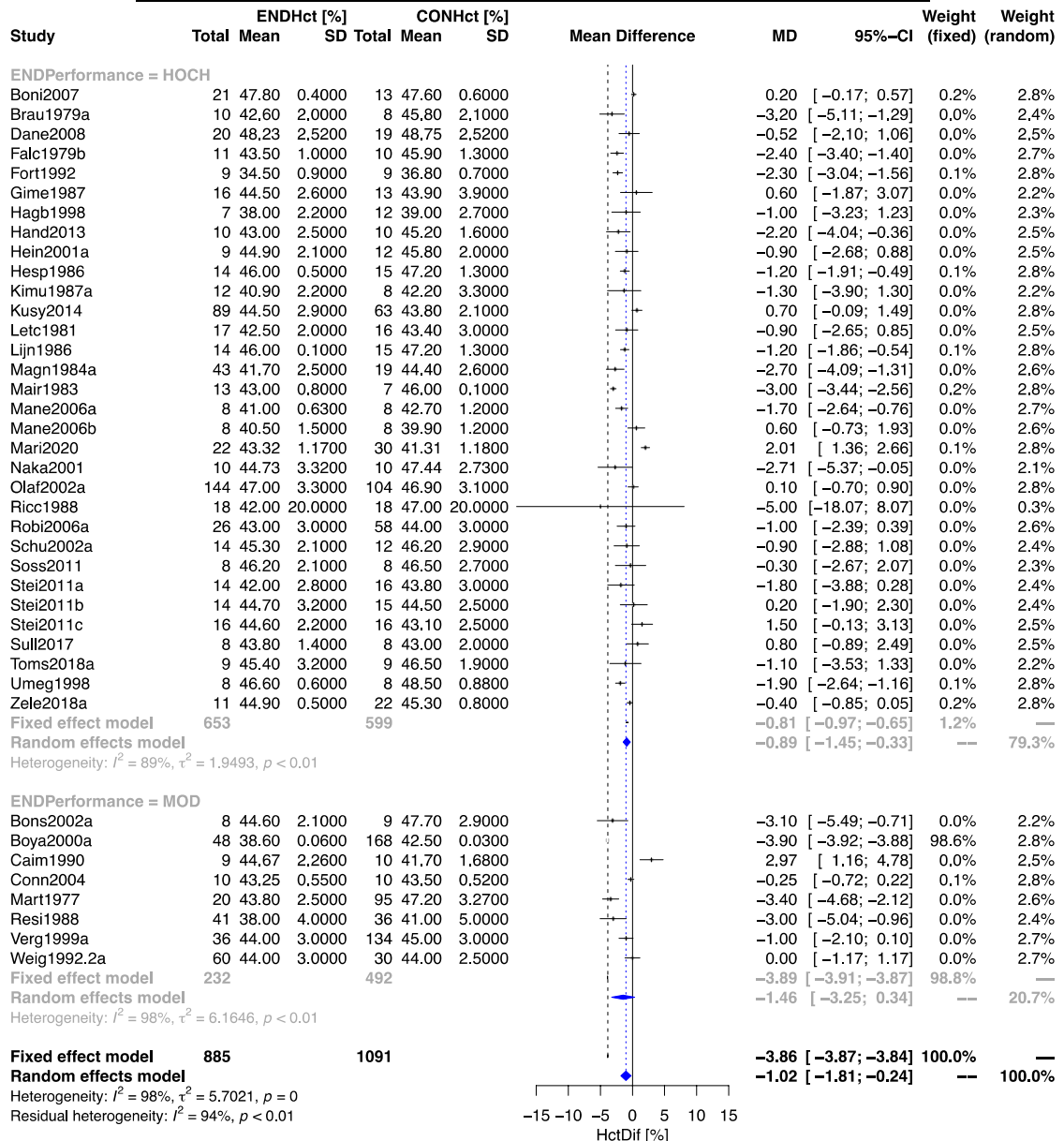
Subgruppen-Forest-Plot von Hct für männliche Studienteilnehmer

Abbildung 12: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämatokrits von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen

(oben dargestellt) sowie Ausdauersportler mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Abbildung 8.

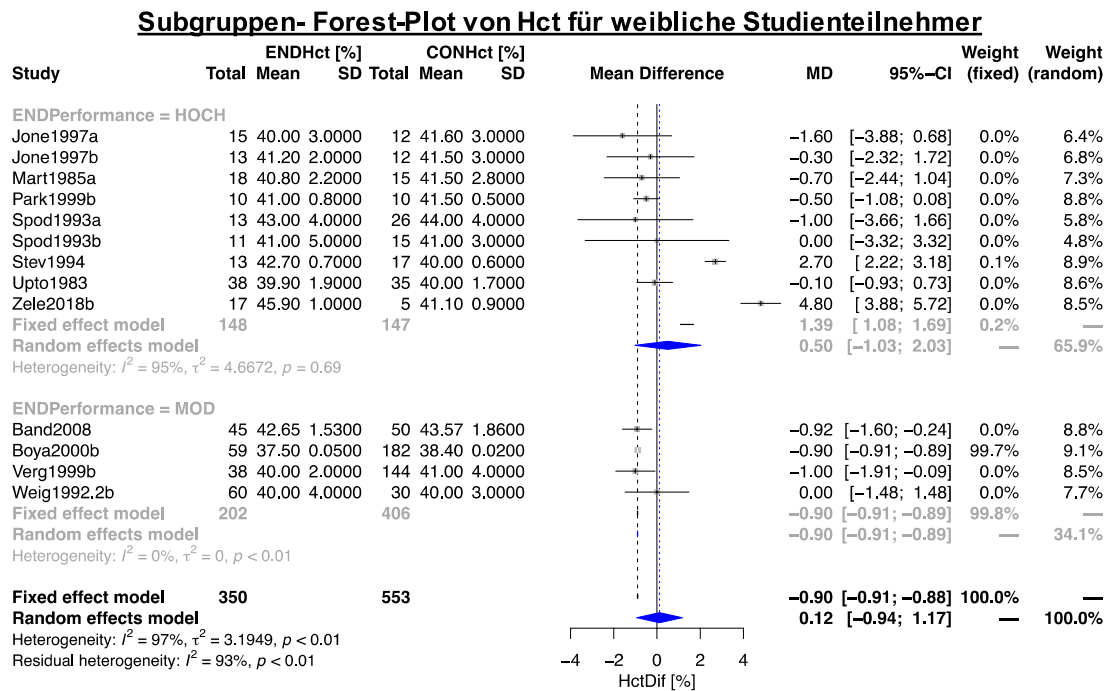


Abbildung 13: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede des Hämatokrit von weiblichen Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportlerinnen mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus weiblichen Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportlerinnen mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus weiblichen Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Abbildung 8.

3.2.2.3 Subgruppen-Forest-Plots für die Erythrozytenzahl

Bezogen auf die Erythrozytenzahl sind sowohl die männliche als auch die weibliche Studienpopulation bereits ohne Subgruppeneinteilung mit unadjustierten Ergebnissen ohne Nullwert-Inklusion im Konfidenzintervall aufgefallen. Auch liegen die Werte in vergleichbaren Bereichen. Dieser Trend setzt sich auch nach Subgruppeneinteilung fort. Die weiblichen Ausdauersportlerinnen mit moderatem Leistungslevel weisen eine geringfügige Verringerung der Erythrozytenzahl im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe auf. Die Ausdauersportlerinnen mit hohem Leistungslevel hingegen überschreiten den Nullwert im Konfidenzintervall. Die männlichen Ausdauersportler hohen Leistungslevels sind mit einer Verringerung von ca. $0,2 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ im nahezu identischen Wertebereich wie vor Subgruppeneinteilung. Die männlichen Ausdauersportler mit moderatem Leistungsvermögen hingegen liefern keine Ergebnisse ohne Nullwert-Inklusion im Konfidenzintervall. Abbildung 14 und Abbildung 15 präsentieren die entsprechenden Subgruppen-Forest-Plots. Die noch verbliebene Heterogenität I^2 ist für beide Subgruppen-Analysen sehr hoch und mit Werten um ca. 90% ein klares Indiz für eine heterogene Gruppenzusammensetzung trotz Aufteilung.

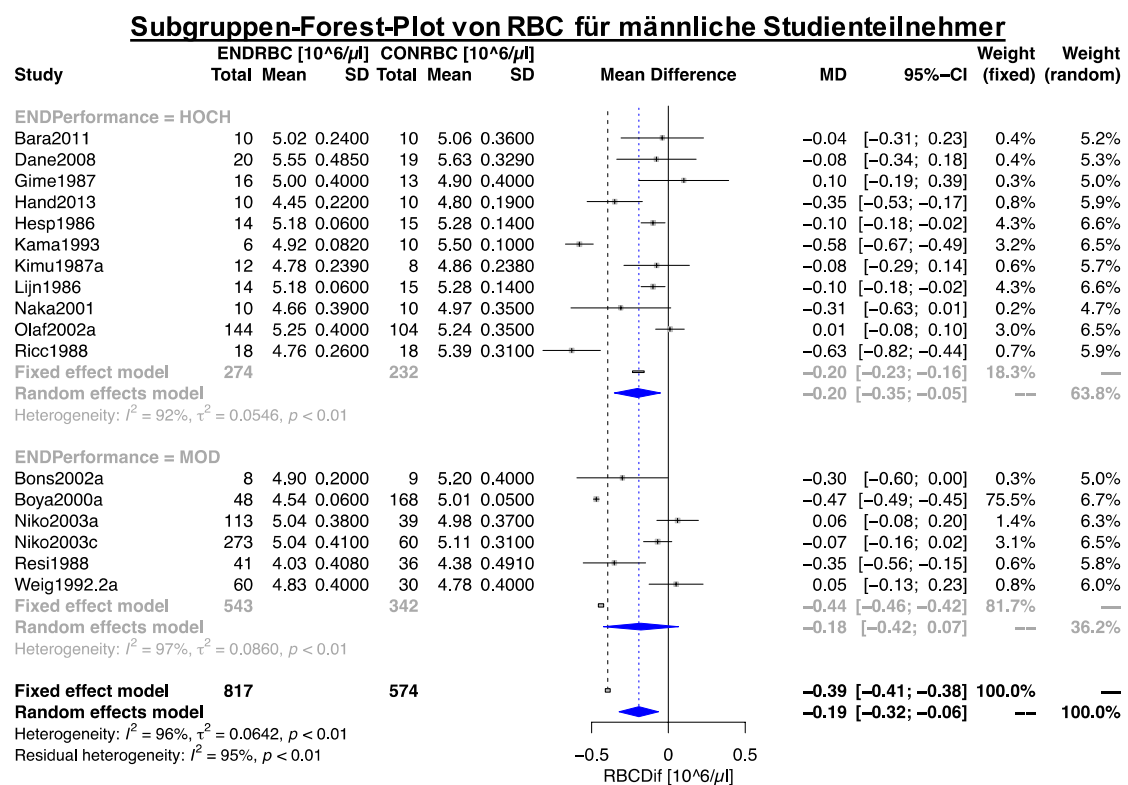


Abbildung 14: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Erythrozytenzahlen von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung

innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aerobem Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportler mit moderatem aerobem Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Abbildung 9.

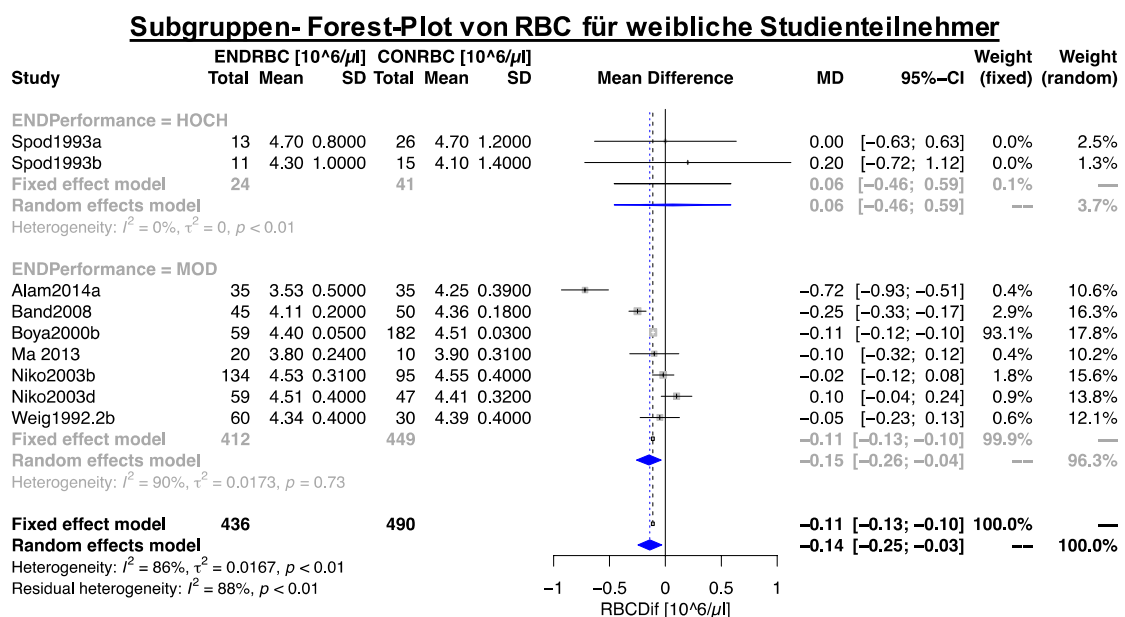


Abbildung 15: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Erythrozytenzahlen von weiblichen Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an, die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportlerinnen mit hohem aerobem Leistungsvermögen versus weiblichen Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportlerinnen mit moderatem aerobem Leistungsvermögen versus weiblichen Kontrollpersonen (unten dargestellt).

Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Abbildung 9.

3.2.2.4 Subgruppen Forest-Plot für MCV

Die männlichen Ausdauersportler mit moderatem Leistungsvermögen zeigen eine Exklusion des Nullwerts im Konfidenzintervalls mit einem positiven Wert von ca. 0,3 fl für MCV. Dies ist dahingehend interessant, da im adjustierten metaanalytischen Vorgehen ohne Subgruppenaufteilung ebenfalls eine Erhöhung des MCV ohne Nullwertinklusion im Konfidenzintervall präsentiert wird (siehe Tabelle 13). Die Werteausprägungen unterscheiden sich zwar fast um den Faktor zehn, jedoch ist eine Erhöhung des MCV in der männlichen Population der moderat leistungsfähigen Ausdauersportler nun auch unadjustiert nachweisbar. Die weibliche Studienpopulation insgesamt, aber auch die männlichen Ausdauersportler mit hohem Leistungsvermögen liefern für MCV keine Ergebnisse ohne Nullwertüberschreitung im 95%-Konfidenzintervall. Der entsprechende Subgruppen-Forest-Plot ist gemeinsam mit der Präsentation der „nicht-signifikanten“ Ergebnisse in der Abbildung 16 dargestellt.

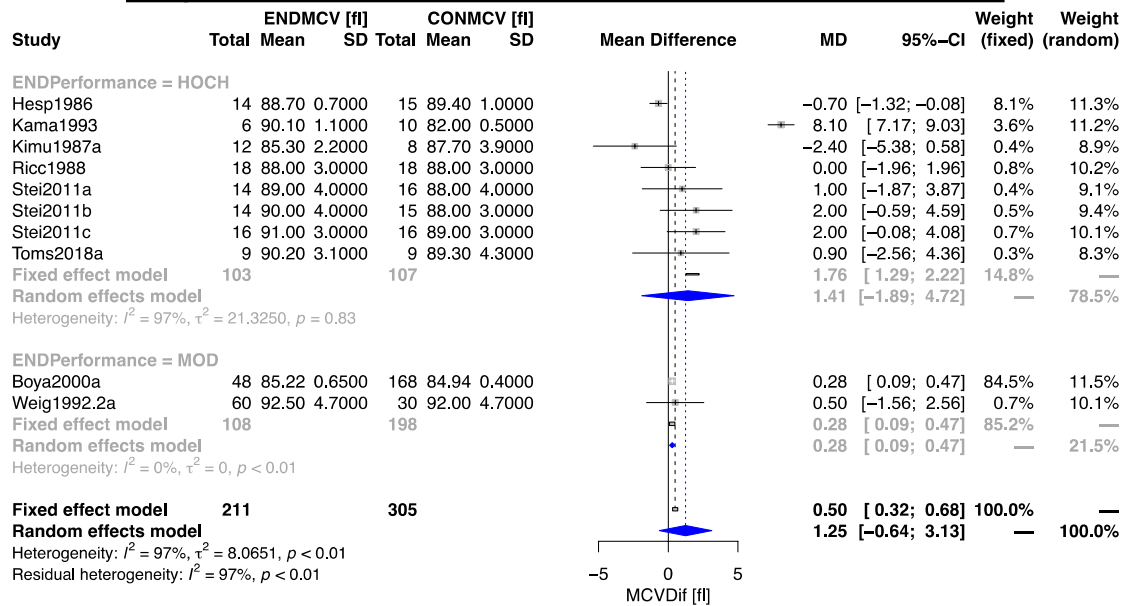
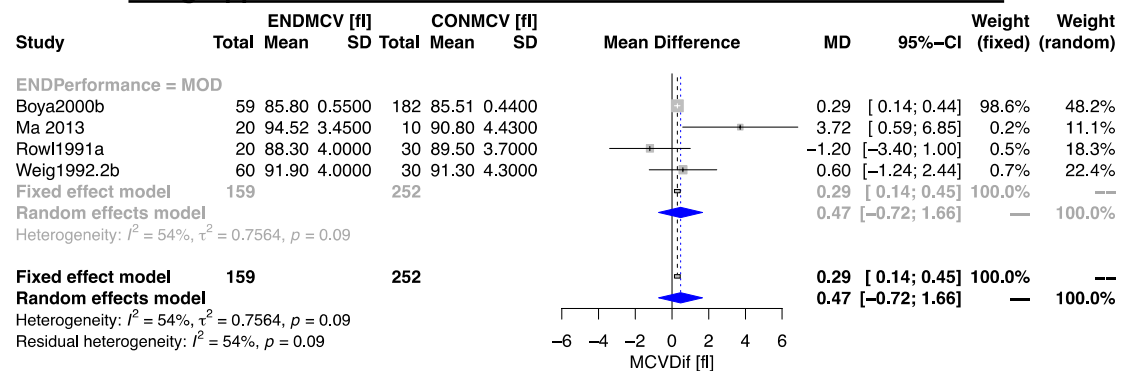
Subgruppen-Forest-Plot von MCV für männliche Studienteilnehmer**Subgruppen- Forest-Plot von MCV für weibliche Studienteilnehmer**

Abbildung 16: Subgruppen-Forest-Plot der beider Geschlechter für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCV von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler:innen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an, die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler:innen mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportler:innen mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals

die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 12 und Tabelle 13.

3.2.3 Ergebnisse der Referenzwertberechnungen

Die Referenzwerte wurden nach dem in Kap. 2.4 vorgestellten Verfahren berechnet. Die Referenzbereiche der hämatologischen Parameter für weibliche sowie männliche Kontrollpersonen bzw. Ausdauersportlerinnen und Ausdauersportler sind mit den üblichen zwei Standardabweichungen sowie dem 95%-CI in Tabelle 16 und Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 16: Referenzwerte für die hämatologischen Parameter des "kleinen Blutbildes" für Ausdauersportlerinnen und weibliche Kontrollpersonen in dieser Studie. Die Referenzbereiche sind mit zwei Standardabweichungen und dem 95%-CI angegeben. Die grün eingefärbten Felder repräsentieren den hämatologischen Parameter für welchen ein Mittelwertunterschied metaanalytisch auch ohne Inklusion des Nullwertes im 95%-Konfidenzintervall kalkuliert werden kann.

Hämatologischer Parameter	Studien-anzahl	Teilnehmer-zahl d. weibl. Kontrollpers.	Referenzbereich d. weibl. Kontrollpers.	95%-Konfidenzintervall d. weiblichen Kontrollpersonen	Teilnehmerzahl d. Ausdauer-sportlerinnen	Referenzbereich d. Ausdauer-sportlerinnen	95%-Konfidenzintervall d. Ausdauersportlerinnen
Hb	15	602	13,21 ± 1,56 g/dl	12,96; 13,47 g/dl	566	13,02 ± 0,5 g/dl	12,54; 13,51 g/dl
Hct	13	553	41,13 ± 4,34 %	40; 42,27 %	350	41,2 ± 4,42 %	39,22; 43,17 %
RBC	9	490	4,37 ± 0,1 10 ⁶ /μl	4,28; 4,47 10 ⁶ /μl	436	4,22 ± 0,16 10 ⁶ /μl	4,07; 4,38 10 ⁶ /μl
MCH	1	30	30,7 ± 3,4 pg	30,09; 31,31 pg	60	30,7 ± 3,2 pg	30,30; 31,11 pg
MCV	4	252	89,19 ± 7,66 fl	85,75; 92,63 fl	159	90,11 ± 7,84 fl	85,66; 94,56 fl
MCHC	2	80	31,63 ± 7,5 g/dl	27,68; 35,58 g/dl	105	30,86 ± 8,96 g/dl	25,96; 35,76 g/dl
WBC	4	166	6,33 ± 2,24 10 ³ /μl	6,19; 6,47 10 ³ /μl	225	6,15 ± 2,16 10 ³ /μl	5,60; 6,70 10 ³ /μl
Plt	2	142	237,79 ± 104,02 10 ⁹ /l	210,40; 265,12 10 ⁹ /l	193	251,68 ± 114,36 10 ⁹ /l	243,66; 259,71 10 ⁹ /l

Tabelle 17: Referenzwerte für die hämatologischen Parameter des "kleinen Blutbildes" für Ausdauersportler und männliche Kontrollpersonen in dieser Studie. Die Referenzbereiche sind mit zwei Standardabweichungen und dem 95%-CI angegeben. Die grün eingefärbten Felder repräsentieren diejenigen hämatologischen Parameter für welche ein Mittelwertunterschied metaanalytisch auch ohne Inklusion des Nullwertes im 95%-Konfidenzintervall kalkuliert werden kann.

Hämatologischer Parameter	Studienanzahl	Teilnehmerzahl d. männl. Kontrollpers.	Referenzbereich d. männl. Kontrollpers.	95%-Konfidenzintervall d. männlichen Kontrollpersonen	Teilnehmerzahl d. Ausdauersportler	Referenzbereich d. Ausdauersportler	95%-Konfidenzintervall d. Ausdauersportler
Hb	37	1038	15,22 ± 0,26 g/dl	14,96; 15,47 g/dl	1285	14,75 ± 0,4 g/dl	14,35; 15,15 g/dl
Hct	40	1091	44,51 ± 3,98 %	43,71; 45,31 %	885	43,46 ± 3,78 %	41,86; 45,06 %
RBC	17	574	5,09 ± 0,12 10 ⁶ /μl	4,97; 5,20 10 ⁶ /μl	817	4,89 ± 0,18 10 ⁶ /μl	4,71; 5,07 10 ⁶ /μl
MCH	6	117	30,22 ± 2,96 pg	29,46; 30,98 pg	155	29,89 ± 2,84 pg	29,39; 30,39 pg
MCV	10	305	87,74 ± 5,06 fl	86,08; 89,39 fl	211	88,96 ± 5,3 fl	87,20; 90,73 fl
MCHC	10	214	33,35 ± 0,5 g/dl	32,86; 33,84 g/dl	310	33,48 ± 2,98 g/dl	32,75; 34,22 g/dl
WBC	24	362	5,99 ± 0,32 10 ³ /μl	5,68; 6,30 10 ³ /μl	651	5,85 ± 0,28 10 ³ /μl	5,58; 6,11 10 ³ /μl
Plt	8	167	234,11 ± 93,7 10 ⁹ /l	213,65; 254,58 10 ⁹ /l	466	231,51 ± 103,88 10 ⁹ /l	209,94; 253,08 10 ⁹ /l

Zur verbesserten Visualisierung der potentiellen Unterschiede von Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen sind in Abbildung 17 und Abbildung 18 die Referenzbereiche der Studienpopulationen vergleichend gegenübergestellt. Als Orientierungspunkt sind zusätzlich die aktuellen Referenzbereiche aus der Literatur dargestellt. Dies erlaubt eine Einordnung der Ergebnisse und macht deutlich, dass lediglich in Einzelfällen, die spezifizierten aktualisierten Referenzbereiche für Ausdauersportler:innen die etablierten Referenzbereiche verlassen. In diesen Fällen jedoch ist es nunmehr möglich unnötige Diagnostik zu vermeiden und die auffälligen Werte mit der präanalytischen Komponente des Ausdauersports ausreichend erklärbar zu machen.

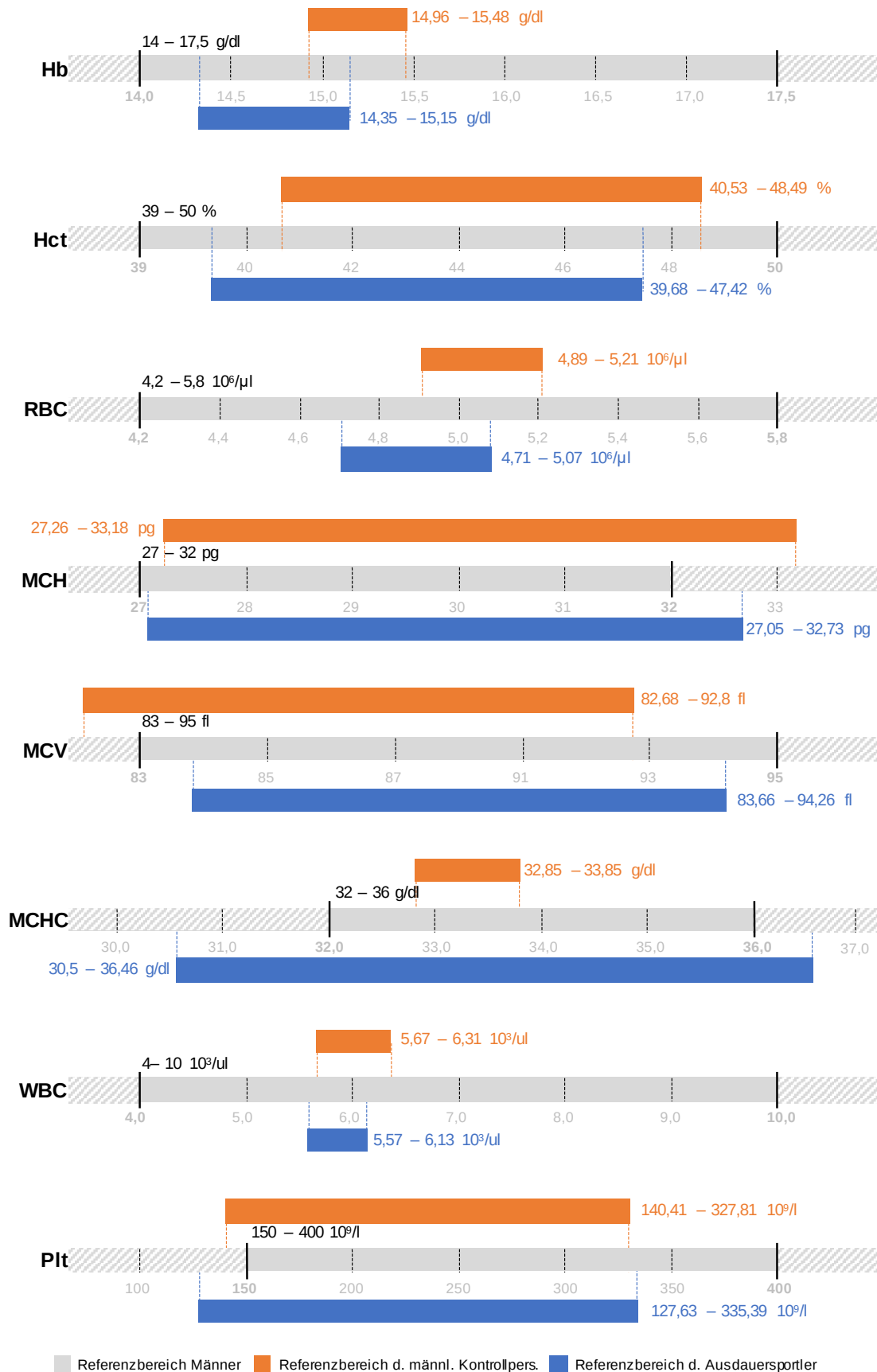


Abbildung 17: Vergleichende Darstellung der Referenzbereiche für männliche Ausdauersportler (= blau / unterhalb des grauen Referenzbereichs aus der Literatur (78-80, 153, 154) siehe Tabelle 8) und männliche Kontrollpersonen (= orange / oberhalb des

grauen Referenzbereichs aus der Literatur (78-80, 153, 154) siehe Tabelle 8). Der jeweilige graue Balken des links angegebenen hämatologischen Parameters stellt den in der Literatur angegebenen Referenzbereich dar. Die schraffierten grauen Bereiche außerhalb der Literaturwerte dienen der Einordnung ggf. erweiterter Referenzbereichswerte. Die exakten Literaturwerte ((78-80, 153, 154) siehe Tabelle 8) der Referenzbereiche sind in schwarzer Schrift knapp über den grauen Balken dargestellt.

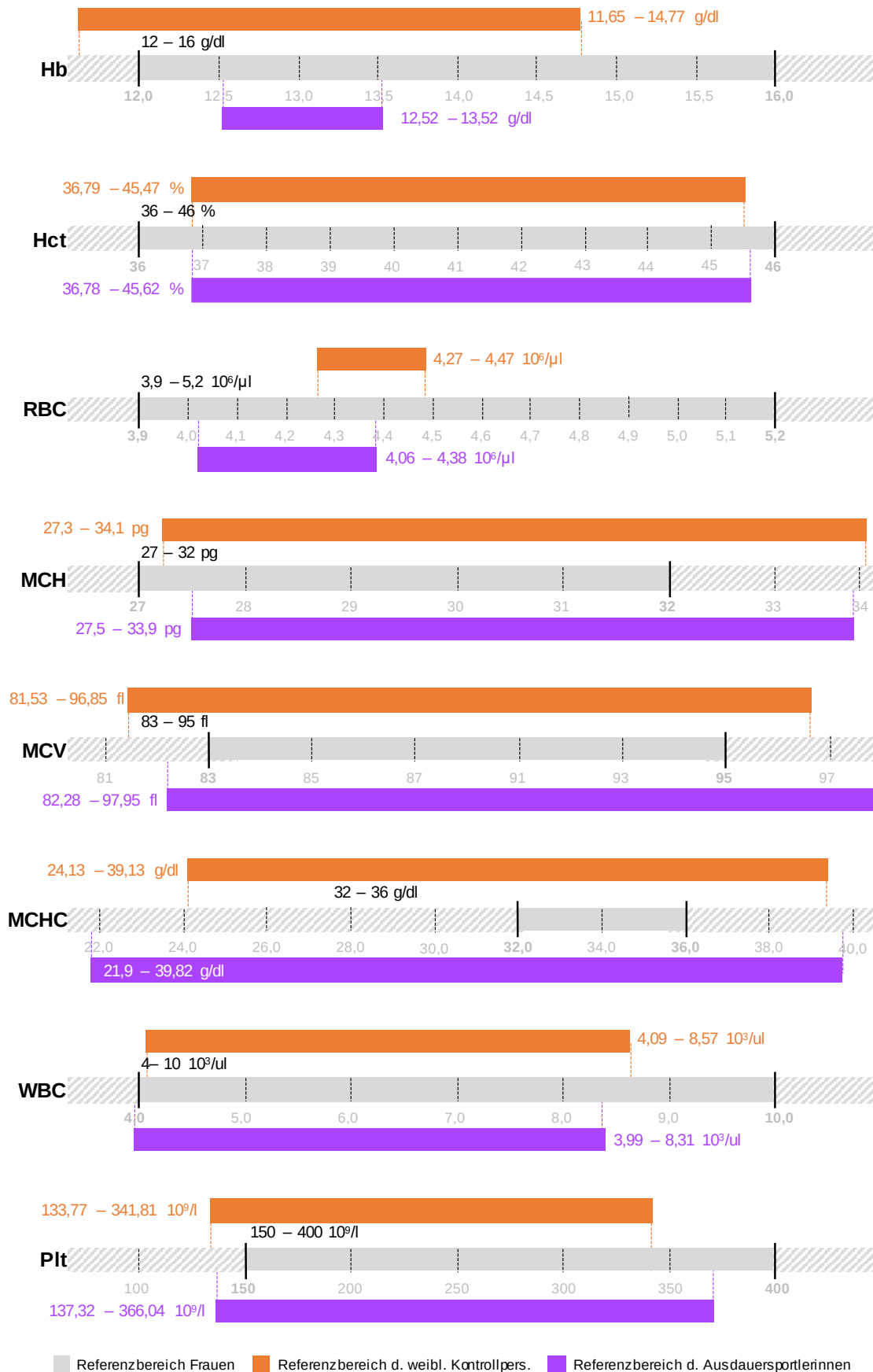


Abbildung 18: Vergleichende Darstellung der Referenzbereiche für weibliche Ausdauersportlerinnen (= pink / unterhalb des grauen Referenzbereichs aus der Literatur (78-80, 153, 154) siehe Tabelle 8) und weibliche Kontrollpersonen (= orange / oberhalb

des grauen Referenzbereichs aus der Literatur (78-80, 153, 154) siehe Tabelle 8). Der jeweilige graue Balken des links angegebenen hämatologischen Parameters stellt den in der Literatur angegebenen Referenzbereich dar. Die schraffierten grauen Bereiche außerhalb der Literaturwerte dienen der Einordnung ggf. erweiterter Referenzbereichswerte. Die exakten Literaturwerte ((78-80, 153, 154) siehe Tabelle 8) der Referenzbereiche sind in schwarzer Schrift knapp über den grauen Balken dargestellt.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der Untersuchung unterliegen methodischen und statistischen Einflüssen deren Vorhandensein ebenso wie die Interpretation der Daten zu diskutieren sind. Nachfolgend werden demnach Vorschläge zur Interpretation der Daten auf der Grundlage der existierenden Literatur gemacht und versucht die Ursachen für etwaige Abweichung von den bis dato geltenden Werten zu identifizieren bzw. einzugrenzen. Auch eine Darstellung möglicher Einflussfaktoren unterschiedlicher Genese auf die Ergebnisse ist Teil dieses Abschnitts.

4.1 Einordnung und Interpretation der Ergebnisse

Die Grundlage für die Interpretation der Daten stellen stets die Ergebnisse der Berechnungen mittels Random-Effects-Modell dar. Die entsprechenden Werte sind der Tabelle 12 und Tabelle 13 für die adjustierten und nicht-adjustierten Metaanalyse-Ergebnisse der gesamten männlichen und weiblichen Studienpopulation zu finden. Weiterhin können der Tabelle 14 und Tabelle 15 die Ergebnisse der Subgruppen-Analysen sowie der Tabelle 16 und Tabelle 17 die Referenzwertberechnungen entnommen werden.

Unbedingt anzumerken gilt es, dass teils niedrigere - insb. untere Referenzwerte in der gängigen Literatur kursieren (153). Diese Werte konnten zwar metaanalytisch nicht oder nur teilweise bestätigt werden, sind jedoch mit dem Ziel formuliert unterhalb der angegebenen Werte eine entsprechende Anämiediagnostik einzuleiten. Dies dient somit eher als eine klinische Entscheidungshilfe (154) und hat somit direkte praktische Relevanz und weniger Bestätigungscharakter für Referenzwerte.

In weiten Bereichen des Blutbildes (alle außer Hb, RBC, Hct) scheint es keine massiven Unterschiede zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen zu geben. Die Referenzbereiche überschneiden sich in weiten Bereichen und geringfügig erahnbare Tendenzen sind größtenteils ohne praktische Relevanz. Es lässt sich somit festhalten, dass für die Erythrozytenindizes, für die Leukozytenzahl und für die Thrombozytenzahl auf Basis der hier vorliegenden Daten zum aktuellen Zeitpunkt kein Unterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen besteht.

Klinisch relevant ist somit insbesondere der Hämoglobinwertunterschied mit Blick auf die männliche Patientenkohorte. Hier sind regelhafte Verringerungen der ausdauertrainierten Personen um 0,5 g/dl vorzufinden.

4.1.1 Einordnung und Interpretation für Hämoglobin

Sowohl die weibliche als auch die männliche Studienpopulation weist für Hämoglobin Besonderheiten bei Betrachtung der Ausdauersportler:innen vs. Kontrollpersonen auf. Die weiblichen moderat trainierten Ausdauersportlerinnen zeigen ebenso wie die

männliche Ausdauersportler hohen Leistungsvermögens eine Abnahme um ca. 0,5 g/dl im Vergleich zu der entsprechenden Kontrollgruppe. Die männlichen Ausdauersportler mit moderatem Leistungslevel sind bei der Subgruppenanalyse nicht von einem nachweisbaren Unterschied ohne Nullwert-Inklusion im 95%-Konfidenzintervall betroffen. Dies war bei der Analyse der gesamten männlichen Ausdauersportler noch der Fall. Der Grund hierfür könnte in dem Populations-Übergewicht der Ausdauersportler mit hohem Leistungsstand (27 Studien) im Vergleich zur den moderat leistungsfähigen männlichen Ausdauersportlern (10 Studien) liegen.

Da auch die Adjustierung eine Verringerung des Hämoglobingehaltes ohne Nullwert-Inklusion für die gesamte Population der weiblichen Ausdauersportlerinnen im Vergleich zu den entsprechenden weiblichen Kontrollpersonen zeigt, ist zu erwarten, dass bei fiktiv größeren Populationsdaten auch diese Werteverringerung in den Bereich der Nachweisbarkeit verlagert werden könnte.

Für die Praxis gilt es somit festzuhalten, dass bei einem verringerten Hämoglobingehalt der Athletin bzw. des Athleten unterhalb der Grenzen des für Ausdauersportler:innen neu kalkulierten Werte (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17) eine individuelle und genaue Ursachensuche erfolgen sollte. Dies gilt prinzipiell jedoch auch für nicht ausdauersport-treibende Kontrollpersonen. Den Beginn hierfür stellt selbstverständlich eine ausführliche Anamnese. Sollten hier keine anämietyischen Symptome wie Müdigkeit, Leistungsabfall oder ähnliches eruiert werden können, ist trotz erniedrigter Laborwerte für Hämoglobin bei Ausdauersportler:innen nicht zwangsläufig von einer Pathologie auszugehen. Der Grund kann eine relative Verringerung des Hämoglobingehaltes sein, welche dadurch begründet wird, dass sowohl Blut-, jedoch insbesondere Plasma-Volumen des/der Ausdauer-Patienten*in vergrößert sind. Es sind bereits seit vielen Jahren derartige Fälle in der Literatur beschrieben und prägen bei Ausdauersportler:innen sogar einen besonderen Wortlaut: Pseudoanaemia athletica bzw. Athletes' Pseudoanaemia (3, 37, 42).

Eine Festlegung ob die gemessenen Veränderungen im Einzelfall pathologischer/ absoluter oder physiologischer/ relativer Natur sind, ist endgültig nur durch eine Bestimmung des Plasma-Volumens möglich. Dieser Untersuchung gegenübergestellt werden sollten jedoch Ursachensuchen näherliegender Genese. Diese wären ggf. ein Blutaussstrich zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie mit Hinweisen auf mikro-/ makrozytäre bzw. hypochrome Anämieformen. Alternativ sind weitere labormedizinische Testungen denkbar. Diese könnten u.a. die individuelle Bestimmung zum Eisenstatus oder Erythrozytenabbauprodukten bzw. Retikulozytenzahlen umfassen. Insgesamt gilt es jedoch abzuwägen, ob die ggf. erniedrigten Werte für Hämoglobin überhaupt mit einem subjektiven Leidensdruck einhergehen bzw. ob ein ausbleibender Leistungszuwachs allein durch die Verringerung des Hämoglobingehalts erklärbar ist. Für die Behandlung von speziellen diagnostizierten Anämieformen wie z.B. der Anämie aufgrund eines Eisenmangels sind bereits etablierte Strategien speziell für den Ausdauersport in der Literatur beschrieben (20, 42).

4.1.2 Einordnung und Interpretation für den Hämatokrit

Der erniedrigte Hämatokrit, welcher mit ca. 1% bei den moderat leistungsfähigen Ausdauersportlerinnen, aber auch bei der Subgruppe der hoch leistungsfähigen Ausdauersportler nachgewiesen werden konnte, ist der zweite Wert welcher durch Nullwert-Exklusion auffällt. Die gesamte männliche Studienpopulation kann eine Verringerung des Hämatokrit ebenfalls um ca. 1% nachweisen, jedoch zeigt sich, dass die darin enthaltenen moderat leistungsfähigen Ausdauersportler durch den geringen Anteil an der Studiengesamtzahl für diesen hämatologischen Parameter nicht länger ohne Nullwert-Überschreitung beschreibbar sind. Die praktische Relevanz einer 1%-igen Hämatokritverringerung ist ebenfalls stark eingeschränkt.

4.1.3 Einordnung und Interpretation für die Erythrozytenzahl

Für die Erythrozytenzahlen weisen sowohl die männliche als auch die weibliche Studienpopulation Unterschiede zwischen ausdauertrainierten und nicht-ausdauertrainierten Personen auf. Auch hier gibt es zusätzliche Unterschiede bei einer weiteren Analyse der Subgruppen wie in Kap. 3.2.1.4 und 3.2.2.3 dargestellt. Da bei den Ausdauersportlerinnen mit hohem aerobem Leistungsvermögen lediglich zwei Studien die Datengrundlage bilden ist die Nullwert-Überschreitung in diesem Fall ggf. hierdurch erklärbar. Bei der männlichen moderat ausdauertrainierten Subgruppe ist das Konfidenzintervall zwar mit minimaler Nullwertinklusion, der Großteil des 95%-Konfidenzintervalls liegt jedoch sehr nah an dem für die gesamte männliche Ausdauerpopulation gemessenen Effekt. Es kann diese Nullwertüberschreitung somit also ggf. ebenfalls eingeordnet werden.

Die Gründe für eine Verringerung der Erythrozytenzahlen könnten ähnlich zu den in Kap. 4.1.1 beschriebenen Vorgängen bei Hämoglobin eine Hämodilution i. S. d. Pseudoanaemia athletica bzw. Athletes' Pseudoanaemia (3, 37, 42, 153) sein und somit lediglich eine relative Verringerung darstellen. Etwaige Abweichungen von den in Kap. 3.2.3 dargestellten Referenzwerten in der klinischen Diagnostik sollten immer im Zusammenhang mit den weiteren hämatologischen Parametern des kleinen Blutbildes betrachtet werden, um relative Verzerrungen auszuschließen.

4.1.4 Einordnung und Interpretation der übrigen Referenzbereiche

Bei der Einordnung der neu kalkulierten Referenzbereiche ergibt sich größtenteils eine Übereinstimmung mit den etablierten Referenzbereichen in der Literatur. Abweichungen vom Referenzbereich sind in den meisten Fällen durch Überschreitungen der etablierten Grenzen aufgrund der breiten Standardabweichungen begründbar.

Für die weibliche Studienpopulation stechen MCH, MCV, MCHC und Plt heraus. MCH zeigt eine potentielle geringfügige Überschreitung der kalkulierten Grenzbereiche von Kontrollen und Ausdauersportlerinnen bei maximaler Abweichung nach oben. Da dieser Wert auf Basis einer einzigen Studie berechnet wurde, ist die Belastbarkeit jedoch minimal. MCV zeigt ebenfalls geringe Abweichungsmöglichkeiten nach oben bzw. unten,

überlagert sich jedoch im Großteil der potentiellen Messwerte mit den Angaben aus den etablierten Referenzbereichen. Bei MCHC ist die Situation jedoch eine andere. Bereits der Mittelwert der weiblichen Kontrollpersonen sowie der Ausdauersportlerinnen befindet sich unter der etablierten Grenze von 32 g/dl. Die sehr großen Standardabweichungen der neu kalkulierten Referenzbereiche schießen jedoch zusätzlich auch im oberen Bereich über die Grenzen der Literaturwerte hinaus. Da die Werte dieser Untersuchung lediglich auf Basis von zwei Studien kalkuliert werden ist jedoch somit auch hier die Belastbarkeit eher gering. Das Gleiche gilt für die potentiell die untere Grenze unterschreitenden Werte der Thrombozytenzahlen der weiblichen Population, welche auf einer nur zwei Studien umfassenden Datengrundlage berechnet sind.

Für die männliche Studienpopulation ergeben sich bei deutlich besserer Datengrundlage nur bei zwei hämatologischen Parametern potentiell rechnerische Abweichungen von den in der Literatur angegebenen Referenzbereichen. Für MCHC der Ausdauersportler ergibt sich eine mögliche Überschreitung der unteren und oberen Grenze. Der Mittelwert liegt hier jedoch innerhalb der etablierten Bereiche. Dies trifft auch für die Thrombozytenzahlen zu. Bei beiden hämatologischen Parametern wird der angegebene Referenzbereich nur verlassen, wenn das Maximum der angegebenen Standardabweichung angenommen wird.

Es ist somit festzuhalten, dass bei einer Beurteilung des Blutbildes von Ausdauersportler:innen nur für den Hämoglobingehalt, den Hämatokrit sowie für die Erythrozytenzahlen die neu kalkulierten Referenzbereiche von praktischem Nutzen sind und hier insb. Die Abweichung des Hämoglobins im klinischen Alltag Verwendung finden wird. Die Beurteilung der Erythrozytenindizes, sowie der Leuko- und Thrombozytenzahl ist weiterhin mit den gängigen Grenzwerten aus der Literatur möglich. Bei Abweichungen nach unten bzw. oben ist stets eine individuelle und patientenzentrierte Ursachensuche durchzuführen.

4.1.5 Teilweise Bestätigung von Veränderungen der hämatologischen Basisdiagnostik

Die in der Literatur beschriebne Pseudoanaemia athletica bzw. Athletes' Pseudoanaemia (3, 37, 42, 153) sowie die daraus resultierenden Veränderungen der hämatologischen Basisdiagnostik können durch die durchgeführte Metaanalyse teilweise bestätigt werden. Eine Reduktion insb. der roten Blutzellreihe ist in Teilen bestätigt worden bzw. zeichnet sich auf breiter Basis ab. Der zugrundeliegende Mechanismus der Hämodilution scheint eine logische Erklärung der gefundenen Ergebnisse zu sein. Damit ist an einer deutlich größeren Population von Ausdauersportler:innen im direkten Vergleich zu Nicht-Sporttreibenden die Besonderheit des spezifischen Kollektivs der Ausdauersporttreibenden im medizinischen Alltag bestätigt worden.

Die in Tabelle 9 angegebenen unteren Grenzwerte von Hämoglobin für die Einleitung einer Diagnostik bei Ausdauersportler:innen von <11 g/dl bzw. <13 g/dl (153) sind mit Blick auf die hier dargestellten metaanalytischen Ergebnisse recht zutreffend gewählt.

Auch dass sowohl die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen keine bzw. lediglich minimale Veränderungen im Vergleich zur Kontrollpopulation aufweisen kann bestätigt werden.

Leider konnte jedoch auch diese Metaanalyse nicht abschließend aufdecken wie und ob sich einzelne Parameter der hämatologischen Basisdiagnostik durch Ausdauersport verändern. Somit sind die in Tabelle 9 vorhandenen Lücken durch die Abbildungen der Referenzbereiche in Abbildung 17 und Abbildung 18 nur teilweise gefüllt.

Weiterhin bleibt offen bzw. suffizient empirisch zu klären warum die Hämodilution nur die rote Zellreihe in diesem Ausmaß affektiert und sowohl die Thrombozyten keinerlei als auch die Leukozyten keiner nennenswerten Reduktion unterliegen.

4.2 Einfluss auf die metaanalytischen Ergebnisse der hämatologischen Parameter

Die Ergebnisse der Metaanalyse nach der Adjustierung geben Hinweise auf die Veränderung der Mittelwertunterschiede bzw. der Referenzbereiche, wenn keine small-study effects die zugrundeliegenden Daten beeinflussen. Bei der Betrachtung der Referenzbereiche ist es somit sinnvoll auch einen Blick auf die adjustierten Ergebnisse zu werfen, denn hieraus ergibt sich ein Hinweis auf die Beeinflussung des Referenzbereichs.

Jedoch sind neben diesen methodischen und statistischen Einflussfaktoren auch Einflüsse auf Ebene der Primärdaten zu nennen. Diese weitaus vielfältigeren Moderatoren geben Hinweise auf analytische Genauigkeit und verdeutlichen die Bedeutung einer qualitativ hochwertigen Präanalytik. Zusätzlich lässt sich auch eine metaanalytische Zeit-Komponente als bis dato unberücksichtigte Moderatorvariable darstellen, welche hier kurz offengelegt werden soll.

4.2.1 Statistische und methodische Einflüsse

Die Berechnung der Metaanalyse und der korrekten Referenzbereiche bedient sich statistischer Instrumente und Methoden, welche nachfolgend hinsichtlich ihrer evtl. Unzulänglichkeiten überprüft werden. Doch auch die Interpretation der generierten Daten ist aufgrund der Komplexität der metaanalytischen Berechnungen sowie der Adjustierungsmethoden bzw. der Gruppen- und Subgruppeneinteilung nicht trivial und es soll auf potentielle Fallstricke hingewiesen werden.

4.2.1.1 Einflüsse auf die Berechnung der Referenzbereiche

Bei der Berechnung der Referenzbereiche wird u.a. für die Formel zur Berechnung des Standardfehlers der Standardabweichung (77) eine Normalverteilungsannahme (siehe Kap. 2.4) gemacht. Diese ist jedoch z.T. nicht mit ausreichender Sicherheit gegeben. Die inkludierten Studien weisen nur in manchen Fällen Grafiken oder solch detaillierte Aufstellungen auf, dass die Normalverteilung der zugrundeliegenden Daten geprüft werden könnte. Inwieweit eine Schiefe der Datenverteilung die Berechnung beeinflusst ist nicht bekannt, wird jedoch in Anbetracht des lediglich moderaten Einflusses des Messwertes, sowie der biologischen Streubreite als vertretbar angenommen.

In manchen hämatologischen Variablen wird die Standardabweichung der Referenzbereiche wahrscheinlich als zu groß dargestellt. Der Grund hierfür sind die hintereinandergeschalteten Fehlerquellen, welche sich mit jedem Berechnungsschritt vergrößern. Eine sehr große Abweichung eines Einzelwertes vom Mittelwert einer Studie vergrößert deren Standardabweichung. Diese Abweichung beeinflusst auch den Standardfehler und vergrößert seinen Wert. Die kalkulierten metaanalytischen Mittelwerte arbeiten jedoch ebenfalls mit der Standardabweichung als Berechnungsgrundlage. Es fließt hier somit erneut der „zu große“ Wert ein. Dies äußert sich auch hier bei der Kalkulation des Standardfehlers, welcher letztendlich ja mit all den

anderen in Kap. 2.4 genannten Bestandteilen zu der Standardabweichung des Referenzbereichs (= SD_{Ref}) summiert wird. Es ergibt sich so eine schrittweise zunehmende Verbreiterung der Standardabweichung der Referenzbereiche aufgrund von „Außereisern“ in der Datenerhebung der Primärstudien. Selbstverständlich wird dies durch die angenommene Normalverteilung der Messwerte für die Gesamtpopulation dieser Metaanalyse ausgeglichen, jedoch ist es bei der Betrachtung der Referenzbereiche mit einzubeziehen. Diesem Problem – welches in der Literatur (48) u.a. als Garbage-in-Garbage-out-Problem bekannt ist, wurde jedoch auch aktiv entgegengewirkt, indem die Selektion der Studien z.B. auf Basis einer ausreichenden Studiengröße, nur mit angemessener Genauigkeit erfolgte.

4.2.1.2 Referenzbereiche und adjustierte Ergebnisse

Einige Einzelwerte zeigen „nicht-signifikante“ Ergebnisse auf Basis der Berechnungen des Random-Effects-Modells aber schneiden den Wert Null im 95%-Konfidenzintervall nicht länger, wenn eine Adjustierung vorgenommen wurde. Diesen Informationszugewinn gilt es bei der Beurteilung der Referenzbereiche einfließen zu lassen, denn dies deutet darauf hin, dass bei einer (ggf. zukünftig) größeren Anzahl von aussagekräftigen Studien ggf. eine Nullwertexklusion stattfinden kann. Die Elimination der small-study effects durch die Adjustierung liefert somit auch für die Beurteilung der Referenzbereiche und Mittelwertunterschiede der hämatologischen Parameter mit aktueller Nullwertsinklusion einen Erkenntnisgewinn. Bei der weiblichen Studienpopulation (vgl. Tabelle 12) ist dies für Hämoglobin und Hämatokrit der Fall. Für die männliche Studienpopulation wird dies bei den Ergebnissen von MCV und der Leukozytenzahl deutlich (vgl. Tabelle 13). Die adjustierten Ergebnisse erlauben hier bereits eine Ergebnisbeurteilung ohne Nullwertsinklusion – also „signifikante“ Ergebnisse wohingegen die unadjustierten Werte aufgrund der zugrundeliegenden small-study effects noch „nicht-signifikant“ bleiben.

4.2.1.3 Anwendbarkeit bei heterogenen Populationen

Die Anwendbarkeit von metaanalytischen Referenzbereichen ist beschränkt auf die passgenaue Auswahl der inkludierten Studien. Die zugrundeliegenden Studienpopulationen sollten in möglichst allen Aspekten mit den zukünftig zu vergleichenden Populationen übereinstimmen (154). Auch die verwendeten Instrumente, Materialien und Prozesse sollten übereinstimmen. Je heterogener und je weniger Gemeinsamkeiten die zugrundeliegenden Daten mit dem zukünftig auszuwertenden Kollektiv bestehen, desto weniger ist eine Übertragbarkeit der metaanalytischen Daten und Referenzbereiche gewährleistet (154).

Diese Limitation ist in dieser Metaanalyse dahingehend theoretisch bedeutsam, da die gebildeten Subgruppen statistisch gesehen noch immer zu heterogen sind. Für noch exaktere Referenzbereiche muss der Faktor der Unterschiedlichkeit noch deutlicher reduziert werden. Diese drastische Reduzierung der inkludierbaren Studien führt sehr

schnell zu einer minimalen Anzahl verwertbarer Studien bezüglich einzelner Subgruppen, was letztendlich ein metaanalytisches Vorgehen schwierig macht.

Es muss also bei einer metaanalytischen Berechnung von Referenzwerten stets sorgfältig abgewogen werden inwieweit die zugrundeliegenden Daten der zu inkludierenden Studien eine spätere Anwendbarkeit der Referenzwerte auf die Vergleichskohorte zulassen und an welcher Stelle ggf. Limitationen auftreten.

4.2.2 Metaregression der Entwicklung von Hämatokrit und Hämoglobin

Neben den methodischen und statistischen Einflüssen auf die Ergebnisse und Referenzwerte sind ebenso strukturelle Einflüsse i. S. einer langfristigen Veränderung der Primärdaten z.B. auf Populationsebene zu beachten. Es ist somit denkbar, dass die erhobenen Primärdaten auch einer zeitlichen Moderatorvariable ausgesetzt sind, welche die Ergebnisse auf der Meta-Ebene beeinflusst. Über den Verlauf der Jahre, welche in die Datenbegutachtung mit einbezogen wurden (1960 – 2020), ist so beispielsweise festzustellen, dass sich die primär erhobenen Mittelwertunterschiede einzelner hämatologischer Parameter im Verlauf verändern. Dies ist exemplarisch für Hämoglobin und Hämatokrit durchgeführt worden und sollte bei der Beurteilung von älteren Einzelstudien bedacht werden. Dieses Verfahren der Metaregression (50) wird hier nur rudimentär genutzt um aufzuzeigen, dass es weitere Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der Ergebnisse und Referenzbereiche gibt, welche sich auf den ersten Blick nicht abschätzen lassen. Eine grafische Darstellung der Metaregression findet sich in Abbildung 18 und Abbildung 19. In beiden Fällen, sowohl für den Hämoglobinwert, als auch für den Hämatokrit wurden geschlechterübergreifende Daten in die Metaregression mit einbezogen. Eine Verringerung der Mittelwertunterschiede wird für beide hämatologische Parameter deutlich, nimmt jedoch bei Hämatokrit einen steileren Verlauf. Für die restlichen hämatologischen Parameter des kleinen Blutbildes wurde diese Metaregression nicht durchgeführt, da an dieser Stelle lediglich exemplarisch gezeigt werden sollte, welche Einflussfaktoren noch denkbar sind.

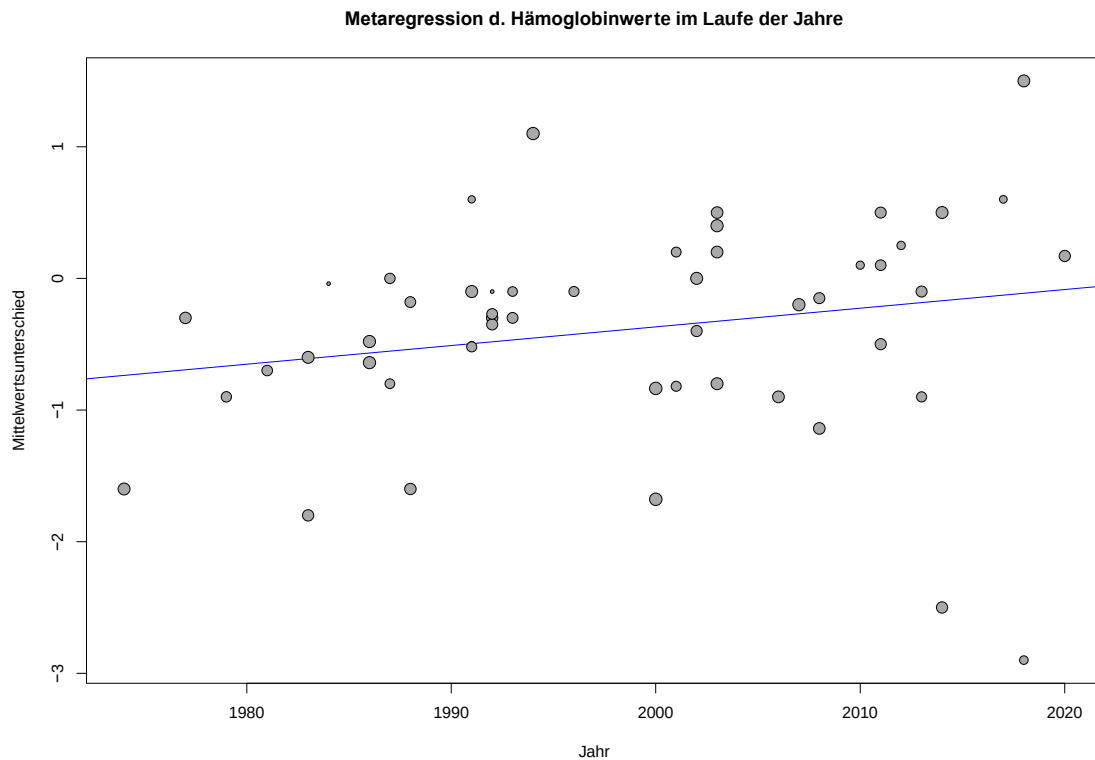


Abbildung 19: Metaregression für Hämoglobin mit dem zeitlichen Verlauf (x-Achse) über die gesamte Zeitspanne der Datenbegutachtung (1960-2020) als moderierende Variable. Die blaue Linie (= Regressionsgerade) verdeutlicht eine Verringerung der Mittelwertunterschiede (y-Achse) zwischen dem Hämoglobinwert ausdauertrainierter Personen (männlich und weiblich) sowie Kontrollpersonen (männlich und weiblich). Die grauen Blasen symbolisieren die Mittelwertunterschiede einer einzelnen Studie. Die Größe der Blasen ist proportional zur Genauigkeit der Studie.

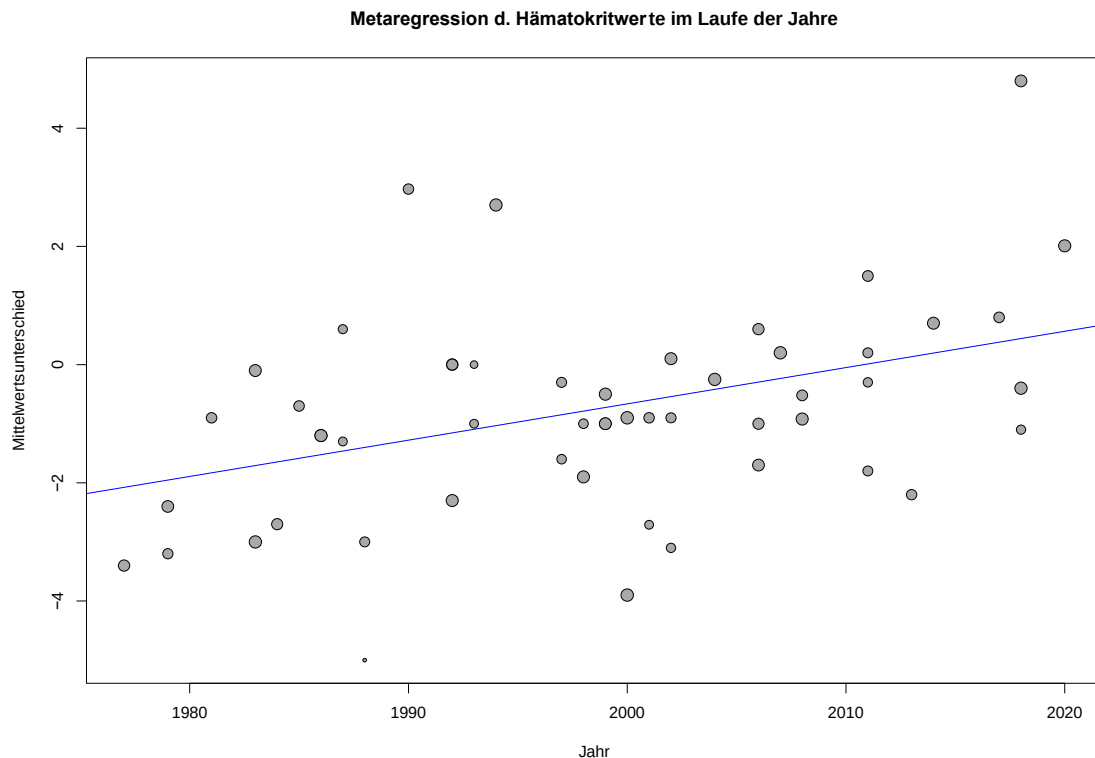


Abbildung 20: Metaregression für den Hämatokrit mit dem zeitlichen Verlauf (x-Achse) über die gesamte Zeitspanne der Datenbegutachtung (1960-2020) als moderierende Variable. Die blaue Linie (= Regressionsgerade) verdeutlicht eine Verringerung der Mittelwertunterschiede (y-Achse) zwischen dem Hämatokrit ausdauertrainierter Personen (männlich und weiblich) sowie Kontrollpersonen (männlich und weiblich). Die grauen Blasen symbolisieren die Mittelwertunterschiede einer einzelnen Studie. Die Größe der Blasen ist proportional zur Genauigkeit der Studie.

Die Gründe für diese Abnahme der Gruppenunterschiede ist lediglich erahnbar und wahrscheinlich multifaktorieller Natur. Denkbar wäre u.a. eine Deprofessionalisierung des Laufsports mit einer zunehmenden Anzahl an Freizeit- und Breitensportler:innen in der Population der Laufsportler:innen, welche zu einer Nivellierung der Mittelwerte führt. Auch eine Verbesserung der Technologien und Weiterentwicklung der Materialien im Bereich der Laufschuhe mit verbesserten Dämpfungseigenschaften könnten mitursächlich sein. Die Komponente der sog. „foot strike haemolysis“ (38, 153) könnte somit im Verlauf der Jahre an Bedeutung verloren haben.

Auch technische Neuerungen und die stetige Überarbeitung laboranalytischer Methoden und Instrumente kann einen nicht zu vernachlässigenden Faktor darstellen. Es ist durchaus denkbar, dass eine präzisere Messung oder aber andere Messmethoden zu Unterschieden der Datenerhebung geführt haben, welche sich dann als Bestandteil der Nivellierung der Mittelwertunterschiede präsentiert.

Natürlich ist eine Vielzahl weiterer Ursachen für dieses Phänomen denkbar, soll jedoch an dieser Stelle nicht weiter diskutiert werden, sondern ggf. Gegenstand spezifischer Forschung in der Zukunft sein.

4.2.3 Weitere Einflussfaktoren auf die Ergebnisgenauigkeit und Limitierung der Referenzbereiche

Zusätzliche Moderatorvariablen bei der Interpretation der Ergebnisse und Referenzbereiche sind u.a. laboranalytischer Natur (5). Wie in Kap. 4.2.2 bereits angeschnitten sind im Verlauf der Jahre, aber auch an verschiedenen Standorten diverse Gerätschaften, Methoden und auch Personen beteiligt, welche sich alle auf die analytische Genauigkeit und Trennschärfe auswirken und so einen Teil zur laboranalytischen Variabilität beitragen (5).

Primär ist natürlich fraglich inwieweit der Unterschied der jeweiligen Ausdauerdisziplin (Schwimmen vs. Laufen vs. Radfahren vs. Multisport...) eine direkte Übertragung der Referenzbereiche zulässt. Leider ist die methodisch hochqualitative Studienlage nicht in allen Bereichen ähnlich ergiebig und somit bleiben definitiv methodische Zweifel, insb. da der Anteil an Schwimmsportler:innen und Radsportler:innen deutlich hinter den Multisportler:innen und Läufer:innen zurückbleibt (vgl. Kap. 3.1.1).

Ein Einflussfaktor auf die vorliegenden Daten im Bereich der Präanalytik ist u.a. der Zeitpunkt der Probenentnahme im Verlauf eines (Trainings-) Jahres bzw. eines Olympischen-Zyklus bzw. eines Trainingszyklus (21, 83, 84). Die Veränderungen im Anforderungsprofil eines Sportlers/ einer Sportlerin im Verlauf eines Jahres können die hämatologischen Parameter beeinflussen (21, 83, 84). Es ist somit auch von einem Einfluss auf saisonaler Ebene zu rechnen, welcher sowohl bei der Interpretation der vorliegenden Daten als auch bei der Analytik von Patienten mit einbezogen werden sollte.

Auch der Eisenstatus eines Athleten/ einer Athletin, aber auch von Kontrollpersonen hat generell Auswirkungen auf die hämatologischen Parameter des kleinen Blutbildes (17, 20, 34, 35) und somit auf die hier präsentierten Daten und Referenzbereiche. Da in den meisten Fällen keine gesonderte Erhebung aller hämatologischen Parameter, welche mit dem Eisenstatus verbunden sind, durchgeführt wird, ist nicht sichergestellt, dass in diesen Fällen die Blutbilder der Einzelsportler:innen hierdurch affektiert sind. Für die tägliche Praxis ist bereits vielfach betont worden, dass eine umfassende Anämiediagnostik im Falle von pathologischen Blutbildparametern obligat ist.

Weitere Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der hier dargestellten Daten sind methodischer Natur und betreffen die Gruppierung der Probandendaten. Primär ist festzuhalten, dass die Aufteilung der Probanden in Altersgruppen wie in Tabelle 6 dargestellt für eine Metaanalyse mit einer gewissen Unschärfe verbunden ist. Der Grund ist, dass jeder Datenpunkt dieser Metaanalyse keine Einzelperson mit klar definiertem Alter ist, sondern stets eine Gruppe mit einem Altersmittelwert. Das bedeutet, dass bei der Zuordnung der Daten in die Altersgruppen die Möglichkeit besteht, dass einzelne

Probanden in den Primärdaten überhaupt nicht zu dieser Altersgruppe gezählt werden können bzw. fehlerhaft in dieser eingeordnet sind. Die deskriptive Darstellung in Abbildung 5 ist somit direkt von diesen Verzerrungen betroffen.

Natürlich ist mit dieser Problematik auch die Einteilung in Leistungsbereiche schwierig zu interpretieren, da stets die Möglichkeit besteht über den Mittelwert des Alters einer gesamten Gruppe nunmehr einzelne Probanden mit der zugrundeliegenden VO_{2max} in der „falschen“ Leistungsklasse einzuordnen. Durch die Gruppierung der Einzelprobanden in den Primärstudien in Leistungsgruppen ist diesem Problem jedoch solide begegnet worden, sodass die Verzerrungen hier geringer ausfallen. Weiterhin wurden für die Einteilung in Leistungsbereiche in der Metaanalyse auch nicht die groben Altersgruppen gewählt, sondern der exakte Mittelwert der gesamten Gruppe, sodass die feinere Struktur der VO_{2max} -Tabelle (Tabelle 5) zum Tragen kommen konnte.

Weiterhin gilt es zu erwähnen, dass diese VO_{2max} -Werte, welche auf Basis einschlägiger Literatur (56) erstellt wurden, für Hochleistungs-Ausdauerathlet:innen nicht passgenau sind, da die Datengrundlage der Primärstudie die durchschnittliche Bevölkerung war (56). Im Bereich der Sportmedizin ist es durchaus üblich höhere Maßstäbe an die maximale Sauerstoffaufnahme eines Athleten/ einer Athletin anzulegen (85). Da in dieser Arbeit jedoch praxisnahe Werte für alle Leistungsklassen herausgearbeitet werden, erfolgte die Einteilung am Bevölkerungsdurchschnitt und nicht an etwaigen Hochleistungssportler:innen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass für die absolute Spitze der Hochleistungsausdauer-Athleten und Athletinnen ggf. andere Werte und somit auch Referenzbereiche zugrunde gelegt werden müssen.

Zusätzlich als Moderatorvariablen anzuführen sind - ganz allgemein, die altersentsprechenden Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) als Messlatte für die Leistungsfähigkeit (Tabelle 5). Die Leistungsfähigkeit wird von weit mehr Faktoren als lediglich der maximalen Sauerstoffaufnahme determiniert. Es spielen hier ebenso die Möglichkeit der anaeroben Energiegewinnung, psychologische Faktoren und eine Vielzahl weiterer Einflussgrößen eine Rolle. Die maximale Sauerstoffaufnahme hat sich in der sportwissenschaftlichen Literatur jedoch als etablierte Messgröße für die aerobe Leistungsfähigkeit durchgesetzt und ist somit ein weit verbreiteter Gradmesser für die Leistungsfähigkeit von Ausdauersportler:innen. Die Unzulänglichkeiten dieser Messgröße sollen jedoch als moderierende Einflussfaktoren genannt werden, sodass eine ganzheitliche Interpretation der zugrundeliegenden Ergebnisse und Referenzbereiche möglich ist.

Mit Blick auf die multivariate Einflussnahme des Blut- und Plasmavolumens auf die hämatologische Basisdiagnostik ist es interessant anzumerken, dass im gängigen klinischen Alltag selten eine exakte Bestimmung dieser beiden Parameter erfolgt. Im Sinne von multivariaten Referenzwerten (154) wäre es interessant die Dilution der einzelnen Parameter des kleinen Blutbildes genauer zu bestimmen und so eine exaktere Beurteilung möglich zu machen. Es ergibt sich somit eine Limitierung der Ergebnisse da stets eine Abhängigkeit aller Zellreihen der hämatologischen Basisdiagnostik vom Grad der Dilution besteht.

Weiterhin ist die binäre Geschlechterspezifität der Referenzbereiche mit Blick auf die zunehmende Diversität in der Gesellschaft und insb. bezüglich des „dritten Geschlechts“ als nichtbinäres Geschlecht als problematisch einzustufen. Es benötigt hier umso mehr die fachkundige und z.T. interdisziplinäre Beurteilung durch den betreuenden Arzt, welcher die Gesamtkonstellation versteht, sowie eine Beurteilung durch den Labormediziner. Bei der Bewertung von Laborwerten handelt es sich - wie bereits mehrfach dargestellt, auch in diesem Kontext, nicht um das stupide Anwenden von Algorithmen, sondern um eine ganzheitliche medizinische Bewertung.

4.3 Generalisierung und Heterogenität

Die in Tabelle 12 und Tabelle 13 sowie Tabelle 14 und Tabelle 15 vorgestellten Ergebnisse samt Heterogenitätsschätzer (I^2 und G^2) sind nach den in Kap. 2.3.6 genannten Kriterien (siehe Tabelle 7) insgesamt als sehr heterogen zu bewerten. Heterogenität von metaanalytischen Ergebnissen beschreibt definitorisch ein Uniformitätsproblem (48) bzw. geben die Heterogenitätsschätzer eine Auskunft darüber, ob überhaupt vergleichbare Daten in einer Metaanalyse miteinander verrechnet worden sind (48). Man spricht hier von dem sog. „Äpfel-und-Birnen-Problem“ (48). Demzufolge muss geschlussfolgert werden, dass in dieser Arbeit sprichwörtlich Äpfel mit Birnen verglichen werden. Neben den in Kap. 2.3.6 können statistische Hintergründe zu den Unzulänglichkeiten dieser Schätzer nachvollzogen werden, was den rechnerischen Hintergrund für die Diskussion dieser Ergebnis-Bestandteile liefert. Jedoch gilt es ebenso eine inhaltlich-methodische Diskussion der vorhandenen Heterogenität darzulegen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es a priori einen praxisnahen Überblick über die hämatologischen Unterschiede von Ausdauersportlern / Ausdauersportlerinnen und Nicht-Ausdauersport treibenden Personen offenzulegen. Hierbei werden neben verschiedenen Sportarten, mit Altersgruppen, Leistungsvermögen, Saisonabschnitten u.v.m. letztendlich eine Vielzahl an Kriterien übergreifend einbezogen um die Vielfalt in der tagtäglichen sportmedizinischen Praxis abzubilden und Behandler:innen, Betreuer:innen aber auch Athlet:innen einen unkomplizierten generellen Überblick zu verschaffen. Dass hierbei nunmehr Äpfel mit Birnen verglichen werden, verringert somit nicht das gesetzte Ziel, auch wenn die Heterogenitätswerte primär ein statistisches Missgeschick vermuten lassen.

Für eine praxisnahe Implementierung ausdauersport-spezifischer Blutbildwerte scheint es nicht zielführend unzählige homogene Einzeldaten bereitzustellen, welche dann zwar jegliche Konstellation von Einflüssen repräsentieren, jedoch nur eine eingeschränkte Anwendbarkeit im Praxis-/ Klinikalltag erlauben. Die Arbeit mit den hier dargestellten generalisierten Werten und Referenzwerten liefert einen Überblick über Abweichungen und deren Richtung von Ausdauersportler:innen und ermöglicht es ein großes Patientenkollektiv mit aktualisierten Werten zu bedienen. Die aktualisierten Referenzbereiche erlauben aufgrund der erhöhten Spezifität im Vergleich zu den etablierten Referenzwerten zusätzlich z.T. ein frühes Erkennen etwaiger Pathologien und damit verbundenen Risiken und Leistungseinbußen. Weiterhin können Auffälligkeiten und Referenzwertüberschreitungen auf der Grundlage der alten/ etablierten Referenzbereiche so zügig abgeklärt werden und z.T. durch die Variable Ausdauersport erklärt werden (siehe hierzu auch Kap. 3.2.3).

Die Generalisierung ist somit neben der initialen Zielsetzung auch der größte Schwachpunkt dieser Metaanalyse, denn die analysierten Ausdauersportdisziplinen bilden selbstredend, neben vielen weiteren Kriterien ein nicht zu vernachlässigendes Unterscheidungsmerkmal hinsichtlich der Auswirkungen auf das kleine Blutbild. Diese

speziellen Unterschiede, welche von diversen Faktoren determiniert und beeinflusst werden, sollten jedoch in pathologischen Einzelfällen von erfahrenen und speziell geschulten Hämatolog:innen bzw. Labormediziner:innen beurteilt werden, da jede einzelne Ausdauersportdisziplin, aber auch jede Differenz im Wettkampfmodus und sogar der Jahreszeit zu diesen Pathologien führen kann (vgl. Kap. 1.1).

5. Konklusion

Die präanalytische Variable des Ausdauersports ist bei Routineuntersuchungen in der Gesamtbevölkerung, wie dem kleinen Blutbild eine wichtige anamnestische Information. Insbesondere in den Grenzbereichen bzw. dem Übergang von physiologischen zu tendenziell auffälligen Messwerten, kann somit schnell abgeklärt werden ob ggf. fortführende Diagnostik notwendig ist, oder ob die erhobenen Werte für Ausdauersportler typisch sind. Mit den hier präsentierten Abweichungen der spezifizierten und aktualisierten Referenzbereiche (siehe Abbildung 17 und Abbildung 18) für Ausdauersportler:innen von den etablierten Referenzbereichen (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9 sowie Literaturstellen (78-80, 153, 154) können Messwerte zügig und sicher beurteilt werden.

Insbesondere der Hämoglobinwert benötigt anamnestische Kenntnisse über das Ausmaß der ausdauersportlichen Betätigung zur korrekten Einordnung. Eine Abnahme um 0,5 g/dl ist hier insb. bei männlichen Patienten mit ausdauersportlichem Hintergrund eher die Regel als die Ausnahme. Die Gründe hierfür sind individuell zu prüfen, jedoch scheint in einigen Fällen eine relative Verringerung des Hämoglobingehaltes im Vergleich zu Blut- und Plasmavolumen ähnlich der Pseudoanaemia athletica bzw. Athletes' Pseudoanaemia (3, 37, 42, 153) eine bereits beschriebene Rolle zu spielen. Die Bestätigung dieser pseudoanämischen Veränderungen ist mit Blick auf die Probandenzahl von insgesamt 4610 Teilnehmern ein wichtiger Zugewinn an Glaubwürdigkeit der unabdingbaren Relevanz zur Aufdeckung von Unterschieden zwischen Sportler:innen und Nicht-Sporttreibenden.

Die Einordnung anhand der in Tabelle 5 gelisteten Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme bietet insbesondere für Athlet:innen mit detaillierter sportmedizinischer Anamnese eine exakte Orientierung zur Validierung vorhandener Laborergebnisse. Für die (allgemeinmedizinische) Praxis im klinischen Alltag sind spiroergometrische Vorbefunde i.S. o.g. Werte meist nicht verfügbar und eine Testung unverhältnismäßig oder nicht sinnvoll. Für betreuende Kliniker:innen bietet sich daher an eine gezielte „Sportanamnese“ zu betreiben. Ergibt sich hieraus ein langfristiges und regelmäßiges Ausdauertrainingsverhalten (nicht Kraft-/ Fitnesstraining, sondern gezielt Ausdauersport) können die in Tabelle 17 und 18 definierten Werte für Ausdauersportler:innen der Interpretation zugrunde gelegt werden. In Tabelle 1 sind die Begriffe „regelmäßig“ in diesem Zusammenhang mit „mehr als einmal pro Woche sportlich aktiv“ und „langfristig“ mit einer Dauer von über einem Jahr festgelegt. Diese anamnestischen Orientierungswerte sind selbstverständlich weniger aussagekräftig als o.g. sportmedizinische Testverfahren, schließen jedoch eine deutlich weiter gefasste Gruppe von Personen ein. Durch Ausdauersport veränderte Messwerte können so bei einer möglichst breiteren Zielgruppe ursächlich identifiziert werden und gleichzeitig sind Kliniker:innen mit mehr ätio(-patho)logischen Hintergrundinformationen ausgestattet um potentiell anäme Zustände auf zugrundeliegende Faktoren zu überprüfen.

Alle weiteren Bestandteile des kleinen Blutbildes sind für die breite Masse der Ausdauersportler:innen entweder tendenziell vergleichbar mit denen der Kontrollgruppen oder aber konnten metaanalytisch nicht suffizient aufgeklärt werden. Eine Weiterverwendung der etablierten Laborreferenzbereiche für diese Bestandteile der hämatologischen Basisdiagnostik ist bis zur finalen Klärung notwendig.

Das verwendete Vorgehen einer metaanalytischen Kalkulation passgenauer Referenzbereiche aus vorhandener Literatur ist ein Novum in der labormedizinischen Festlegung von Referenzwerten. Mit dem in Kap. 2.4 vorgestellten Verfahren können vergleichsweise große Probandenpopulationen ausgewertet werden, was die Fehleranfälligkeit der resultierenden Werte reduziert und das Gesamtkonstrukt der Referenzbereiche robuster macht. Die hierbei zugrundeliegenden teils heterogenen Studien erheben den Anspruch eine möglichst breite Masse von Ausdauersportler:innen verschiedener Disziplinen, Altersgruppen und Leistungsvermögen abzudecken.

Wie u.a. in Kap. 4.2.2 angedeutet sind jedoch noch viele Fragen hinsichtlich der Primärdaten und deren analytischer Genauigkeit zu klären und es gilt kontinuierlich zu beobachten ob die etablierten Referenzbereiche die aktuellen Messwerte in der Bevölkerung abbilden (154).

Weiterhin ist es sinnvoll in Zukunft eine detailliertere und passgenauere labormedizinische Auswertung der persönlichen Messwerte aller Parameter für Patient:innen anzubieten. Die personalisierte Medizin sowie die schnell voranschreitende Digitalisierung machen es möglich eine gezielte Anamnese mit hochspezifischen Referenzbereichen für eine Vielzahl an präanalytischen Konstellationen bereitzustellen und somit die Rate von unnötiger Diagnostik zu minimieren und gleichzeitig die Bedürfnisse von Patient:innen bestmöglich zu bedienen. Hier sind neben den hier präsentierten Besonderheiten für Ausdauersportarten in all ihren unterschiedlichen Facetten auch weitere Sportarten, Altersgruppen, Leistungsvermögen, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen, genetische Besonderheiten, Lebensstilfaktoren und viele weitere präanalytische Variablen denkbar.

Die hier präsentierte neue Methode Referenzbereiche metaanalytisch zu berechnen eröffnet dabei neue Horizonte, hinsichtlich Qualität, Robustheit und Automatisierung.

Literaturverzeichnis

1. Anzahl der Personen in Deutschland, die in der Freizeit Joggen bzw. Wald- oder Geländeläufe machen, nach Häufigkeit von 2016 bis 2020 (in Millionen) [Graph] [Internet]. Statista / IfD Allensbach. 2020 [cited 03.12.2020]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/171138/umfrage/haeufigkeit-des-joggens-in-der-freizeit/>.
2. Warum treiben Sie Sport? [Graph] [Internet]. Statista. 2018 [cited 03.12.2020]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1675/umfrage/gruende-fuer-sport/>.
3. Weight LM, Klein M, Noakes TD, Jacobs P. 'Sports anemia'--a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes? *Int J Sports Med*. 1992;13(4):344-7.
4. Sanchis-Gomar F, Lippi G. Physical activity - an important preanalytical variable. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(1):68-79.
5. Banfi G, Lombardi G, Colombini A, Lippi G. Analytical variability in sport hematology: its importance in an antidoping setting. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(5):779-82.
6. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009;35(3):269–76.
7. Lippi G, Banfi G, Montagnana M, Salvagno GL, Schena F, Guidi GC. Acute variation of leucocytes counts following a half-marathon run. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2010;32(1):117-21.
8. Lippi G, Banfi G, Botr È F, De La Torre X, De Vita F, Gomez-Cabrera MC, et al. Laboratory medicine and sports: between Scylla and Charybdis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(8):1309-16.
9. Steiner T, Maier T, Wehrli JP. Effect of Endurance Training on Hemoglobin Mass and V'O₂max in Male Adolescent Athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(5):912–9.
10. Puhl JL, Runyan WS, Kruse SJ. Erythrocyte changes during training in high school women cross-country runners. *Res Q Exerc Sport*. 1981;52(4):484–94.
11. Nieman DC, Brendle D, Henson DA, Suttles J, Cook VD, Warren BJ, et al. Immune function in athletes versus nonathletes. / La fonction immunitaire chez des athletes comparee a celle des non athletes. *International journal of sports medicine*. 1995;16(5):329–33.
12. Nachtigall D, Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, Gabbe EE. Iron deficiency in distance runners. A reinvestigation using Fe-labelling and non-invasive liver iron quantification. *Int J Sports Med*. 1996;17(7):473-9.
13. Montero D, Lundby C. Regulation of red blood cell volume with exercise training. *Compr Physiol*. 2018.
14. Magnusson B, Hallberg L, Rossander L, Swolin B. Iron metabolism and "sports anemia". II. A hematological comparison of elite runners and control subjects. *Acta Med Scand*. 1984;216(2):157-64.
15. Johansson PI, Ullum H, Jensen K, Secher NH. A retrospective cohort study of blood hemoglobin levels in blood donors and competitive rowers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2009;19(1):92–5.
16. Diehm C, Mörl H, Schettler G. Beeinflussung von Blutgerinnung und Fibrinolyse durch körperliche Aktivität. *Klinische Wochenschrift*. 1984;62(7):299–302.

17. Di Santolo M, Stel G, Banfi G, Gonano F, Cauci S. Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(6):703-9.
18. Sim M, Garvican-Lewis LA, Cox GR, Govus A, McKay AKA, Stellingwerff T, et al. Iron considerations for the athlete: a narrative review. *European Journal of Applied Physiology.*
19. Milic R, Martinovic J, Dopsaj M, Dopsaj V. Haematological and iron-related parameters in male and female athletes according to different metabolic energy demands. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(3):449-58.
20. Clénin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, et al. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14196.
21. Banfi G, Lundby C, Robach P, Lippi G. Seasonal variations of haematological parameters in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(1):9-16.
22. Wie häufig treiben Sie Sport? [Graph] [Internet]. Statista. 2018 [cited 03.12.2020]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/158278/umfrage/haeufigkeit-von-sport-und-bewegung/>.
23. Welche Art von Sport/ Fitness betreiben Sie regelmäßig (mindestens 1 Mal in der Woche)? [Graph] [Internet]. Markenartikel Magazin / GIM / Statista. 2018 [cited 03.12.2020]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/979334/umfrage/lieblingssportarten-der-deutschen/>.
24. Im Vergleich zur selben Zeit vor einem Jahr, würden Sie sagen, dass Sie mehr, weniger oder genauso viel Fahrrad fahren? [Graph] [Internet]. Statista / YouGov. 2020 [cited 03.12.2020]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1124043/umfrage/haeufigkeit-des-radfahrens/>.
25. Beliebteste aktiv betriebene Sportarten in Deutschland im Jahr 2020 [Graph] [Internet]. Statista / marktforschung.de. 2020 [cited 03.12.2020]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/267483/umfrage/beliebteste-sportarten-der-deutschen/>.
26. Oliveira GM, Lopes AD, Hespanhol L. Are there really many runners out there? Is the proportion of runners increasing over time? A population-based 12-year repeated cross-sectional study with 625,460 Brazilians. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2020.
27. Allen ME, Barbara MD, Tully SG, Bieling AM. Plasma volume expansion following mild aerobic exercise. *Sports Medicine, Training and Rehabilitation.* 1992;3(3):157–63.
28. Boyadjiev N, Taralov Z. Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: A comparative analysis. *British journal of sports medicine.* 2000;34(3):200–4.
29. Brun J-F, Varlet-Marie E, Richou M, Raynaud de Mauverger E. Seeking the optimal hematocrit: May hemorheological modelling provide a solution? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(4):493–501.
30. Casoni I, Borsetto C, Cavicchi A, Martinelli S, Conconi F. Reduced hemoglobin concentration and red cell hemoglobinization in Italian marathon and ultramarathon runners. *International journal of sports medicine.* 1985;6(3):176–9.
31. Collodel L, Favretto G, Caenaro G, Teodori T, Mazzon D, Stritoni P, et al. Changes in hematocrit and plasma viscosity during maximal aerobic exercise. *Medicina Dello Sport.* 1997;50(4):385-90.

32. Hagberg JM, Goldberg AP, Lakatta L, O'Connor FC, Becker LC, Lakatta EG, et al. Expanded blood volumes contribute to the increased cardiovascular performance of endurance-trained older men. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(2):484-9.
33. Heinicke K, Wolfarth B, Winchenbach P, Biermann B, Schmid A, Huber G, et al. Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines. *Int J Sports Med*. 2001;22(7):504-12.
34. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *European Journal of Applied Physiology*. 2008;103(4):381.
35. Sim M, Garvican-Lewis LA, Cox GR, Govus A, McKay AKA, Stellingwerff T, et al. Iron considerations for the athlete: a narrative review. *European Journal of Applied Physiology*. 2019;119(7):1463-78.
36. Weight LM, Klein M, Noakes TD, Jacobs P. 'Sports anemia'--a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes? *Int J Sports Med*. 1992;13(4):344-7.
37. Weight LM, Darge BL, Jacobs P. Athletes' pseudoanaemia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991;62(5):358-62.
38. Telford RD, Sly GJ, Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94(1):38-42.
39. Theodorou AA, Nikolaidis MG, Paschalis V, Sakellariou GK, Fatouros IG, Koutedakis Y, et al. Comparison between glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient and normal individuals after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(6):1113-21.
40. Venderley AM, Campbell WW. Vegetarian diets : nutritional considerations for athletes. *Sports Med*. 2006;36(4):293-305.
41. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *British Journal of Sports Medicine*. 2014;48(7):491.
42. Pedlar CR, Bruognara C, Bruinvels G, Burden R. Iron balance and iron supplementation for the female athlete: A practical approach. *Eur J Sport Sci*. 2018;18(2):295-305.
43. Katch VL, McArdle WD, Katch FI. *Essentials of exercise physiology*. 4. ed., internat. ed. ed. Philadelphia, Pa. [u.a.]: Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011. XII, 699 S. p.
44. Sanchis-Gomar F, Lippi G. Hb(mass) for anti-doping purposes should be assessed in combination with hemoglobin and blood volume. *Int J Sports Med*. 2012;33(6):502.
45. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(2):332-48.
46. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):564s-72s.
47. Sawka MN, Burke LM, Eichner ER, Maughan RJ, Montain SJ, Stachenfeld NS. Exercise and fluid replacement. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39(2):377-90.
48. Döring N, Bortz J. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. 5. vollst. überarb., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Berlin: SPRINGER; 2016. 1064 p.

49. Boas SR, Danduran MJ, McColley SA, Beaman K, O'Gorman MRG. Immune modulation following aerobic exercise in children with cystic fibrosis. *International journal of sports medicine*. 2000;21(4):294–301.
50. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. Cham: SPRINGER; 2015.
51. TheCochraneCollaboration. *cochrane.org* London: The Cochrane Collaboration; 2020 [Available from: <https://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar#p>].
52. McKenzie JE BS, Ryan RE, Thomson HJ, Johnston RV, Thomas J. Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis <https://training.cochrane.org/handbook/current>: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors); 2020 [Available from: www.training.cochrane.org/handbook].
53. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*: Cochrane / The Cochrane Collaboration; 2020 [Available from: www.training.cochrane.org/handbook].
54. CentreForReviewsAndDissemination. PROSPERO York, UK: University of York; 2020 [Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#aboutpage>].
55. SwissAcademicSoftware. Citavi. 2019.
56. Rapp D, Scharhag J, Wagenpfeil S, Scholl J. Reference values for peak oxygen uptake: cross-sectional analysis of cycle ergometry-based cardiopulmonary exercise tests of 10 090 adult German volunteers from the Prevention First Registry. *BMJ open*. 2018;8(3):e018697.
57. Greve WT, Tamara. *Entwicklungspsychologie*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2019.
58. Oerter R, Montada L. *Entwicklungspsychologie*. Weinheim: Beltz Verlagsgruppe; 2008. Available from: http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783621278478 Available from: <https://content-select.com/de/portal/media/view/519cc0cc-d548-42e5-8e35-23ef5dbbeaba>.
59. Schneider W, Lindenberger U. *Entwicklungspsychologie*. Weinheim: Beltz Verlagsgruppe; 2018. Available from: http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783621286237 Available from: <https://content-select.com/de/portal/media/view/519cc143-11b4-46d7-a254-253e5dbbeaba>.
60. Schwarzer G, Rücker G. Statistical methods for detecting and adjusting for publication bias. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2010;104(4):306-13.
61. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *Cmaj*. 2007;176(8):1091-6.
62. R-DevelopmentCoreTeam. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008.
63. Team R. *RStudio: Integrated Development Environment for R*. Boston, MA: RStudio, Inc.; 2015.
64. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010;36(3):1-48.
65. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60.

66. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *metasens: Advanced Statistical Methods to Model and Adjust for Bias in Meta-Analysis*. R package version 0.4-0 ed2019.
67. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*. 2011;343:d4002.
68. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(9):894-901.
69. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Binder H, Schumacher M. Treatment-effect estimates adjusted for small-study effects via a limit meta-analysis. *Biostatistics*. 2011;12(1):122-42.
70. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:79.
71. Preuß M. *Das Meta-Analyse Modell nach DerSimonian & Laird mit exakten Gewichten* [Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde]. Universität zu Lübeck: Universität zu Lübeck; 2013.
72. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5-18.
73. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
74. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
75. Deeks J, Higgins J, DG A. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. 2020 [cited 10.12.2020]. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 61 (updated September 2020) [Internet]. Cochrane, [cited 10.12.2020]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
76. Mittlböck M, Heinzl H. A simulation study comparing properties of heterogeneity measures in meta-analyses. *Stat Med*. 2006;25(24):4321-33.
77. Ahn S, Fessler JA. Standard Errors of Mean, Variance, and Standard Deviation Estimators 2003 16.12.2020. Available from: <https://web.eecs.umich.edu/~fessler/papers/files/tr/stderr.pdf>.
78. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine - Harrison's Innere Medizin*. 18. Auflage, in Zusammenarbeit mit der Charité ed. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editors. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag - McGraw-Hill; 2012.
79. Dormann A, Heer C, Isermann B. *Laborwerte*. Urban & Fischer Verlag (München): Elsevier; 2018.
80. Beier D, Hallek M, Bogdahn U. *Innere Medizin (Sechste Ausgabe)*; Kapitel 11 - Onkologie; 11.2.9 Primäre ZNS-Tumoren. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K, editors. *Innere Medizin (Sechste Ausgabe)*. 6th ed. Munich: Urban & Fischer; 2009. p. 377-459.
81. Analytics C. *EndNote X9*. 2020.
82. TheEndNoteTeam. *EndNote. EndNoteX9 ed*. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
83. Golyshevnikov SP, Yakimova EA. Seasonal and individual characteristics of the response of the fibrinolytic system of blood to physical exercise. *Human Physiology*. 2014;40(4):456-62.

84. Broadbent S. Seasonal changes in haematology, lymphocyte transferrin receptors and intracellular iron in Ironman triathletes and untrained men. *European journal of applied physiology*. 2011;111(1):93–100.
85. Hollmann W, Strüder HK. *Sportmedizin: Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin*. Stuttgart: Schattauer; 2009. 756 p.
86. Alam T, Rahman SM, Alam T, Habib N, Umar BU, Banna QR, et al. Effect of Physical Exercise on some Hematological Parameters in Female Athletes in Bangladesh. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2014;52(195):892-6.
87. Alis R, Sanchis-Gomar F, Riso-Ballester J, Blesa JR, Romagnoli M. Effect of training status on the changes in platelet parameters induced by short-duration exhaustive exercise. *Platelets*. 2016;27(2):117–22.
88. Baj Z, Kantorski J, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Fornalczyk E, et al. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *International journal of sports medicine*. 1994;15(6):319–24.
89. Bandyopadhyay A. Body Composition, Hematological Profiles and Cardiorespiratory Fitness in Female Swimmers of West Bengal, India. *International Journal of Applied Sports Sciences*. 2008;20(1):10–21.
90. Baranowski M, Charnas M, Długołęcka B, Górski J. Exercise increases plasma levels of sphingoid base-1 phosphates in humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203(3):373-80.
91. Blannin AK, Chatwin LJ, Cave R, Gleeson M. Effects of submaximal cycling and long-term endurance training on neutrophil phagocytic activity in middle aged men. *British journal of sports medicine*. 1996;30(2):125–9.
92. Boas SR, Joswiak ML, Nixon PA, Kurland G, O'Connor MJ, Bufalino K, et al. Effects of anaerobic exercise on the immune system in eight- to seventeen-year-old trained and untrained boys. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(6):846–55.
93. Böning D, Klarholz C, Himmelsbach B, Hütler M, Maassen N. Extracellular bicarbonate and non-bicarbonate buffering against lactic acid during and after exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100(4):457-67.
94. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(5):1691-7.
95. Boyadjiev N, Taralov Z. Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis. *Br J Sports Med*. 2000;34(3):200-4.
96. Braumann KM, Böning D, Trost F. Oxygen dissociation curves in trained and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1979;42(1):51-60.
97. Broadbent S, Gass G. Effects of endurance training on intracellular calcium concentration in T lymphocytes. *European journal of applied physiology*. 2006;98(3):242–9.
98. Buyukyazi G. Differences in the cellular and humoral immune system between sedentary and endurance-trained elderly males. *SCIENCE & SPORTS*. 2004;19(3):130–5.
99. Buyukyazi G, Kutukculer N, Kutlu N, Genel F, Karadeniz G, Ozkutuk N. Differences in the cellular and humoral immune system between middle-aged men with different intensity and duration of physically training. *J Sports Med Phys Fitness*. 2004;44(2):207-14.

100. Caimi G, Francavilla G, Lo Presti R, Serra A, La Bruzzo S, Sarno A. Haemorheological pattern in a group of long distance runners. *Med Sport (Roma)*. 1990;43(3):175–8.
101. Choudhary S, Rajnee, Binawara BK. Effect of exercise on serum iron, blood haemoglobin and cardiac efficiency. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 2012;26(1):13–6.
102. Connes P, Bouix D, Py G, Prefaut C, Mercier J, Brun JF, et al. Opposite effects of in vitro lactate on erythrocyte deformability in athletes and untrained subjects. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(4):311-8.
103. Dane S, Taysi S, Gul M, Akcay F, Gunal A. Acute exercise induced oxidative stress is prevented in erythrocytes of male long distance athletes. *Biol Sport*. 2008;25(2):115–24.
104. Falch DK, Strømme SB. Pulmonary blood volume and interventricular circulation time in physically trained and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1979;40(3):211-8.
105. Fehrenbach E, Niess AM, Schlotz E, Passek F, Dickhuth HH, Northoff H. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000;89(2):704–10.
106. Ferry A, Picard F, Duvallet A, Weill B, Rieu M. Changes in blood leucocyte populations induced by acute maximal and chronic submaximal exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1990;59(6):435–42.
107. Fortney S, Tankersley C, Lightfoot JT, Drinkwater D, Clulow J, Gerstenblith G, et al. Cardiovascular responses to lower body negative pressure in trained and untrained older men. *J Appl Physiol (1985)*. 1992;73(6):2693-700.
108. Gabriel H, Rothe G, Korphys M, Schmitz G, Kindermann W. Enhanced expression of HLA-DR, Fcy receptor 1 (CD64) and leukocyte common antigen (CD45) indicate activation of monocytes in regenerative training periods of endurance athletes. / L ' amelioration de l ' expression de HLA-DR, fac Recepteur 1 (CD64) et de l ' antigene commun (CD45) indique l ' activation de monocytes dans les periodes d ' entrainement de remise en forme chez les athletes faisant des courses a pied d ' endurance. *International journal of sports medicine*. 1997;18(2):136–41.
109. Gimenez M, Mohan-Kumar T, Humbert JC, De Talance N, Teboul M, Ariño Belenguer FJ. Training and leucocyte, lymphocyte and platelet response to dynamic exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 1987;27(2):172-7.
110. Hack V, Strobel G, Rau JP, Weicker H. The effect of maximal exercise on the activity of neutrophil granulocytes in highly trained athletes in a moderate training period. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1992;65(6):520–4.
111. Hack V, Strobel G, Weiss M, Weicker H. PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1994;77(4):1731–5.
112. Handzlik MK, Shaw AJ, Dungey M, Bishop NC, Gleeson M. The influence of exercise training status on antigen-stimulated IL-10 production in whole blood culture and numbers of circulating regulatory T cells. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(7):1839-48.
113. Hespel P, Lijnen P, Fiocchi R, van Oppens S, Vanden Eynde E, Amery A. Erythrocyte cations and Na⁺,K⁺-ATPase pump activity in athletes and sedentary subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1986;55(1):24–9.

114. Jones PP, Davy KP, DeSouza CA, van Pelt RE, Seals DR. Absence of age-related decline in total blood volume in physically active females. *Am J Physiol*. 1997;272(6 Pt 2):H2534-40.
115. Kamada T, Tokuda S, Aozaki S, Otsuji S. Higher levels of erythrocyte membrane fluidity in sprinters and long-distance runners. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(1):354-8.
116. Kimura N, Igawa S, Miyajima T, Hirota K. Effects of physical training on red blood cell properties, in particular red cell 2,3-DPG and aerobic work capacity. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 1987;36(4):202–9.
117. Kusy K, Zieliński J. Aerobic capacity in speed-power athletes aged 20-90 years vs endurance runners and untrained participants. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(1):68-79.
118. Letcher RL, Pickering TG, Chien S, Laragh JH. Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects. *Clin Cardiol*. 1981;4(4):172-9.
119. Lewicki R, Tchorzewski H, Denys A, Kowalska M, Golinska A. Effect of physical exercise on some parameters of immunity in conditioned sportsmen. *International journal of sports medicine*. 1987;8(5):309–14.
120. Lijnen P, Hespel P, Van Oppens S, Fiocchi R, Goossens W, Vanden Eynde E, et al. Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and serum enzyme concentrations in trained and sedentary men. *Med Sci Sports Exerc*. 1986;18(2):174-9.
121. Ma X, Patterson KJ, Gieschen KM, Bodary PF. Are serum hepcidin levels chronically elevated in collegiate female distance runners? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2013;23(5):513-21.
122. Mairbäurl H, Humpeler E, Schwabergger G, Pessenhofer H. Training-dependent changes of red cell density and erythrocytic oxygen transport. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(5):1403-7.
123. Manetta J, Aloulou I, Varlet-Marie E, Mercier J, Brun JF. Partially opposite hemorheological effects of aging and training at middle age. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;35(1-2):239-44.
124. Marino MM, Grijota FJ, Bartolome I, Siquier-Coll J, Roman VT, Munoz D. Influence of physical training on erythrocyte concentrations of iron, phosphorus and magnesium. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2020;17(1):8.
125. Martin RP, Haskell WL, Wood PD. Blood chemistry and lipid profiles of elite distance runners. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;301:346-60.
126. Martin DG, Ferguson EW, Wigutoff S, Gawne T, Schoomaker EB. Blood viscosity responses to maximal exercise in endurance-trained and sedentary female subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1985;59(2):348-53.
127. Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med*. 1991;12(6):563-6.
128. Nakano T, Wada Y, Matsumura S. Membrane lipid components associated with increased filterability of erythrocytes from long-distance runners. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2001;24(2):85–92.
129. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Medicine and science in sports and exercise*. 1993;25(7):823–31.

130. Nieman DC, Buckley KS, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Ahle JC, et al. Immune function in marathon runners versus sedentary controls. *Medicine and science in sports and exercise*. 1995;27(7):986–92.
131. Niess AM, Hartmann A, Gruenert FM, Poch B, Speit G. DNA damage after exhaustive treadmill running in trained and untrained men. *International journal of sports medicine*. 1996;17(6):397–403.
132. Nikolaidis MG, Protosygelou MD, Petridou A, Tsalis G, Tsigilis N, Mougios V. Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implications for clinical evaluation. *Int J Sports Med*. 2003;24(7):506–11.
133. Schumacher YO, Schmid A, Grathwohl D, Bültermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(5):869–75.
134. Parker Jones P, Davy KP, Desouza CA, Tanaka H. Total blood volume in endurance-trained postmenopausal females: relation to exercise mode and maximal aerobic capacity. *Acta Physiol Scand*. 1999;166(4):327–33.
135. Resina A, Gatteschi L, Giamberardino MA, Rubenni MG, Trabassi E, Troni MG. Comparison of RBC indices and serum iron parameters in trained runners and control subjects. *Haematologica*. 1988;73(6):449–54.
136. Ricci G, Masotti M, De Paoli Vitali E, Vedovato M, Zanotti G. Effects of exercise on haematologic parameters, serum iron, serum ferritin, red cell 2,3-diphosphoglycerate and creatine contents, and serum erythropoietin in long-distance runners during basal training. *Acta Haematol*. 1988;80(2):95–8.
137. Robinson Y, Cristancho E, Böning D. Intravascular hemolysis and mean red blood cell age in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(3):480–3.
138. Rowland TW, Stagg L, Kelleher JF. Iron deficiency in adolescent girls. Are athletes at increased risk? *J Adolesc Health*. 1991;12(1):22–5.
139. Schumacher YO, Schmid A, König D, Berg A. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *Br J Sports Med*. 2002;36(3):195–9.
140. Schumacher YO, Wenning M, Robinson N, Sottas PE, Ruecker G, Pottgiesser T. Diurnal and exercise-related variability of haemoglobin and reticulocytes in athletes. *Int J Sports Med*. 2010;31(4):225–30.
141. Sossdorf M, Otto GP, Claus RA, Gabriel HH, Lösche W. Cell-derived microparticles promote coagulation after moderate exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1169–76.
142. Spodaryk K. The relationship between iron status and perceived exertion in trained and untrained women. *J Physiol Pharmacol*. 1993;44(4):415–23.
143. Steiner T, Wehrli JP. Does hemoglobin mass increase from age 16 to 21 and 28 in elite endurance athletes? *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(9):1735–43.
144. Stevenson ET, Davy KP, Seals DR. Maximal aerobic capacity and total blood volume in highly trained middle-aged and older female endurance athletes. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(4):1691–6.
145. Sullivan W, Manos TM, Gutin B. Training state affects plasma volume response to work at similar relative intensities. *Gazz Med Ital*. 2017;176(6):345–52.
146. Taunton JE, Taunton CA, Banister EW. Alterations in 2,3-dpg and P50 with maximal and submaximal exercise. *Med Sci Sports*. 1974;6(4):238–41.
147. Tomschi F, Bizjak D, Bloch W, Latsch J, Predel HG, Grau M. Deformability of different red blood cell populations and viscosity of differently trained young men in

response to intensive and moderate running. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(4):503-14.

148. Umegaki K, Higuchi M, Inoue K, Esashi T. Influence of one bout of intensive running on lymphocyte micronucleus frequencies in endurance-trained and untrained men. *Int J Sports Med.* 1998;19(8):581-5.

149. Upton SJ, Hagan RD, Rosentswieg J, Gettman LR. Comparison of the physiological profiles of middle-aged women distance runners and sedentary women. *Res Q Exerc Sport.* 1983;54(1):83–7.

150. Vergouwen PC, Collée T, Marx JJ. Haematocrit in elite athletes. *Int J Sports Med.* 1999;20(8):538-41.

151. Weight LM, Alexander D, Elliot T, Jacobs P. Erythropoietic adaptations to endurance training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;64(5):444-8.

152. Zelenkova I, Zotkin S, Korneev P, Koprov S, Grushin A. Comprehensive overview of hemoglobin mass and blood volume in elite athletes across a wide range of different sporting disciplines. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019;59(2):179-86.

153. Thomas L. Labor und Diagnose 2020 <https://www.labor-und-diagnose-2020.de>: Thomas, Lothar; 2021 [Available from: <https://www.labor-und-diagnose-2020.de>.

154. Rifai N, Horvath AR, Wittwer C, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Sixth ed. St. Louis, Missouri 63043: Elsevier; 2018.

Anhang A: Inkludierte und verwendete Studien zur Kalkulation der Metaanalyse

Anhang A Teil 1 von 11: Inkludierte und verwendete Studien zur Kalkulation der Metaanalyse. Die Studien-ID macht eine eindeutige Zuweisung im Fließtext möglich. Die laufende Nummer gibt die Stelle im Literaturverzeichnis an. Die Sportart (RUN = Laufsport; CYC = Radsport; SWIM = Schwimmsport; ALL = Multisport-Disziplinen oder mehrere Trainingssportarten mit Ausdauerkomponente) und das Leistungslevel (MOD = moderates aerobes Leistungsvermögen; HOCH = hohes aerobes Leistungsvermögen; siehe Kap. 2.2.3) sind lediglich für die Ausdauersportler:innen angegeben, da die Kontrollpersonen keiner sportlichen regelmäßig nachgehen. Die Altersgruppen spiegeln die in Kap. definierten Altersspannen wieder. Die extrahierten Werte (Erythrozytenzahl / red blood cell count (Abkürzung: RBC); Leukozytenzahl / white blood cell count (Abkürzung: WBC); Thrombozytenzahl / platelets count (Abkürzung: Plt); Hämoglobin / hemoglobin (Abkürzung: Hb); Hämatokrit / hematocrite (Abkürzung: Hct); MCH / mittleres korpuskuläres/ zelluläres Hämoglobin / mean corpuscular/ cellular hemoglobin (Abkürzung: MCH); MCV / mittleres korpuskuläres/ zelluläres Volumen / mean corpuscular/ cellular volume (Abkürzung: MCV); MCHC / mittlere korpuskuläre/ zelluläre Hämoglobinkonzentration / mean corpus-cular/ cellular hemoglobin concentration (Abkürzung: MCHC)) beschreiben diejenigen hämatologischen Parameter, welche aus dem Datenmaterial der entsprechenden Studie ausgelesen und in die metaanalytischen Berechnungen überführt werden konnten.

<u>Studien-Parameter</u>			<u>Parameter der Ausdauersportler:innen</u>				<u>Parameter der Kontrollgruppe</u>			<u>Daten-Parameter</u>
<u>Studien-ID</u>	<u>Literaturangabe</u>	<u>Lfd. Nummer im Literaturverzeichnis</u>	<u>Sportart und Leistungslevel</u>	<u>Teilnehmer:innen</u>	<u>Altersgruppe</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Teilnehmer:innen</u>	<u>Altersgruppe</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Extrahierte Werte</u>
Alam2014a	(Alam et al., 2014)	(86)	RUN-MOD	35	Adoleszenz	weiblich	35	Adoleszenz	weiblich	Hb, RBC
Alis2016	(Alis, Sanchis-Gomar, Riso-Ballester, Blesa, & Romagnoli, 2016)	(87)	ALL-MOD	20	frühes Erwachsenenalter	männlich	10	frühes Erwachsenenalter	männlich	Plt

Anhang A Teil 2 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Baj1994	(Baj et al., 1994)	(88)	CYC-HOCH	15	frühes Erwachsenen- alter	männlich	16	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Band2008	(Bandyopadhyay, 2008)	(89)	SWIM-MOD	45	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	50	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	Hb, Hct, RBC, MCHC
Bara2011	(Baranowski, Charmas, Dlugolecka, & Gorski, 2011)	(90)	RUN-HOCH	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	RBC
Blan1996	(Blannin, Chatwin, Cave, & Gleeson, 1996)	(91)	CYC-HOCH	8	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	8	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Boas1996	(Boas et al., 1996)	(92)	SWIM-MOD	16	Adoleszenz	männlich	17	Adoleszenz	männlich	WBC
Boni2007	(Boning, Klarholz, Himmelsbach, Hutler, & Maassen, 2007)	(93)	CYC-HOCH	21	frühes Erwachsenen- alter	männlich	13	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct
Bons2002a	(Bonsignore et al., 2002)	(94)	RUN-MOD	8	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	9	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hct, RBC, Plt, WBC
Boya2000a	(Boyadjiev & Taralov, 2000)	(95)	SWIM-MOD	48	Adoleszenz	männlich	168	Adoleszenz	männlich	Hb, Hct, RBC, MCV
Boya2000b			SWIM-MOD	59	Adoleszenz	weiblich	182	Adoleszenz	weiblich	Hb, Hct, RBC, MCV
Brau1979a	(Braumann, Böning, & Trost, 1979)	(96)	RUN-HOCH	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	8	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, MCHC

Anhang A Teil 3 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Broa2006	(Broadbent & Gass, 2006)	(97)	ALL-HOCH	14	frühes Erwachsenen- alter	männlich	9	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Buyu2004.1	(Buyukyazi, 2004)	(98)	RUN-MOD	11	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	11	höheres Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Buyu2004.2a	(Buyukyazi et al., 2004)	(99)	RUN-MOD	11	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	11	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Caim1990	(Caimi et al., 1990)	(100)	RUN-MOD	9	Adoleszenz	männlich	10	Adoleszenz	männlich	Hct
Chou2012	(Choudhary, Rajnee, & Binawara, 2012)	(101)	RUN-MOD	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	13	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb
Conn2004	(Connes et al., 2004)	(102)	ALL-MOD	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hct
Dane2008	(Dane, Taysi, Gul, Akcay, & Gunal, 2008)	(103)	RUN-HOCH	20	frühes Erwachsenen- alter	männlich	19	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, RBC
Falc1979b	(Falch & Strømme, 1979)	(104)	RUN-HOCH	11	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hct
Fehr2000	(Fehrenbach et al., 2000)	(105)	RUN-MOD	12	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	12	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC

Anhang A Teil 4 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Ferr1990	(Ferry, Picard, Duvallet, Weill, & Rieu, 1990)	(106)	CYC-HOCH	6	frühes Erwachsenen- alter	männlich	6	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Fort1992	(Fortney et al., 1992)	(107)	RUN-HOCH	9	höheres Erwachsenen- alter	männlich	9	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	Hct
Gabr1997a	(Gabriel, Rothe, Korphys, Schmitz, & Kindermann, 1997)	(108)	ALL-HOCH	13	frühes Erwachsenen- alter	männlich	22	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Gime1987	(Gimenez et al., 1987)	(109)	ALL-HOCH	16	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	13	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, RBC, Plt
Hack1992a	(Hack, Strobel, Rau, & Weicker, 1992)	(110)	RUN-HOCH	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Hack1994	(Hack, Strobel, Weiss, & Weicker, 1994)	(111)	RUN-HOCH	7	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Hagb1998	(Hagberg et al., 1998)	(32)	RUN-HOCH	7	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	12	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	Hct
Hand2013	(Handzlik, Shaw, Dungey, Bishop, & Gleeson, 2013)	(112)	ALL-HOCH	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, RBC, WBC
Hein2001a	(Heinicke et al., 2001)	(33)	RUN-HOCH	9	frühes Erwachsenen- alter	männlich	12	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct

Anhang A Teil 5 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Hesp1986	(Hespel et al., 1986)	(113)	RUN-HOCH	14	frühes Erwachsenen- alter	männlich	15	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC, MCV, WBC
Jone1997a	(Jones, Davy, Desouza, van Pelt, & Seals, 1997)	(114)	RUN-HOCH	15	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	12	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	Hct
Jone1997b			RUN-HOCH	13	mittleres Erwachsenen- alter	weiblich	12	mittleres Erwachsenen- alter	weiblich	Hct
Kama1993	(Kamada, Tokuda, Aozaki, & Otsuji, 1993)	(115)	RUN-HOCH	6	frühes Erwachsenen- alter	männlich	10	frühes Erwachsenen- alter	männlich	RBC, MCV
Kimu1987a	(Kimura, Igawa, Miyajima, & Hirota, 1987)	(116)	RUN-HOCH	12	frühes Erwachsenen- alter	männlich	8	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC, MCV
Kusy2014	(Kusy & Zieliński, 2014)	(117)	RUN-HOCH	89	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	63	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, MCHC
Letc1981	(Letcher, Pickering, Chien, & Laragh, 1981)	(118)	RUN-HOCH	17	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	16	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct
Lewi1987	(Lewicki, Tchorzewski, Denys, Kowalska, & Golinska, 1987)	(119)	CYC-HOCH	20	frühes Erwachsenen- alter	männlich	19	frühes Erwachsenen- alter	männlich	WBC
Lijn1986	(Lijnen et al., 1986)	(120)	RUN-HOCH	14	frühes Erwachsenen- alter	männlich	15	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, RBC

Anhang A Teil 6 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Ma 2013	(Ma, Patterson, Gieschen, & Bodary, 2013)	(121)	RUN-MOD	20	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	10	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	Hb, RBC, MCV, WBC
Magn1984a	(Magnusson, Hallberg, Rossander, & Swolin, 1984)	(14)	RUN-HOCH	43	frühes Erwachsenen- alter	männlich	19	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct, MCHC
Mair1983	(Mairbaur, Humpeler, Schwabegger, & Pessenhofer, 1983)	(122)	ALL-HOCH	13		männlich	7		männlich	Hb, Hct, MCHC
Mane2006a	(Manetta, Aloulou, Varlet-Marie, Mercier, & Brun, 2006)	(123)	CYC-HOCH	8	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	8	mittleres Erwachsenen- alter	männlich	Hct
Mane2006b			CYC-HOCH	8	frühes Erwachsenen- alter	männlich	8	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hct
Mari2020	(Marino et al., 2020)	(124)	CYC-HOCH	22	frühes Erwachsenen- alter	männlich	30	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct
Mart1977	(R. P. Martin, Haskell, & Wood, 1977)	(125)	RUN-MOD	20	frühes Erwachsenen- alter	männlich	95		männlich	Hb, Hct
Mart1985a	(D. G. Martin, Ferguson, Wigutoff, Gawne, & Schoomaker, 1985)	(126)	RUN-HOCH	18	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	15	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	Hct
Mena1991a	(Mena et al., 1991)	(127)	CYC-MOD	9	frühes Erwachsenen- alter	männlich	20	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb

Anhang A Teil 7 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Nach1996	(Nachtigall, Nielsen, Fischer, Engelhardt, & Gabbe, 1996)	(12)	RUN-HOCH	45	frühes Erwachsenenalter	männlich	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb
Naka2001	(Nakano, Wada, & Matsumura, 2001)	(128)	RUN-HOCH	10	frühes Erwachsenenalter	männlich	10	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC, Plt, WBC
Niem1993a	(Nieman et al., 1993)	(129)	ALL-HOCH	12	höheres Erwachsenenalter	weiblich	14	höheres Erwachsenenalter	weiblich	WBC
Niem1995.1	(Nieman, Buckley, et al., 1995)	(130)	RUN-HOCH	22	mittleres Erwachsenenalter	männlich	18	mittleres Erwachsenenalter	männlich	WBC
Niem1995.2	(Nieman, Brendle, et al., 1995)	(11)	ALL-HOCH	18	frühes Erwachsenenalter	männlich	11	frühes Erwachsenenalter	männlich	WBC
Nies1996	(Niess, Hartmann, Gruenert, Poch, & Speit, 1996)	(131)	RUN-HOCH	6	frühes Erwachsenenalter	männlich	5	frühes Erwachsenenalter	männlich	WBC
Niko2003a	(Nikolaidis et al., 2003)	(132)	ALL-MOD	113	Adoleszenz	männlich	39	Adoleszenz	männlich	Hb, RBC, Plt, WBC
Niko2003b			ALL-MOD	134	Adoleszenz	weiblich	95	Adoleszenz	weiblich	Hb, RBC, Plt, WBC
Niko2003c			ALL-MOD	273	frühes Erwachsenenalter	männlich	60	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, RBC, Plt, WBC
Niko2003d			ALL-MOD	59	frühes Erwachsenenalter	weiblich	47	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hb, RBC, Plt, WBC

Anhang A Teil 8 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Olaf2002a	(Schumacher, Schmid, Grathwohl, Bultermann, & Berg, 2002)	(133)	RUN-HOCH	144	frühes Erwachsenenalter	männlich	104	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct, RBC
Park1999b	(Parker Jones, Davy, Desouza, & Tanaka, 1999)	(134)	RUN-HOCH	10	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	10	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	Hct
Resi1988	(Resina et al., 1988)	(135)	RUN-MOD	41	frühes Erwachsenenalter	männlich	36	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC
Ricc1988	(Ricci, Masotti, Paoli Vitali, Vedovato, & Zanotti, 1988)	(136)	RUN-HOCH	18		männlich	18		männlich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC, MCV, Plt, WBC
Robi2006a	(Robinson, Cristancho, & Boning, 2006)	(137)	ALL-HOCH	26	frühes Erwachsenenalter	männlich	58	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct,
Rowl1991a	(Rowland, Stagg, & Kelleher, 1991)	(138)	RUN-MOD	20	Adoleszenz	weiblich	30	Adoleszenz	weiblich	Hb, MCV
Schu2002a	(Schumacher, Schmid, König, & Berg, 2002)	(139)	ALL-HOCH	14	frühes Erwachsenenalter	männlich	12	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct
Schu2010a	(Schumacher et al., 2010)	(140)	ALL-MOD	16	frühes Erwachsenenalter	männlich	7	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb
Soss2011	(Sossdorf, Otto, Claus, Gabriel, & Losche, 2011)	(141)	ALL-HOCH	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hct, Plt, WBC

Anhang A Teil 9 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Spod1993a	(Spodaryk, 1993)	(142)	RUN-HOCH	13	frühes Erwachsenenalter	weiblich	26	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hb, Hct, RBC
Spod1993b			RUN-HOCH	11	frühes Erwachsenenalter	weiblich	15	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hb, Hct, RBC
Stei2011a	(Steiner & Wehrlin, 2011)	(143)	ALL-HOCH	14	Adoleszenz	männlich	16	Adoleszenz	männlich	Hb, Hct, MCV
Stei2011b			ALL-HOCH	14	frühes Erwachsenenalter	männlich	15	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct, MCV
Stei2011c			ALL-HOCH	16	frühes Erwachsenenalter	männlich	16	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct, MCV
Stev1994	(Stevenson, Davy, & Seals, 1994)	(144)	RUN-HOCH	13	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	17	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	Hb, Hct
Sull2017	(Sullivan, Manos, & Gutin, 2017)	(145)	CYC-HOCH	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct
Taun1974	(Taunton, Taunton, & Banister, 1974)	(146)	RUN-HOCH	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	10	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb
Toms2018a	(Tomschi et al., 2018)	(147)	ALL-HOCH	9	frühes Erwachsenenalter	männlich	9	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hct, MCV

Anhang A Teil 10 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

Umeg1998	(Umegaki, Higuchi, Inoue, & Esashi, 1998)	(148)	ALL-HOCH	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	8	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hct, WBC
Upto1983	(Upton, Hagan, Rosentswieg, & Gettman, 1983)	(149)	RUN-HOCH	38	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	35	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	Hb, Hct
Verg1999a	(Vergouwen, Collée, & Marx, 1999)	(150)	ALL-MOD	36	mittleres Erwachsenenalter	männlich	134	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hct
Verg1999b			ALL-MOD	38	mittleres Erwachsenenalter	weiblich	144	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hct
Weig1991a	(Weight, Darge, & Jacobs, 1991)	(37)	RUN-HOCH	12	mittleres Erwachsenenalter	männlich	5	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb
Weig1991b			RUN-HOCH	12	frühes Erwachsenenalter	weiblich	5	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hb
Weig1992.2a	(Weight, Klein, Noakes, & Jacobs, 1992)	(3)	RUN-MOD	60	mittleres Erwachsenenalter	männlich	30	mittleres Erwachsenenalter	männlich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC, MCV
Weig1992.2b			RUN-MOD	60	frühes Erwachsenenalter	weiblich	30	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hb, Hct, RBC, MCH, MCHC, MCV
Weig1992a	(Weight, Alexander, Elliot, & Jacobs, 1992)	(151)	RUN-MOD	45	mittleres Erwachsenenalter	männlich	20	frühes Erwachsenenalter	männlich	Hb
Weig1992b			RUN-MOD	30	frühes Erwachsenenalter	weiblich	20	frühes Erwachsenenalter	weiblich	Hb

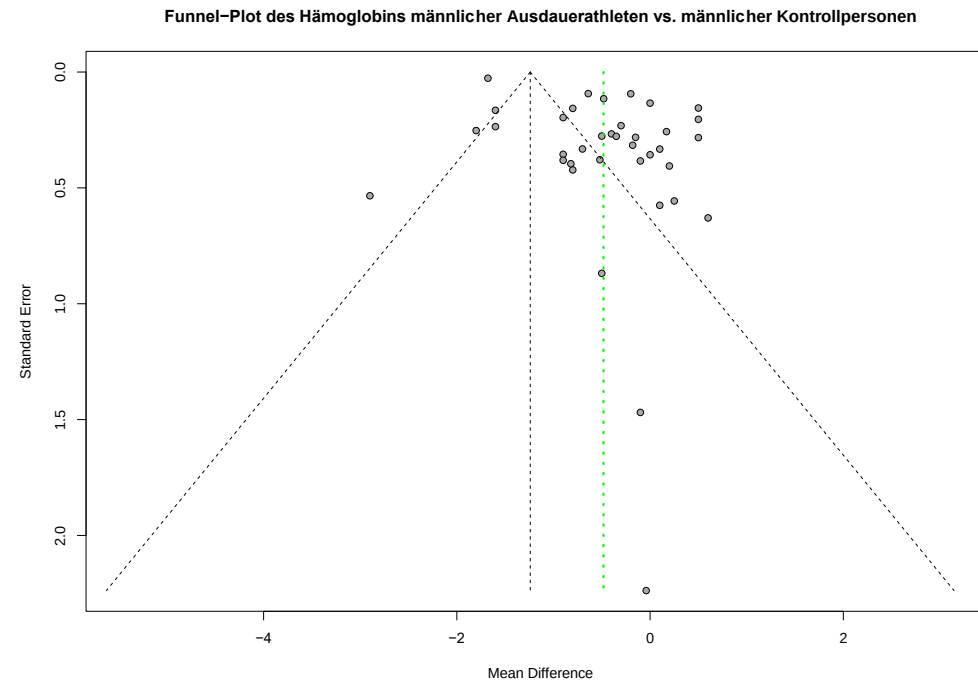
Anhang A Teil 11 von 11: (Fortsetzung der Tabelle – Beschreibung siehe Teil 1)

ZeLe2018a	(Zelenkova, Zotkin, Korneev, Koprov, & Grushin, 2018)	(152)	CYC-HOCH	11	frühes Erwachsenen- alter	männlich	22	frühes Erwachsenen- alter	männlich	Hb, Hct
ZeLe2018b			ALL-HOCH	17	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	5	frühes Erwachsenen- alter	weiblich	Hb, Hct

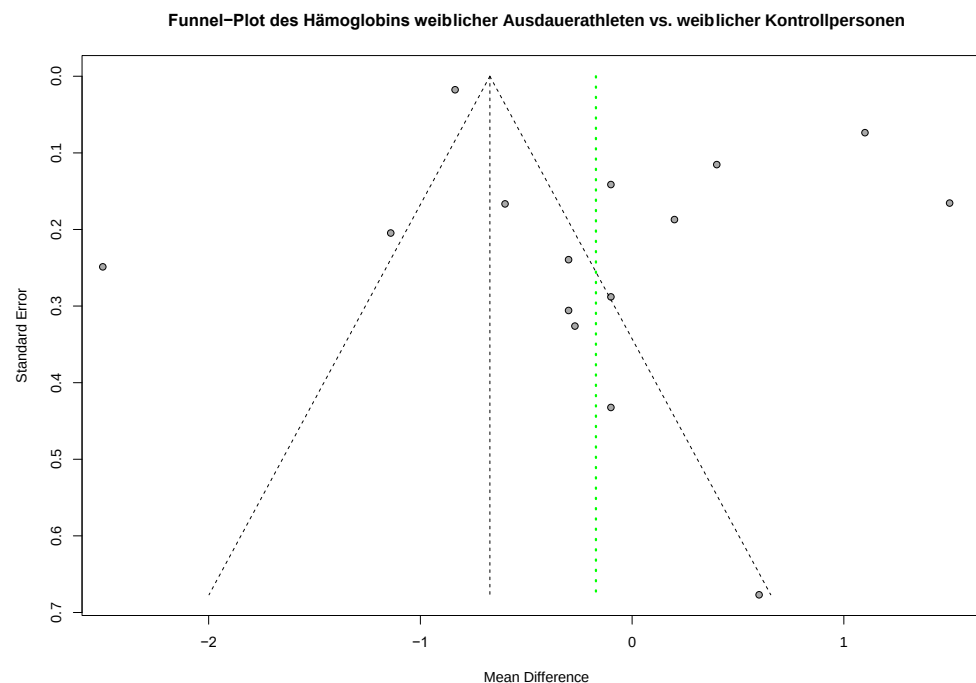
Anhang B: Funnel-Plots der hämatologischen Variablen des kleinen Blutbildes

Anhang B Teil 1a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters Hämoglobin (= Hb) für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-

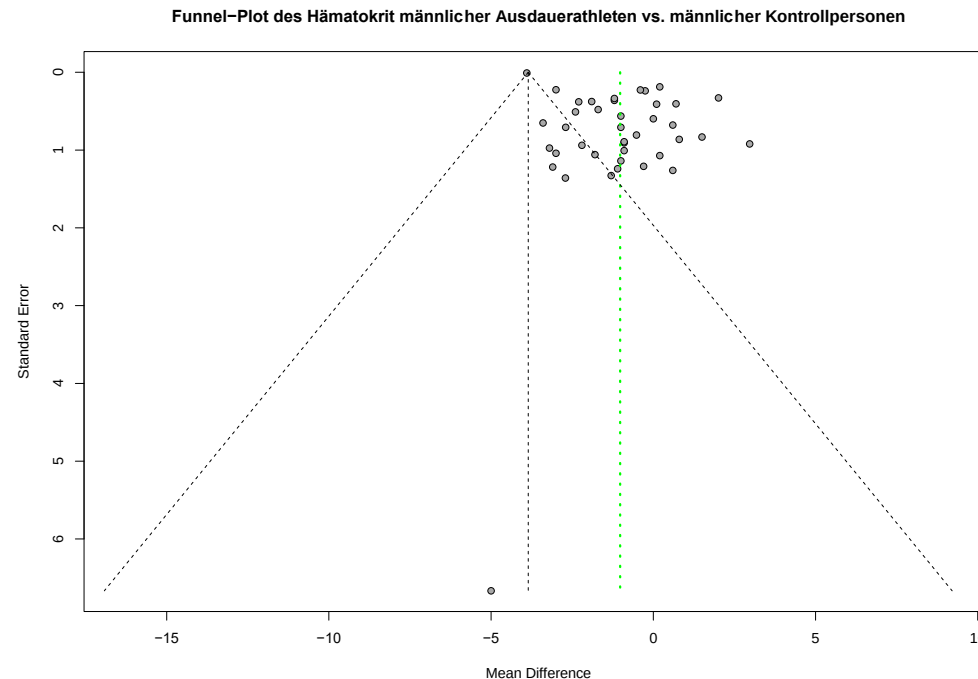
Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



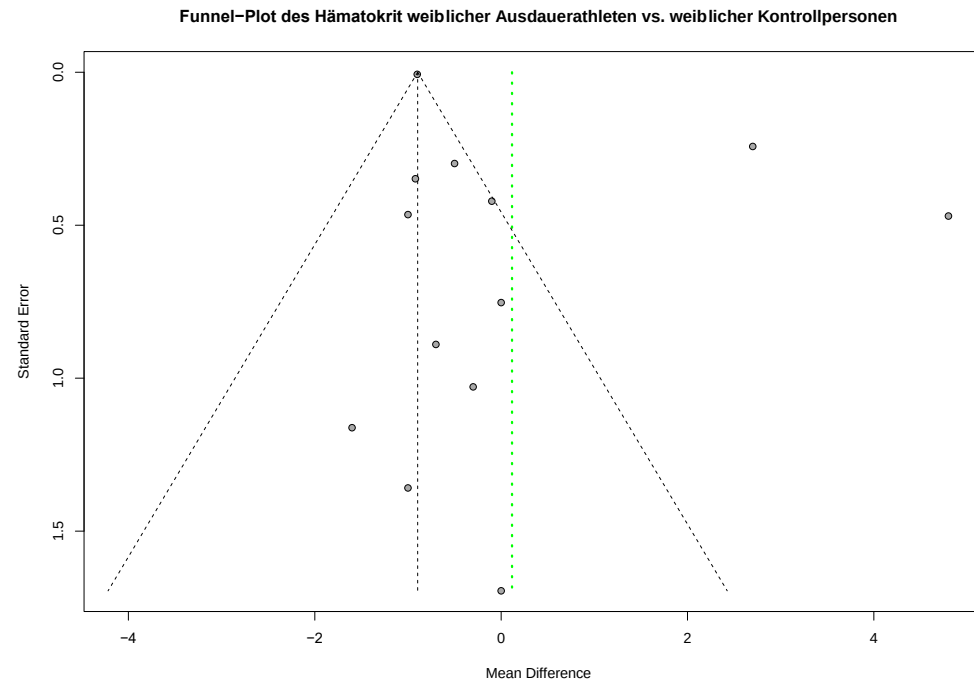
Anhang B Teil 1b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters Hämoglobin (= Hb) für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



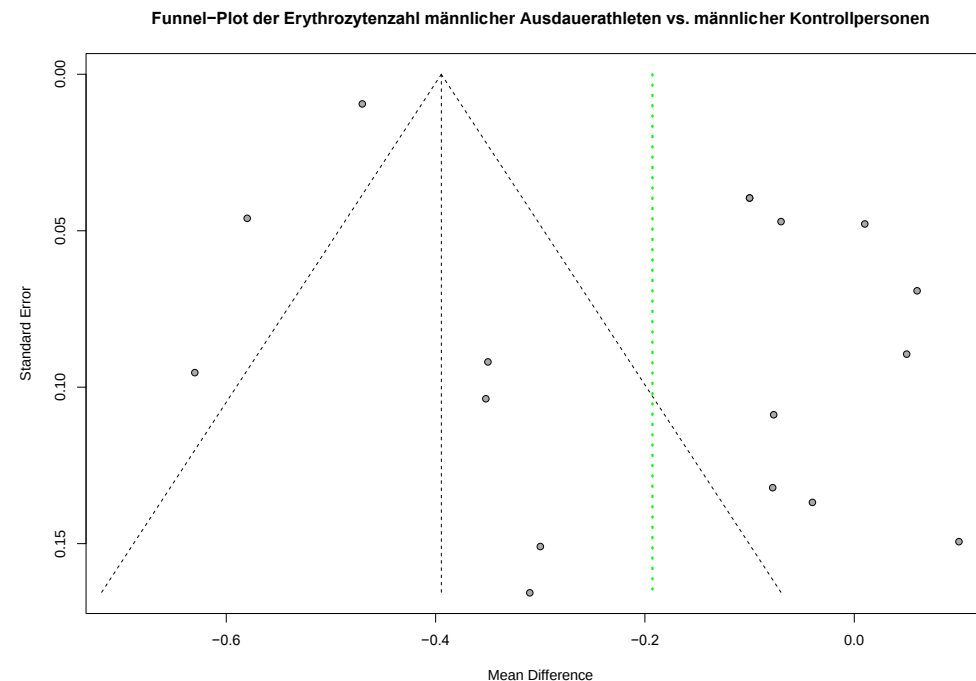
Anhang B Teil 2a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters Hämatokrit (= Hct) für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



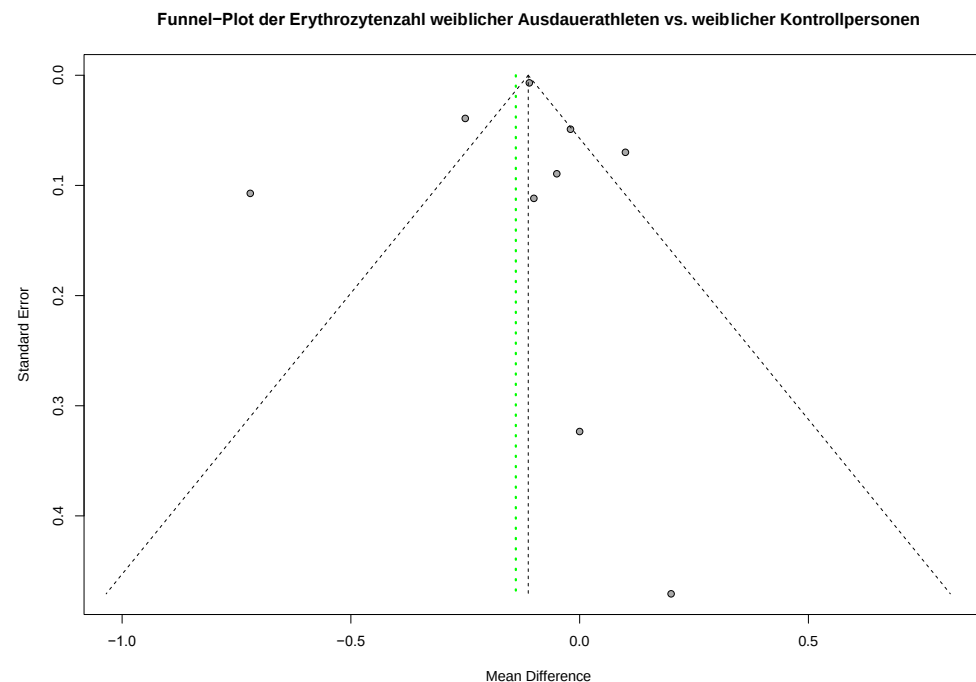
Anhang B Teil 2b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters Hämatokrit (= Hct) für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



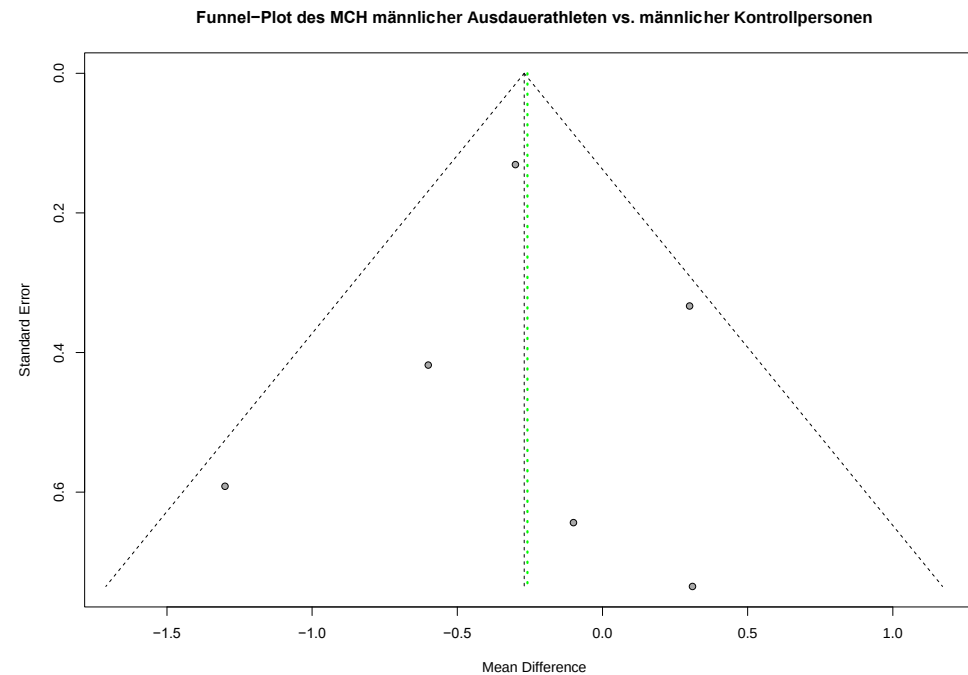
Anhang B Teil 3a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters der Erythrozytenzahl (= RBC) für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



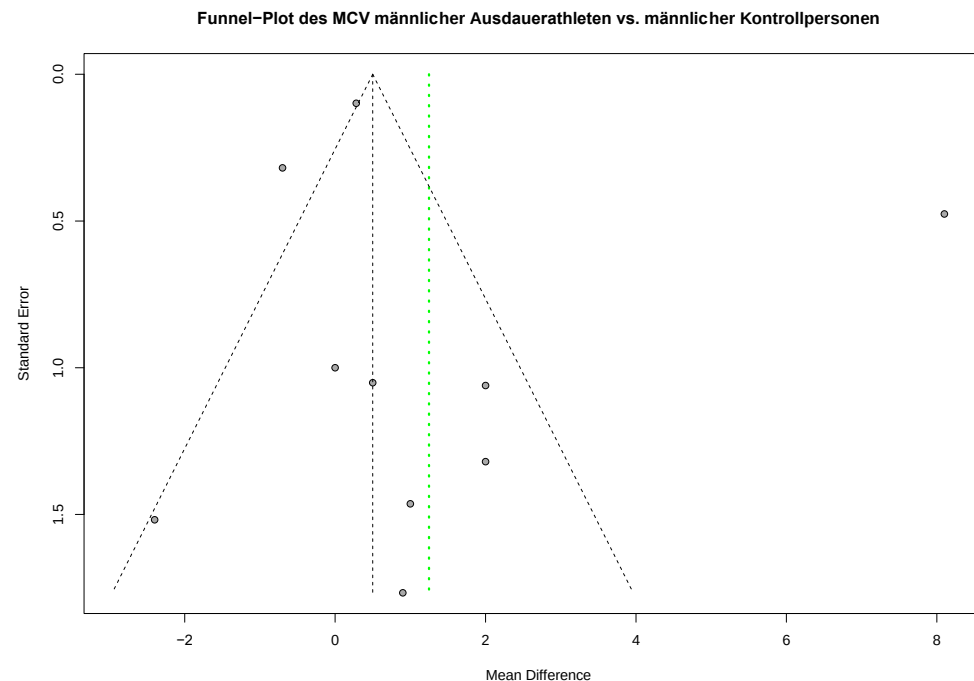
Anhang B Teil 3b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters der Erythrozytenzahl (= RBC) für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



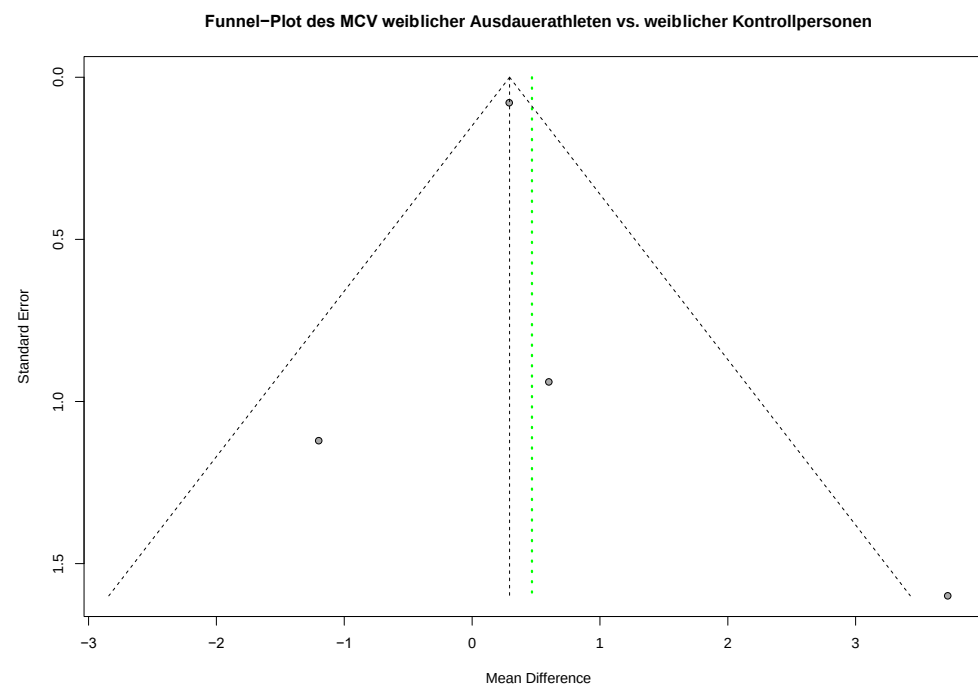
Anhang B Teil 4 von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters MCH der männlichen Studienpopulation. Die weibliche Studienpopulation hat bei MCH lediglich eine einzige Studie als Grundlage der Berechnungen was eine sinnvolle Darstellung im Funnel-Plot unmöglich macht. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportlern und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportlern und Kontrollpersonen.



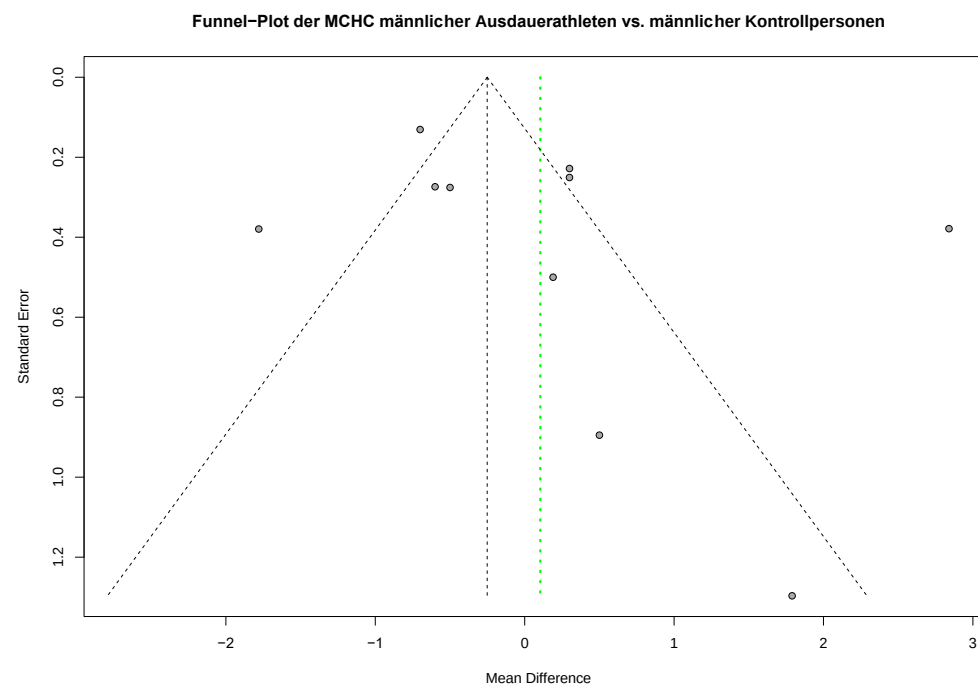
Anhang B Teil 5a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters MCV für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



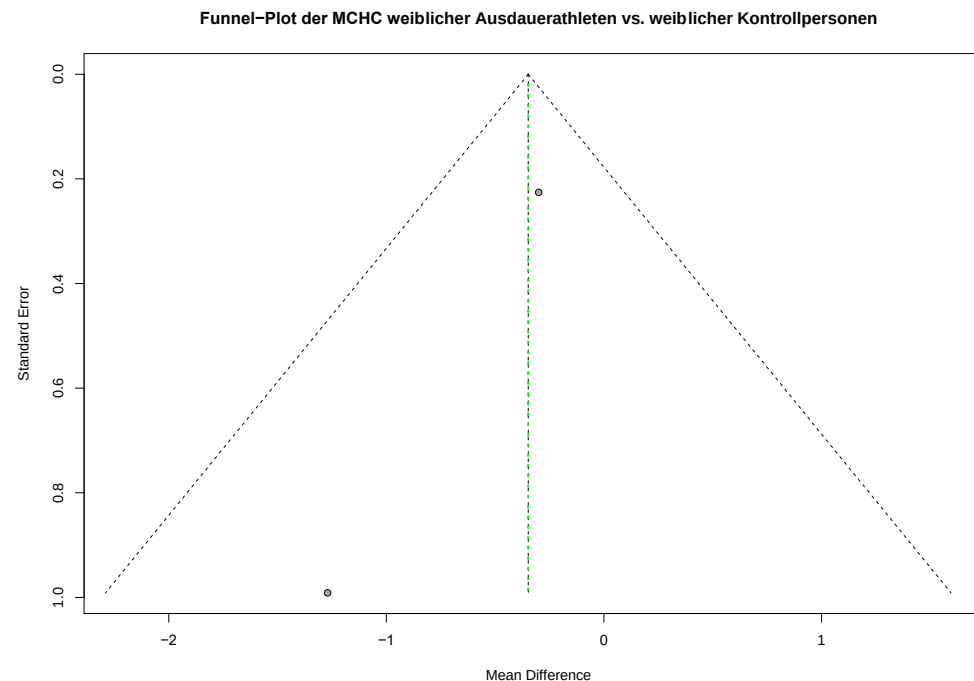
Anhang B Teil 5b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters MCV für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



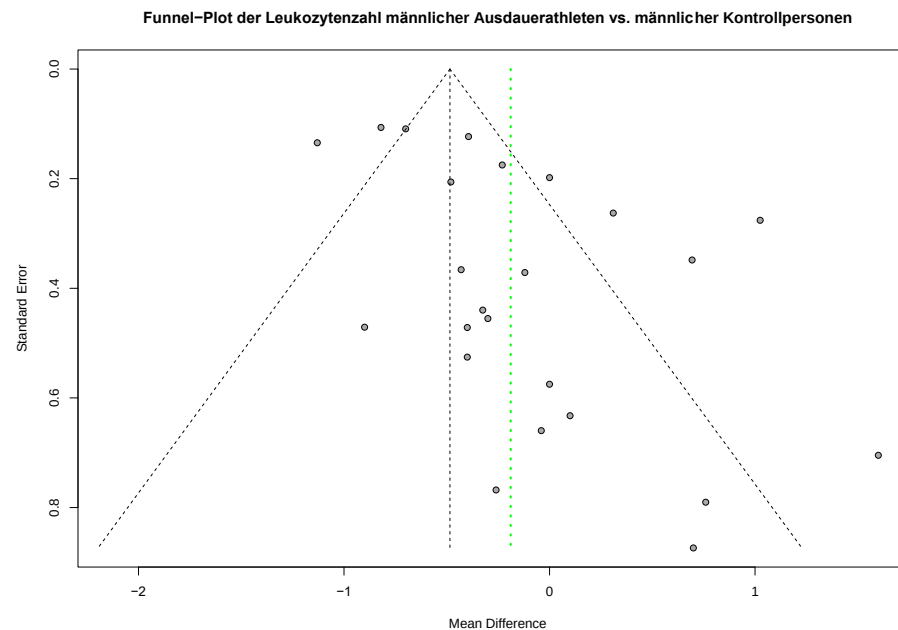
Anhang B Teil 6a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters MCHC für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



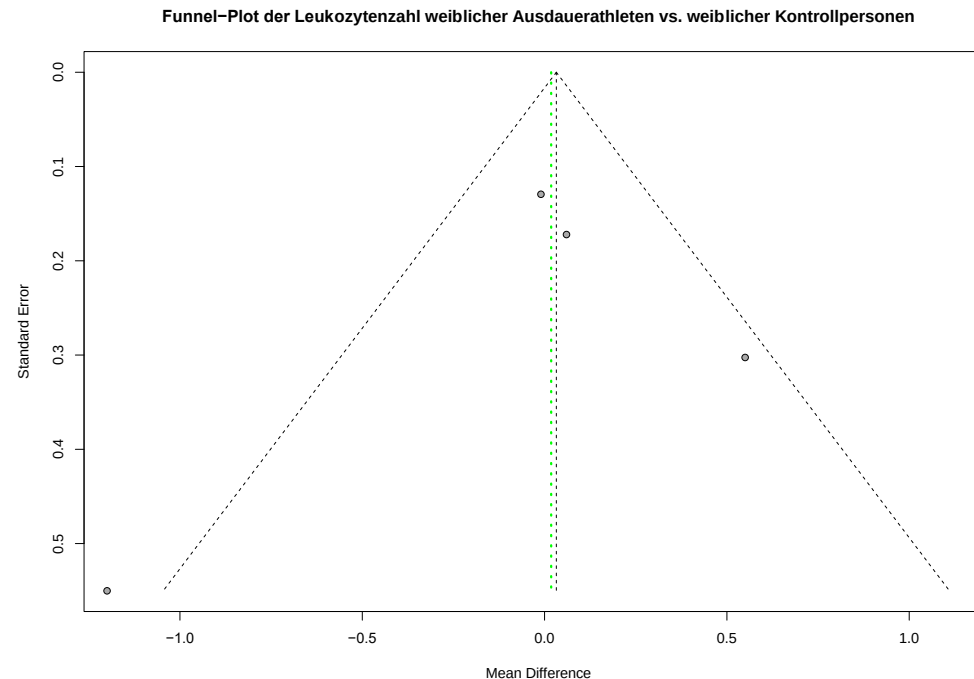
Anhang B Teil 6b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters MCHC für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



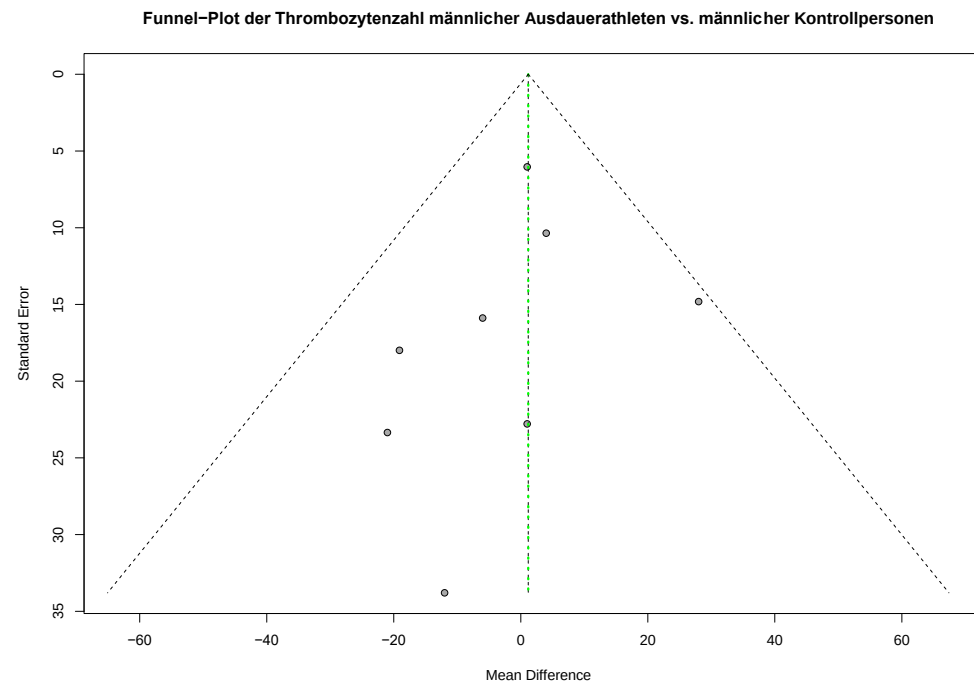
Anhang B Teil 7a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters der Leukozytenzahl (=WBC) für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



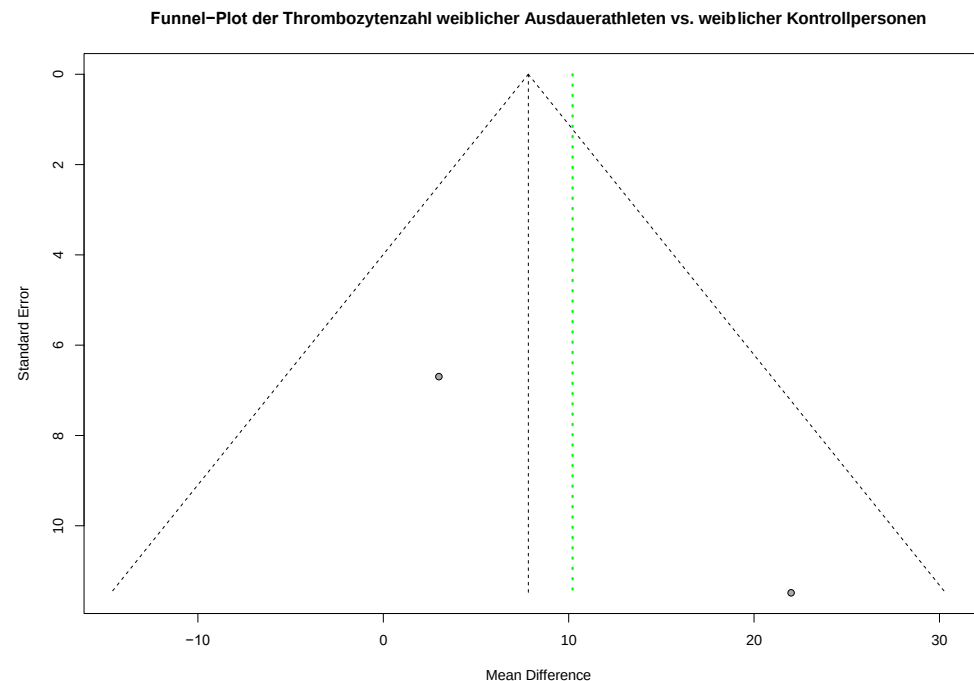
Anhang B Teil 7b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters der Leukozytenzahl (=WBC) für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



Anhang B Teil 8a von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters der Thrombozytenzahl (= Plt) für die männliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



Anhang B Teil 8b von 8: Funnel-Plots des hämatologischen Parameters der Thrombozytenzahl (= Plt) für die weibliche Studienpopulation. Die schwarze gestrichelte Linie in der Mitte des Dreiecks repräsentiert den geschätzten Behandlungseffekt auf Basis des Fixed-Effects-Modells kalkuliert mit den Mittelwertunterschieden zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen für die entsprechende hämatologische Variable. Die schwarzen gestrichelten Seitenlinien des Dreiecks stellen die 95%-Konfidenzintervalle ebenfalls basierend auf dem Fixed-Effects-Modell dar. Die grüne gepunktete Linie entspricht dem geschätzten Behandlungseffekt basierend auf den Berechnungen mit dem Random-Effects-Modell, welches wie in Kap. 2.3 dargestellt das favorisierte Modell ist. Die einzelnen grau unterlegten Kreise repräsentieren eine Studie in dieser Metaanalyse. Auf der y-Achse ist der Standardfehler aufgetragen, auf der x-Achse der berechnete Mittelwertunterschied zwischen Ausdauersportler:innen und Kontrollpersonen.



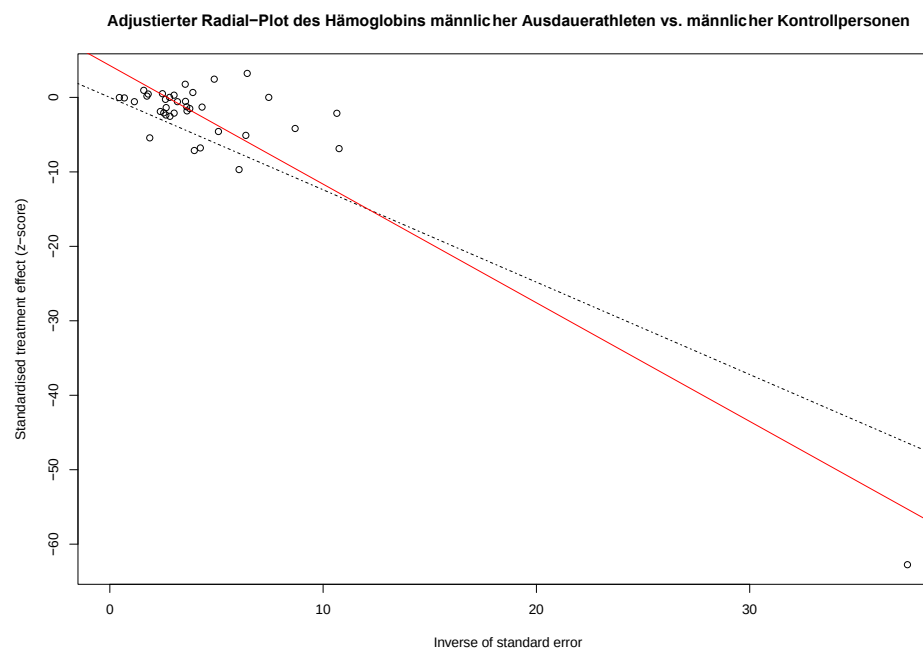
Anhang C: Testergebnisse des Egger's Test und des Test von Thomson und Sharp

Testergebnisse der beiden numerischen Testverfahren für die Prüfung der Funnel-Plot Asymmetrie. Ein signifikanter p-Wert von $p < 0,1$ zeigt an, dass es Hinweise darauf gibt, dass der Funnel-Plot der jeweiligen hämatologischen Variable mit dem ausgewählten Testverfahren Hinweise auf small-study effects liefert. Für weitere Erläuterungen siehe Kap. 2.3.2. Die Freiheitsgrade dieses Tests sind stets um zwei geringer als die Studienanzahl für den vorliegenden hämatologischen Parameter. Die Mindestanzahl an Studien für die beiden Testverfahren beträgt zehn Studien. Mit weniger zugrundeliegenden Studien ist die Kalkulation des Tests nicht durchführbar.

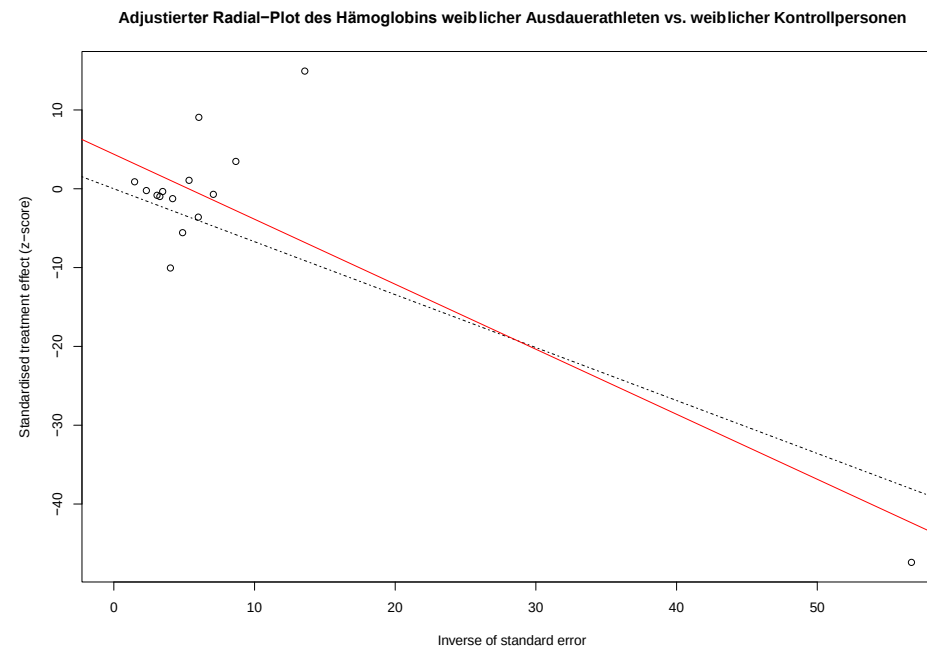
Hämatologischer Parameter	Testverfahren	Freiheitsgrade (männl.)	p-Wert (männl.)	Freiheitsgrade (weibl.)	p-Wert (weibl.)
Hb	Egger's Test	35	2,27E-05	13	0,1005
	Test von Thomson und Sharp		0,5537		0,9828
Hct	Egger's Test	38	9,14E-08	11	0,1057
	Test von Thomson und Sharp		0,7754		0,5274
RBC	Egger's Test	15	0,007055	Studienanzahl mit 9 Studien zu gering	
	Test von Thomson und Sharp		0,629		
MCH	Egger's Test	Studienanzahl mit 6 Studien zu gering		Studienanzahl mit 1 Studie zu gering	
	Test von Thomson und Sharp				
MCV	Egger's Test	8	0,4825	Studienanzahl mit 4 Studien zu gering	
	Test von Thomson und Sharp		0,5799		
MCHC	Egger's Test	8	0,2688	Studienanzahl mit 2 Studien zu gering	
	Test von Thomson und Sharp		0,2373		
WBC	Egger's Test	22	0,005306	Studienanzahl mit 4 Studien zu gering	
	Test von Thomson und Sharp		0,02016		
Plt	Egger's Test	Studienanzahl mit 8 Studien zu gering		Studienanzahl mit 2 Studien zu gering	
	Test von Thomson und Sharp				

Anhang D: Adjustierte Radial-Plots der hämatologischen Variablen des kleinen Blutbildes

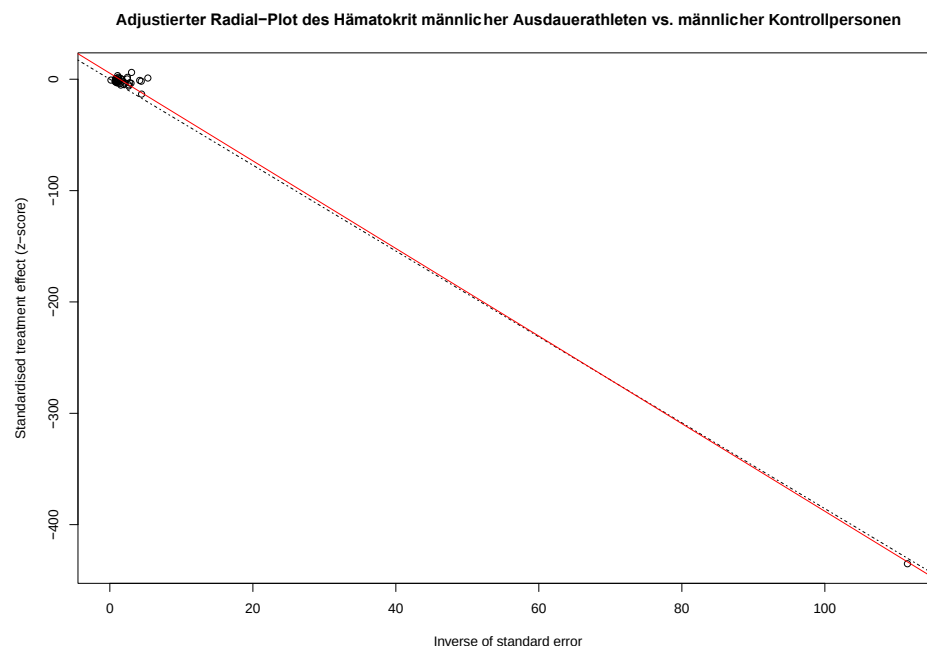
Anhang D Teil 1a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters Hämoglobin (= Hb) für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



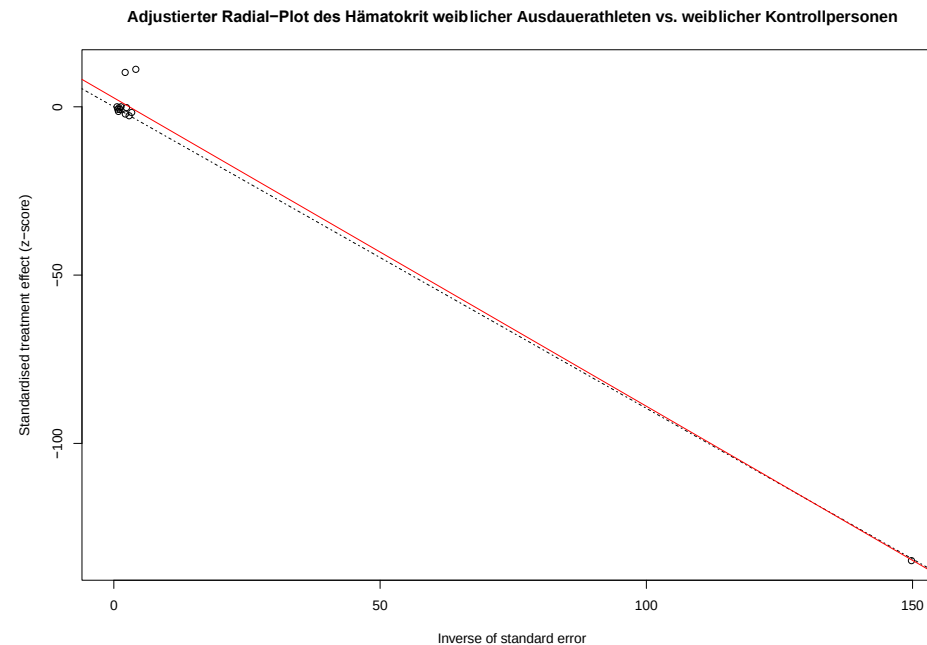
Anhang D Teil 1b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters Hämoglobin (= Hb) für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



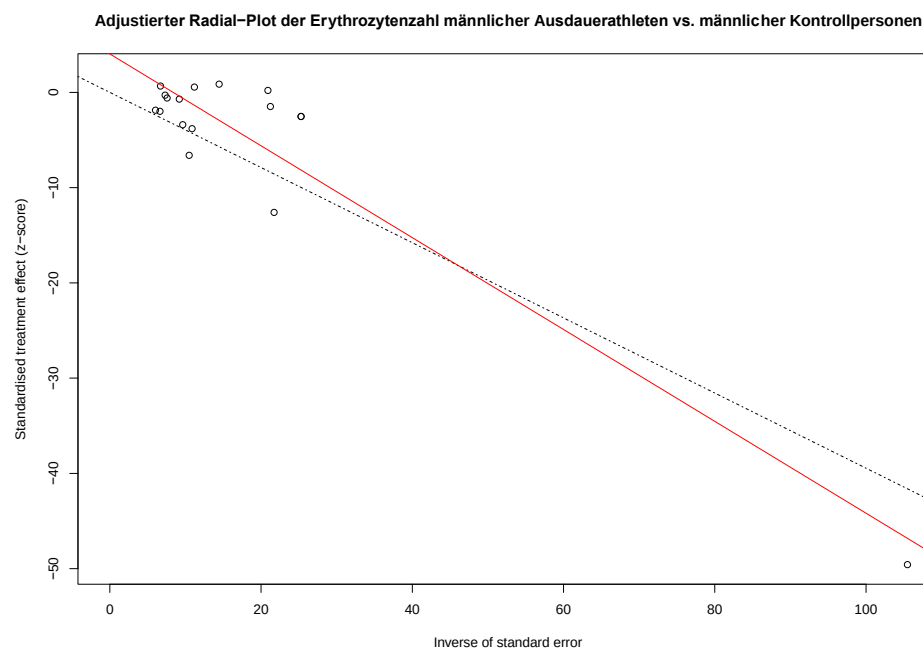
Anhang D Teil 2a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters Hämatokrit (= Hct) für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



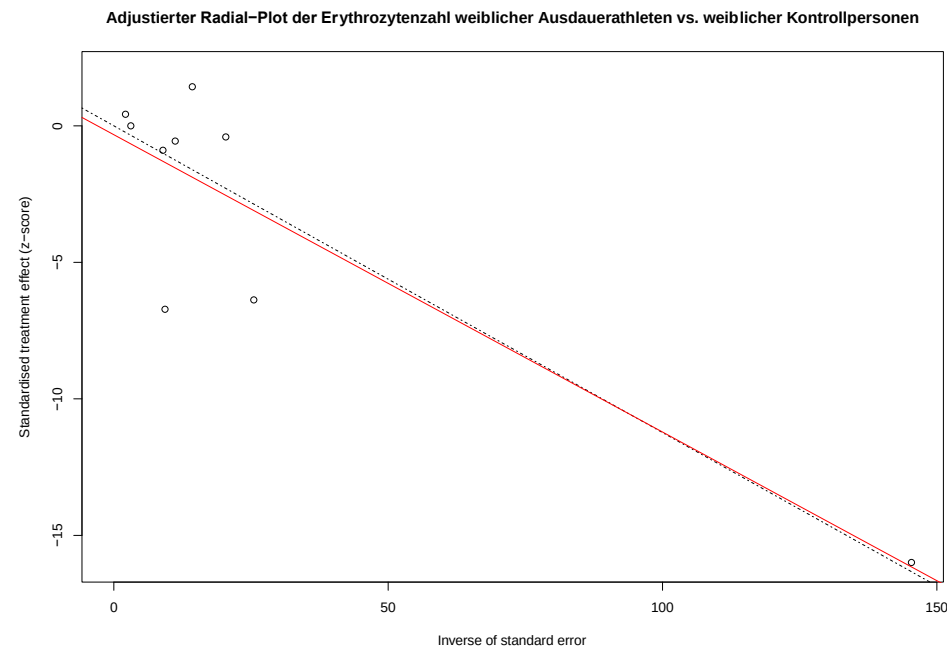
Anhang D Teil 2b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters Hämatokrit (= Hct) für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



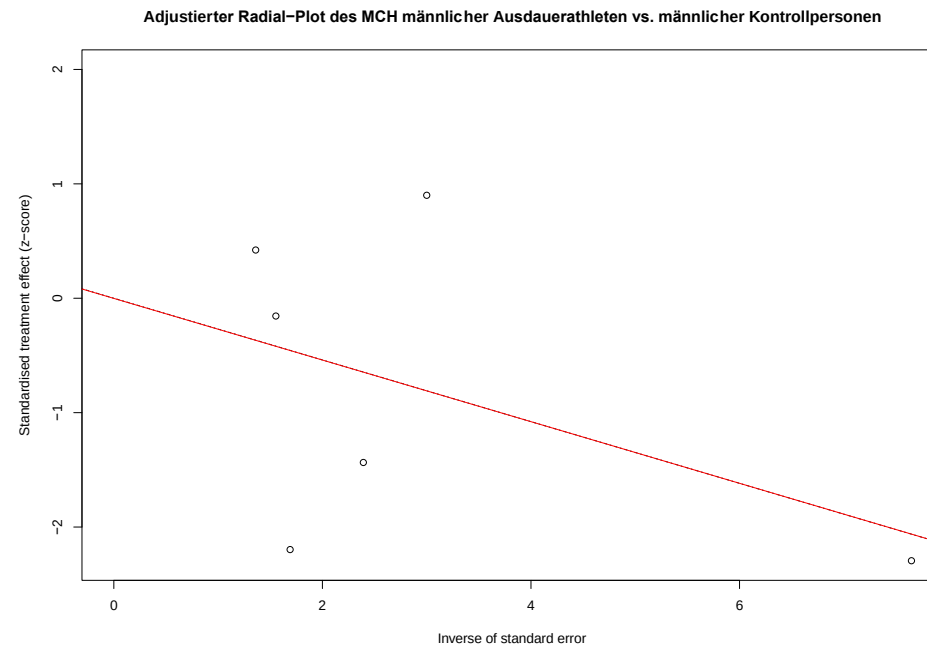
Anhang D Teil 3a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters der Erythrozytenzahl (= RBC) für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



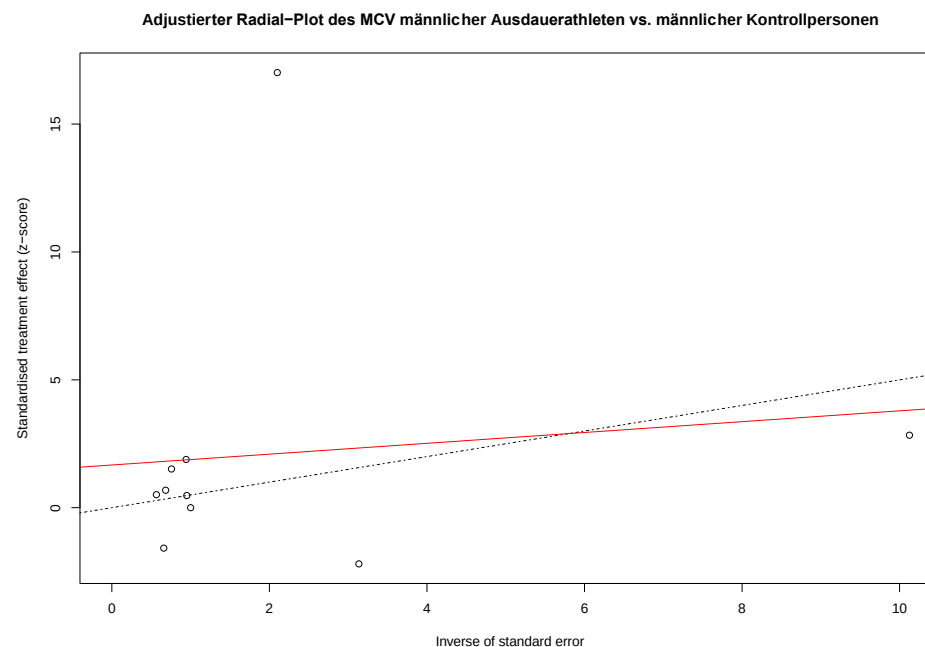
Anhang D Teil 3b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters der Erythrozytenzahl (= RBC) für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



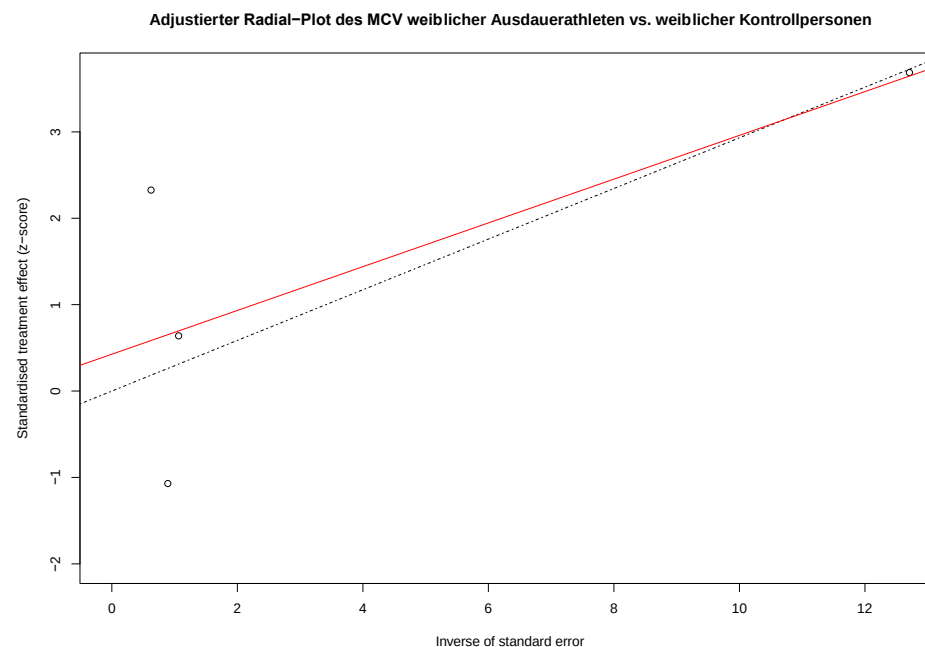
Anhang D Teil 4 von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters MCH für die männliche Studienpopulation. Die weibliche Studienpopulation hat lediglich eine Studie für den Parameter MCH als Grundlage was eine Darstellung im Radial-Plot leider nicht sinnvoll macht. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



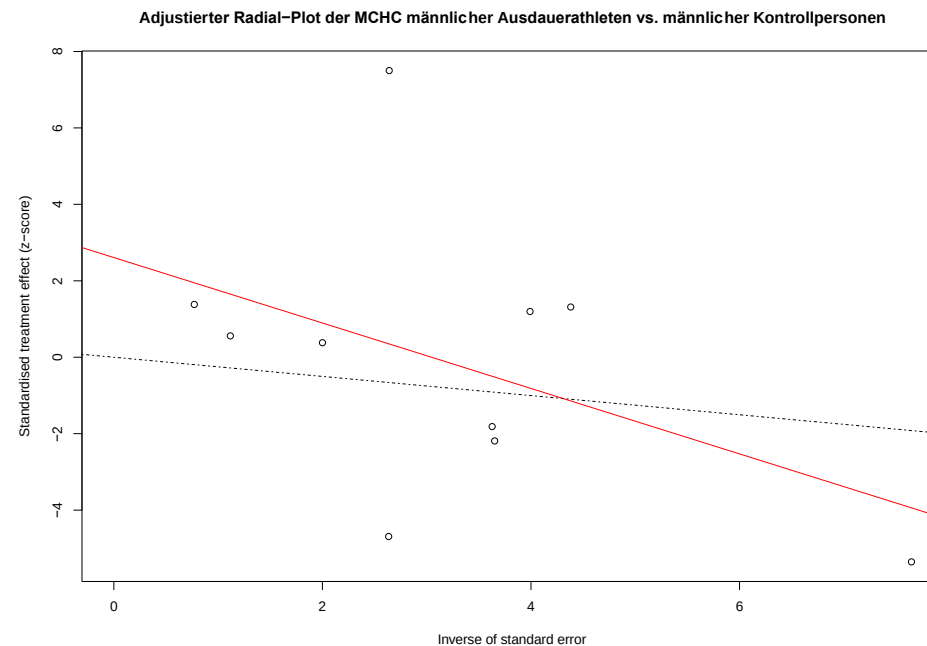
Anhang D Teil 5a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters MCV für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



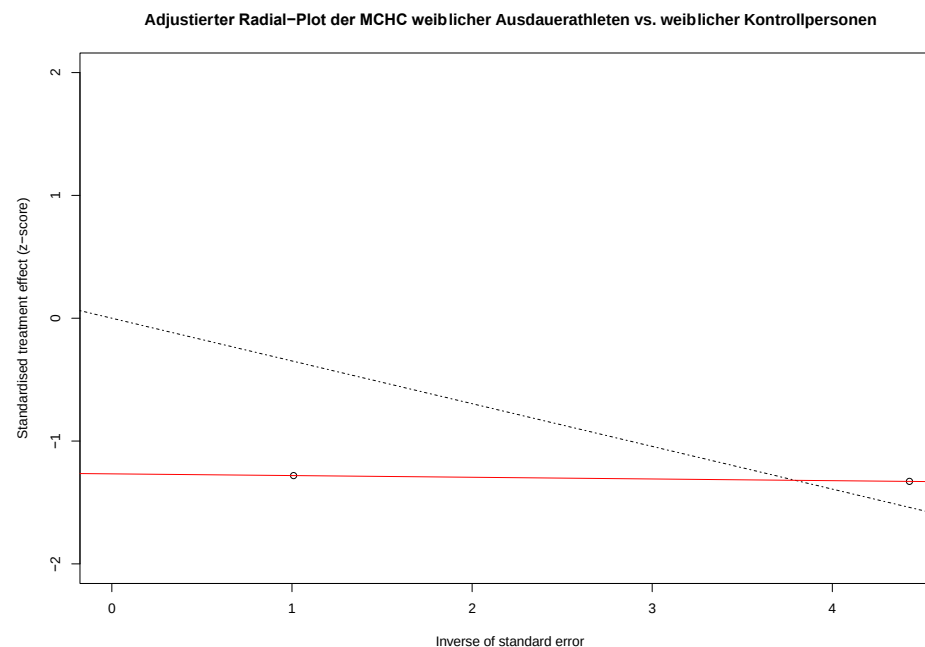
Anhang D Teil 5b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters MCV für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



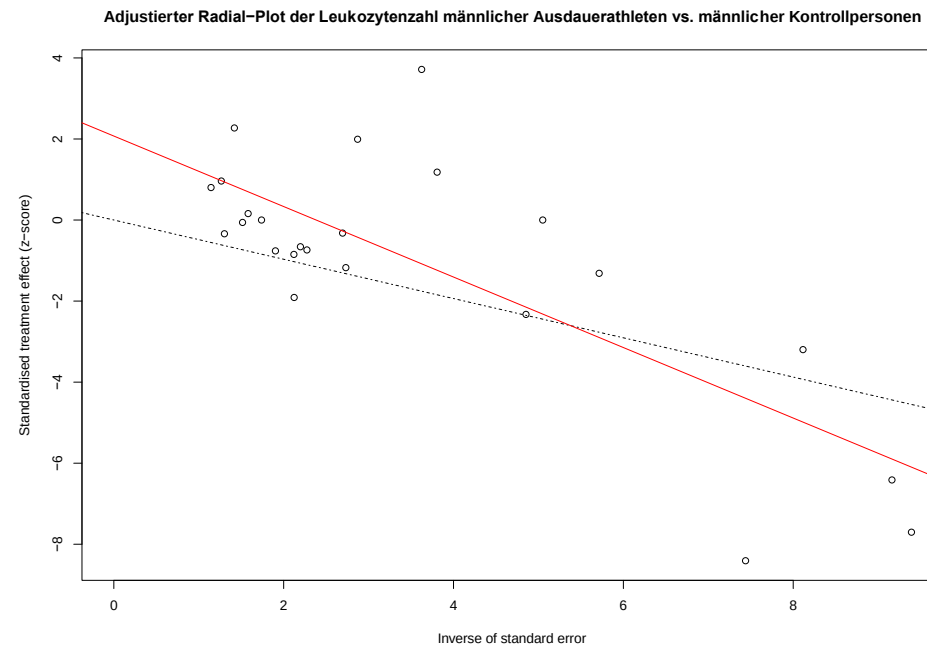
Anhang D Teil 6a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters MCHC für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



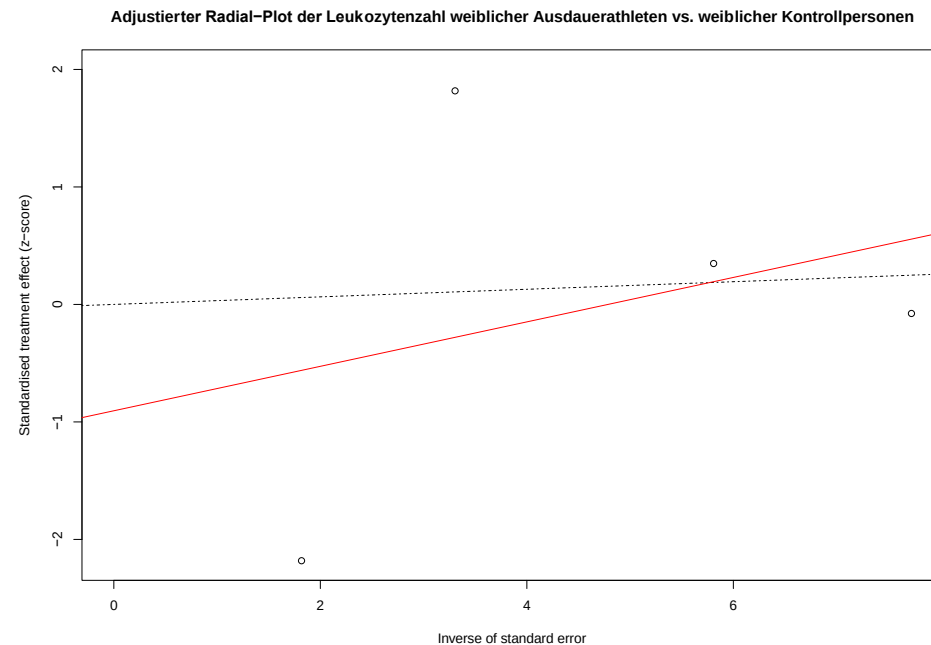
Anhang D Teil 6b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters MCHC für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



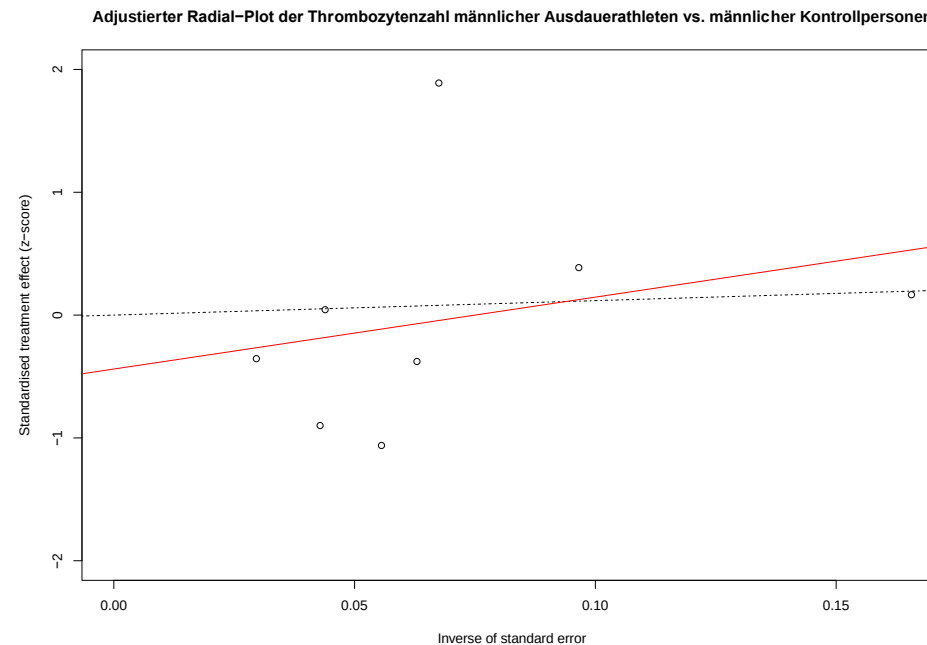
Anhang D Teil 7a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters der Leukozytenzahl (= WBC) für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



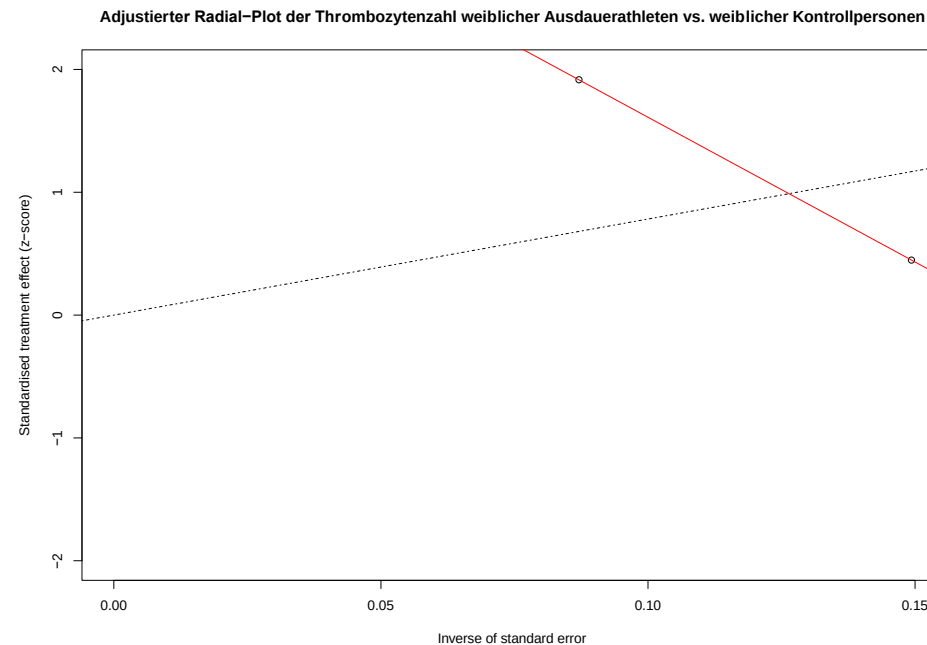
Anhang D Teil 7b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters der Leukozytenzahl (= WBC) für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.



Anhang D Teil 8a von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters der Thrombozytenzahl (= Plt) für die männliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.

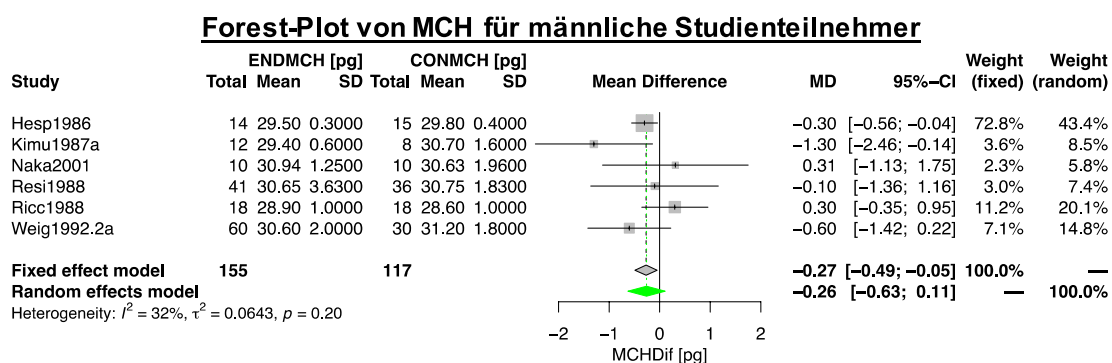


Anhang D Teil 8b von 8: Regressions-basierter adjustierter Radial-Plot (Erläuterungen siehe Kap. 2.3.3) des hämatologischen Parameters der Thrombozytenzahl (= Plt) für die weibliche Studienpopulation. Auf der y-Achse ist der standardisierte Behandlungseffekt – oftmals in der Literatur auch z-Wert genannt, aufgetragen. Auf der x-Achse kann man den inversen Standardfehler ablesen. Jede Studie stellt einen Kreis im Radial-Plot dar. Diese Kreise sollten sich bei der Abwesenheit von small-study effects zufällig um die schwarze „Strich-Punkt“-Ursprungslinie anordnen. Tun sie dies nicht, so ist dies ein Hinweis auf irgendwie geartete Verzerrungen. Die Modifikation des Radial-Plots durch die rote durchgezogene Linie die auf Basis der linearen Regression der zugrundeliegenden Daten berechnet wurde, stellt die Adjustierung nach statistischer Bereinigung dieser small-study effects dar. Weichen die rote durchgezogene und die schwarze „Strich-Punkt“-Linie nun voneinander ab, so ist dies ein Hinweis auf small-study effects.

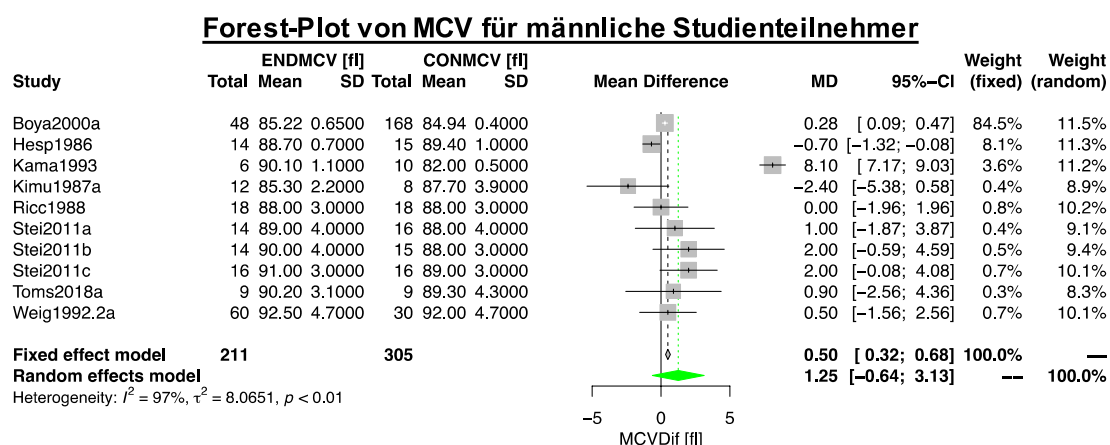


Anhang E: Forest-Plots der hämatologischen Variablen

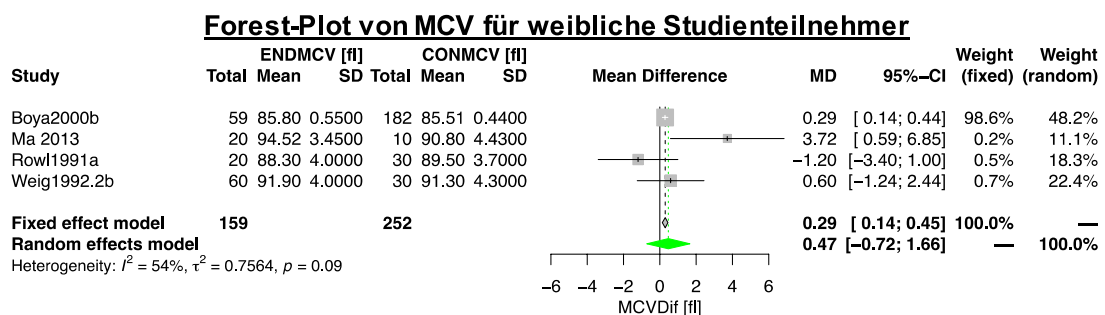
Anhang E Teil 1 von 5: Forest-Plots der männlichen Studienpopulation für das metaanalytische Ergebnis der Mittelwertunterschiede von MCH von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die weibliche Studienpopulation konnte aufgrund nur einer vorhandenen inkludierten Studie nicht metaanalytisch kalkuliert werden. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.



Anhang E Teil 2a von 5: Forest-Plots der männlichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCV von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlern berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

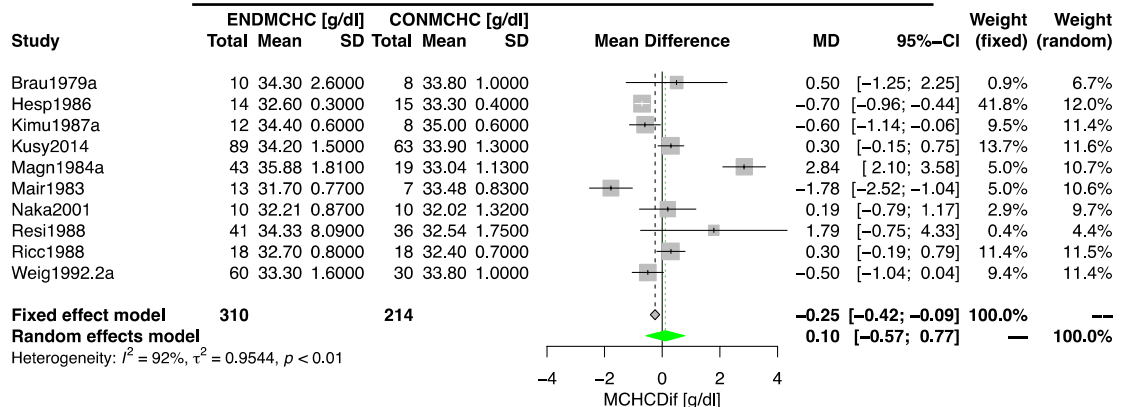


Anhang E Teil 2b von 5: Forest-Plots der weiblichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCV von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

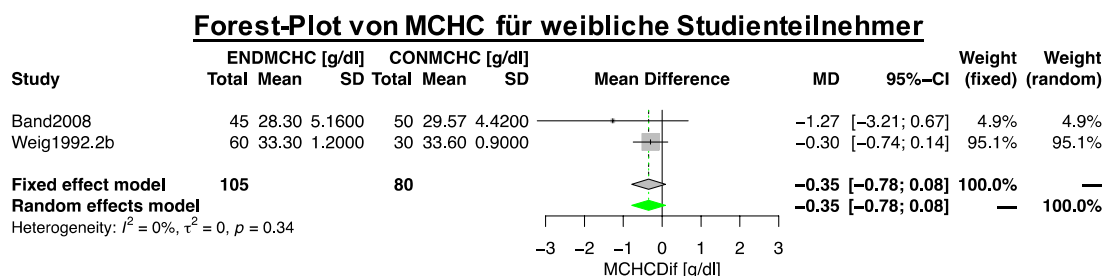


Anhang E Teil 3a von 5: Forest-Plots der männlichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCHC von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlern berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

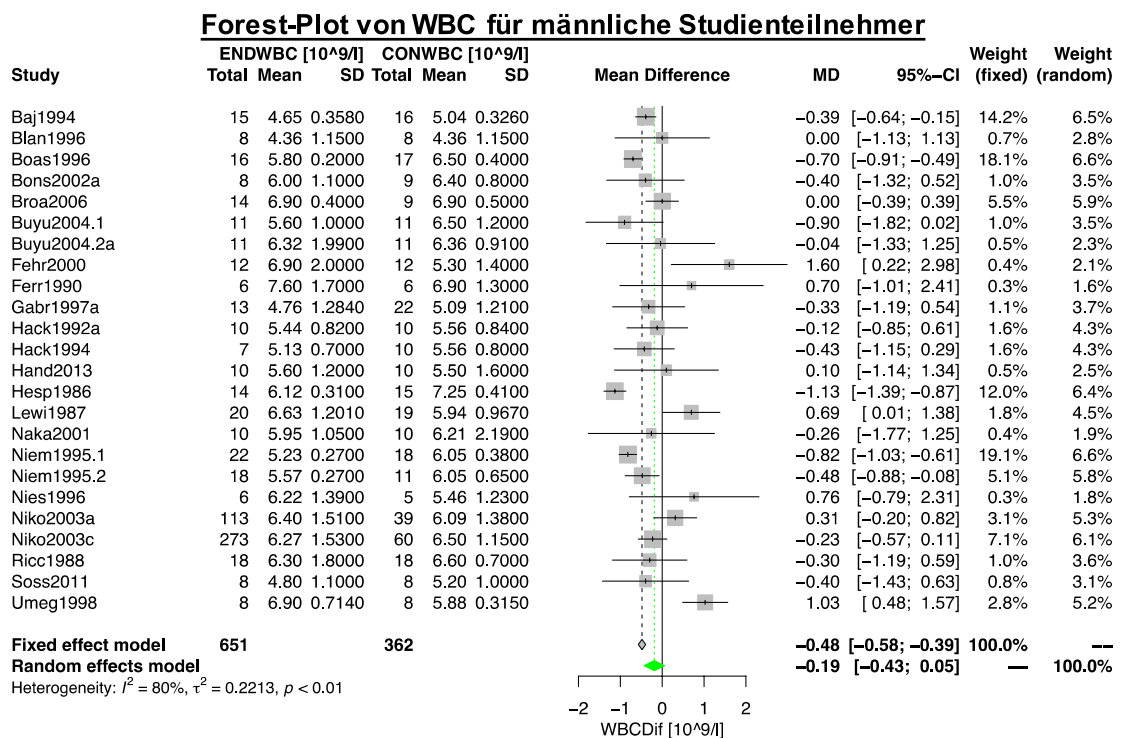
Forest-Plot von MCHC für männliche Studienteilnehmer



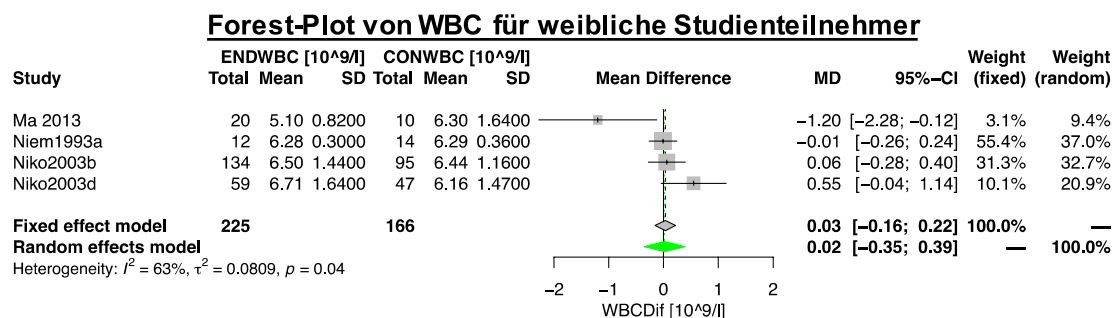
Anhang E Teil 3b von 5: Forest-Plots der weiblichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCHC von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.



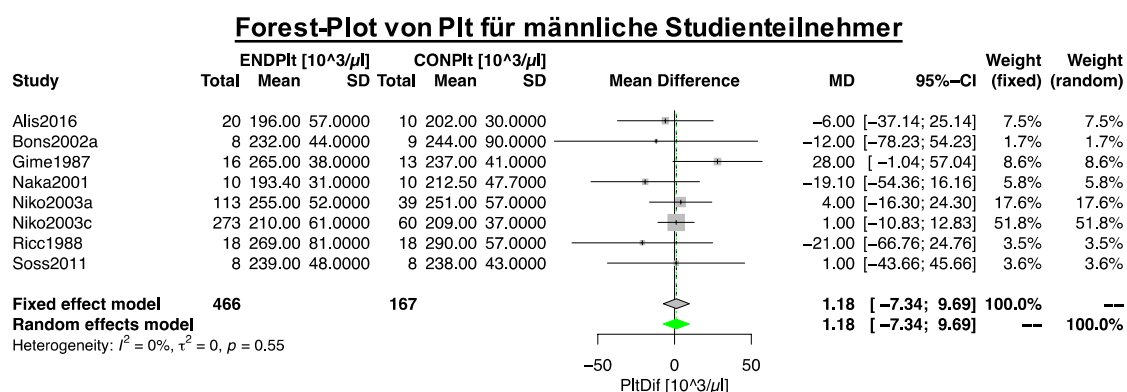
Anhang E Teil 4a von 5: Forest-Plots der männlichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Leukozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlern berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.



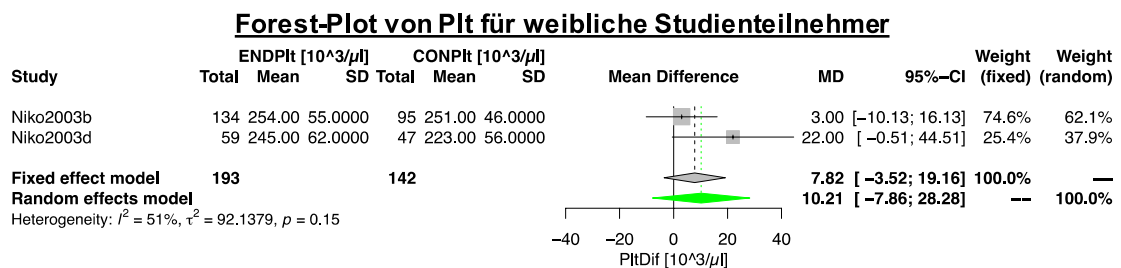
Anhang E Teil 4b von 5: Forest-Plots der weiblichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Leukozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.



Anhang E Teil 5a von 5: Forest-Plots der männlichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Thrombozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlern berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.

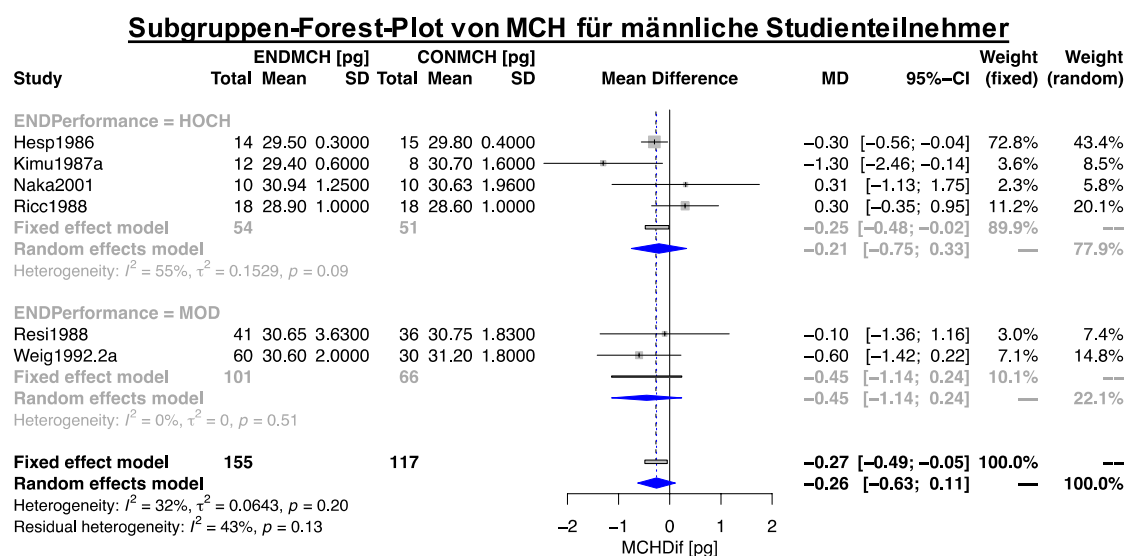


Anhang E Teil 5b von 5: Forest-Plots der weiblichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Thrombozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der grüne Diamant sowie die grüne vertikale gestrichelte Linie repräsentieren den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells.



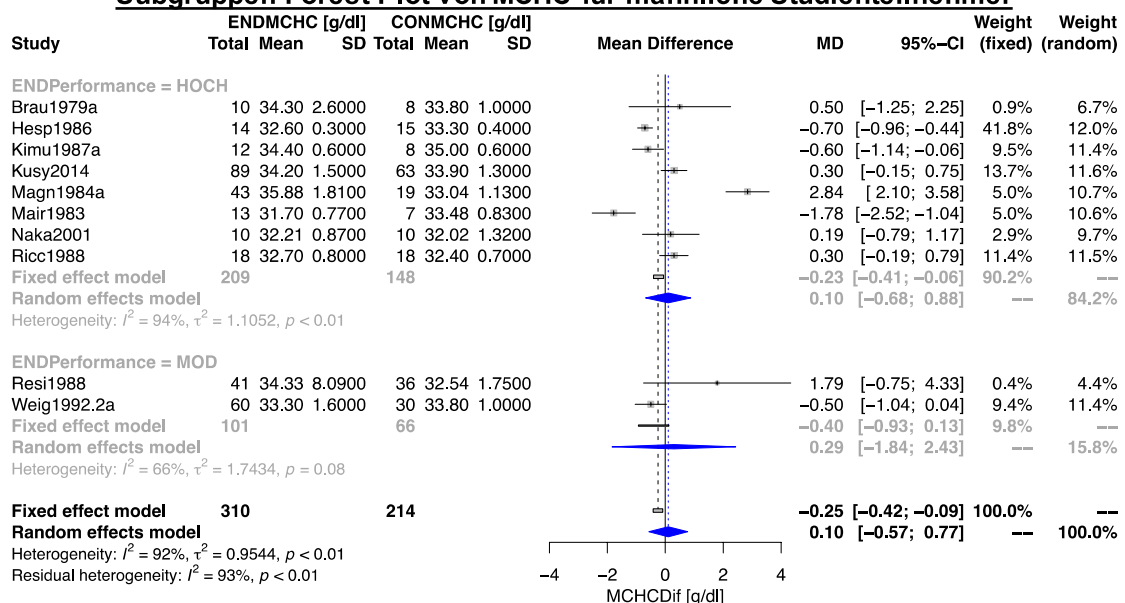
Anhang F: Subgruppen-Forest-Plots der hämatologischen Variablen

Anhang F Teil 1 von 5: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCH (für MCH der weiblichen Studienteilnehmerinnen gab es nur eine inkludierte Studie, weswegen keine metaanalytische Berechnung möglich war) von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportler mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.



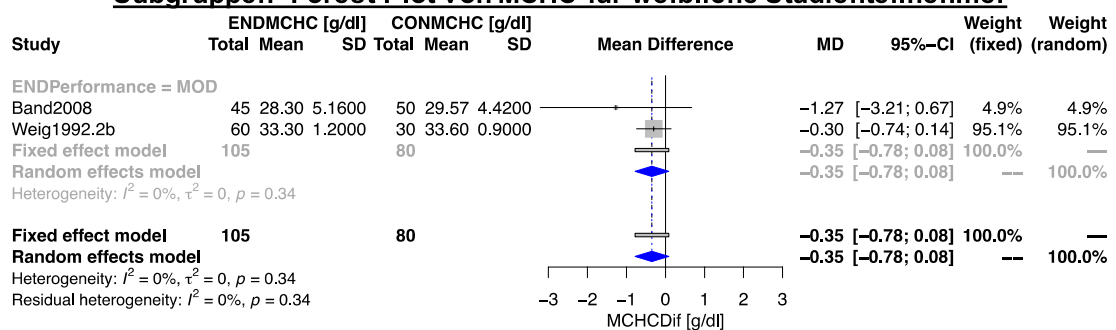
Anhang F Teil 2a von 5: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCHC von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlern berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportler mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.

Subgruppen-Forest-Plot von MCHC für männliche Studienteilnehmer



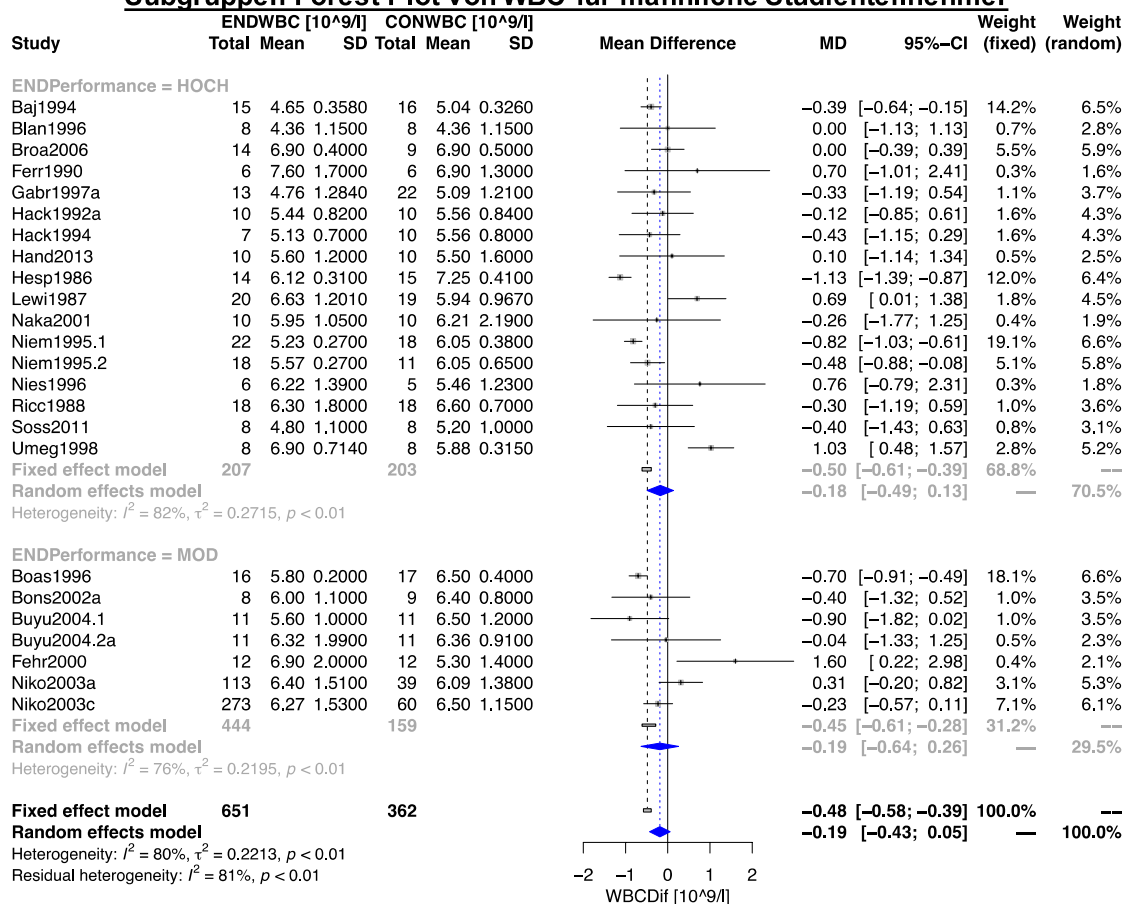
Anhang F Teil 2b von 5: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede von MCHC von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für die Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die Subgruppen umfasst Ausdauersportlerinnen mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der Subgruppe entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.

Subgruppen- Forest-Plot von MCHC für weibliche Studienteilnehmer



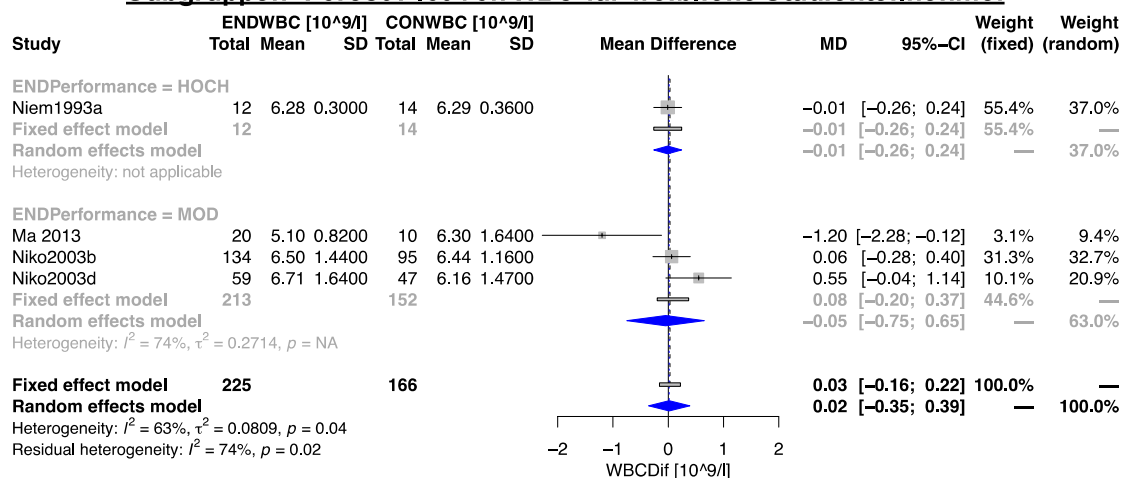
Anhang F Teil 3 von 5: Subgruppen-Forest-Plot der männlicher Studienteilnehmer für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Leukozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportler berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportler mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.

Subgruppen-Forest-Plot von WBC für männliche Studienteilnehmer

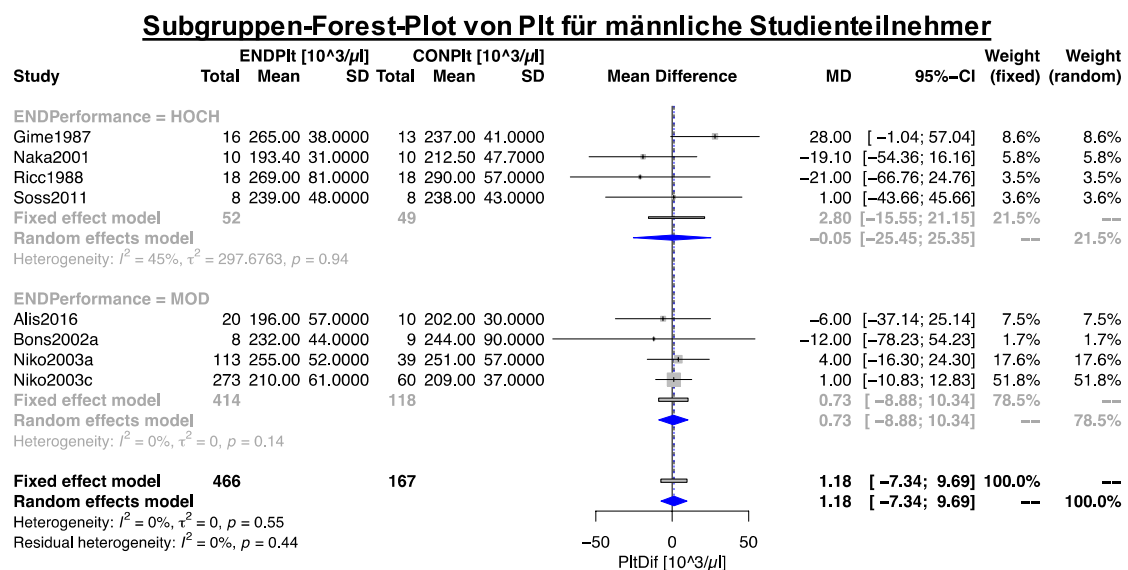


Anhang F Teil 4 von 5: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienteilnehmerinnen für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Leukozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportlerinnen mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportlerinnen mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.

Subgruppen- Forest-Plot von WBC für weibliche Studienteilnehmer

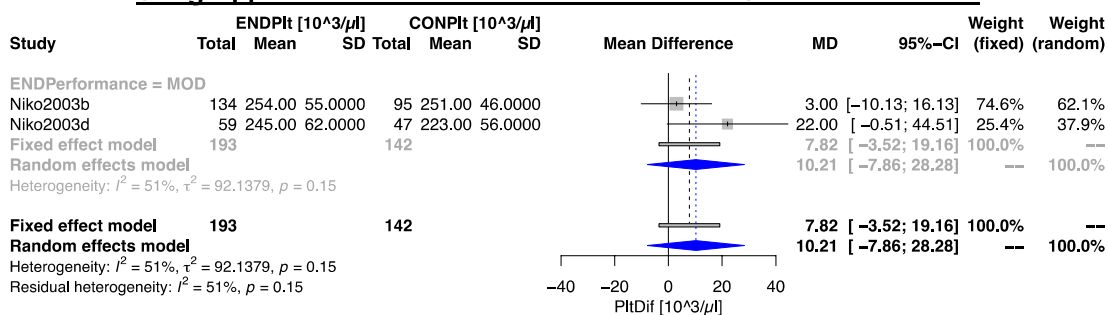


Anhang F Teil 5a von 5: Subgruppen-Forest-Plot der männlichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Thrombozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlern berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für jede der beiden Subgruppen den hier favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die beiden Subgruppen sind Ausdauersportler mit hohem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (oben dargestellt) sowie Ausdauersportlern mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der beiden Subgruppen entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.



Anhang F Teil 5b von 5: Subgruppen-Forest-Plot der weiblichen Studienpopulation für die metaanalytischen Ergebnisse der Mittelwertunterschiede der Thrombozytenzahl von Kontrollpersonen versus Ausdauersportlerinnen berechnet mittels inverser Varianz und auf Basis des Random-Effects-Modells. Die grauen Quadrate geben die Mittelwertunterschiede innerhalb der links aufgetragenen Studie an. Die schwarzen Balken aus diesen Quadraten heraus die Standardabweichung. Die Größe der Quadrate repräsentiert die Gewichtung (rechts in % aufgetragen) in der Kalkulation basierend auf dem Random-Effects-Modell. Weiße Balken deuten auf eine Standardabweichung innerhalb des Quadrats hin. Die schwarze gestrichelte vertikale Linie sowie der schwarze Diamant repräsentieren den Mittelwertunterschied auf Basis des hier nicht gewählten Fixed-Effects Modells. Der blaue Diamant sowie die blaue vertikale gestrichelte Linie repräsentieren für den bei dieser Subgruppe favorisierten Mittelwertunterschied des Random-Effects-Modells. Die Subgruppe umfasst hier nur Ausdauersportlerinnen mit moderatem aeroben Leistungsvermögen versus Kontrollpersonen (unten dargestellt). Für beide sind gesondert die Heterogenitätsschätzer angegeben. Am unteren Ende der Grafik finden sich nochmals die kombinierten Ergebnisse der Subgruppe entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 11 und Tabelle 12.

Subgruppen- Forest-Plot von Plt für weibliche Studienteilnehmer



Danksagung

Ich danke meiner wundervollen Frau Isabelle Wolf und unseren beiden Söhnen für die Möglichkeit und die Freiräume mich selbst durch diese Arbeit weiterzuentwickeln. Ihr seid alles für mich und ich freue mich auf unsere Zukunft.

Weiterhin widme ich diese Arbeit meinen Großeltern. Ihr habt lange auf diesen Tag gewartet. Ihr wart grandiose Vorbilder. Ich vermisse euch.

Danke, Mama und Papa für eure nie endende Liebe und die beiden wichtigsten Lehren meines Lebens: Man kann alles schaffen und man kann alles aushalten.

Ich danke Dr. med. Alexander Crispin, MPH für die Zeit und die Möglichkeit des allzeit hilfreichen und hochwertigen statistischen Sparrings.

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Wolf, Lorenz

Name, Vorname

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

Einfluss von Ausdauersport auf die hämatologische Basisdiagnostik – eine metaanalytische Neuberechnung der Referenzbereiche

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, 28.02.2022

Lorenz Wolf

Ort, Datum
Doktorand

Unterschrift Doktorandin bzw.

Publikationsliste