

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung V, Sportmedizin  
(Schwerpunkt: Leistungsmedizin, spezielle Prävention, spezielle  
Rehabilitation)

Prädiktion der koronaren Arteriosklerose bei  
Marathonläufern mit Hilfe der Carotissonographie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
Tübingen

vorgelegt von  
Cipowicz, Hans Lorenz

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Burgstahler  
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Balletshofer  
Tag der Disputation: 21.10.2016

Meiner Familie



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Plötzlicher Herztod im Sport .....	9
1.2 Koronare Herzerkrankung.....	10
1.2.1 Risikofaktoren .....	10
1.2.2 Körperliche Aktivität .....	11
1.2.3 Diagnose der koronaren Herzerkrankung .....	12
1.2.4 Zusammenhang koronare Herzerkrankung und Arteriosklerose Arteria carotis .....	13
1.3 Fragestellung der Arbeit.....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1 Studienaufbau .....	16
2.2 Probandenkollektiv .....	17
2.2.1 Rekrutierung .....	17
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und PROCAM-Score .....	18
2.3 Methoden und Untersuchungen.....	19
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	19
2.3.2 Laborchemische Untersuchung .....	19
2.3.3 Ruhe-EKG und Echokardiographie .....	20
2.3.4 Leistungsdiagnostik/ Spirometrie und Belastungs-EKG .....	20
2.3.5 Carotissonographie.....	22
2.4 Kardiale Dual-Source Computertomographie.....	23
2.4.1 Allgemeines, Vorbereitung und Ablauf der Untersuchung .....	23
2.4.2 Calcium-Score .....	24
2.4.3 DSCT-Koronarangiographie.....	26
2.4.4 Bildrekonstruktion und Auswertung der DSCT .....	27
2.5 Statistische Analysen.....	29

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1 Sportmedizinische Untersuchung	30
3.1.1 Probandenkollektiv und Trainingsanamnese	30
3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und PROCAM-Score	31
3.1.3 Ruhe-EKG und Echokardiographie	35
3.1.4 Leistungsdiagnostik und Spirometrie	36
3.1.5 Carotissonographie	36
3.2 Kardiale Dual-Source Computertomographie	39
3.2.1 Calcium-Score	39
3.2.2 DSCT Koronarangiographie	43
3.3 Zusammenhang zwischen Risikoparametern und koronarer Herzerkrankung bzw. Carotisarteriosklerose	46
3.4 Diagnostische Genauigkeit in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung	50
<b>4. Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1 Probandenkollektiv und Risikofaktoren	53
4.2 Sportmedizinische apparative Untersuchungen	55
4.3 Detektion der koronaren Herzerkrankung bei Marathonläufern	57
4.4 Zusammenhang zwischen Risikoparametern und koronarer Herzerkrankung bzw. Carotisarteriosklerose	59
4.5 Carotissonographie zur Detektion der koronaren Herzerkrankung	61
4.6 Alternativen und Schlussfolgerung	64
4.7 Limitationen der Studie	66
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>70</b>
6.1 Statistische Berechnungen tabellarisch	70
6.2 Literaturverzeichnis numerisch	75
6.3 Abbildungsverzeichnis	83
6.4 Tabellenverzeichnis	84
6.5 Erklärung zum Eigenanteil	85
<b>7. Danksagung</b>	<b>87</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>88</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	=	American Heart Association
BMI	=	Body-Mass Index
Ca	=	Calcium
CT	=	Computertomographie
CRP	=	C-reaktives Protein
ESC	=	European Society of Cardiology
fT3	=	Trijodthyronin
fT4	=	Thyroxin
DGSP	=	Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
DSCTA	=	Dual-Source-Computertomographie-Angiographie
DSCT	=	Dual-Source-Computertomographie
EKG	=	Elektrokardiogramm
HDL	=	High Density Lipoprotein
IMT	=	Intima-Media-Dicke
KHK	=	koronare Herzerkrankung
KI	=	Konfidenzintervall
LCA	=	linke Koronararterie
LDL	=	Low Density Lipoprotein
LH	=	linker Hauptstamm
LR+	=	positive Likelihood Ratio
LR-	=	negative Likelihood Ratio
LVEDD	=	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

MIP	=	Maximum Intensity Projection
mGy	=	Milligray
MHz	=	Megahertz
MPR	=	Multiplanare Rekonstruktion
mSv	=	Millisievert
PROCAM	=	Prospektive Kardiovaskuläre Münsterer Studie
RCA	=	rechte Koronararterie
RCX	=	Ramus circumflexus
RIVA	=	Ramus interventricularis anterior
TSH	=	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VO2AT	=	Sauerstoffaufnahme an anaerober Schwelle
VO2max	=	maximal Sauerstoffaufnahme
VR	=	Volume Rendering

# 1. Einleitung

## 1.1 Plötzlicher Herztod im Sport

Erleidet ein junger Sportler einen plötzlichen Herztod während der Ausübung seines Sports, ist das zwar ein sehr seltenes Ereignis, aber die Tragik und Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit ist sehr groß[1]. Während man bei unter 35-Jährigen eine Häufigkeit je nach Studie von ungefähr 0,7–3,0 pro 100.000 Athleten pro Jahr annimmt[2-5], ist der plötzliche Herztod bei älteren Sportlern über 35 Jahren mit einer Inzidenz von circa 2-6,7 pro 100.000 pro Jahr deutlich häufiger[1, 6-8]. Außerdem gibt es große Unterschiede in der Genese und den Ursachen zwischen den verschiedenen Altersgruppen[1]. Während bei den unter 35-Jährigen genetische oder angeborene kardiale Erkrankungen, wie die hypertrophe Kardiomyopathie, die Hauptursachen darstellen[5, 9-12], ist bei älteren Sportlern die koronare Herzerkrankung der wichtigste Grund für den plötzlichen Herztod beim Sport[1, 13, 14]. Diese Grunderkrankungen können bei sportlicher Belastung zu malignen ventrikulären Tachykardien führen und bedingen so den plötzlichen Herztod, der auch als „sudden cardiac death“ bezeichnet wird[2, 4, 9].

Von besonderer Bedeutung ist der plötzliche Herztod beim Marathonlauf[15], wobei das Risiko für einen Herzstillstand beim Marathonlauf je nach Studie ungefähr bei 1,75 pro 100.000 liegt[16]. In der überwiegenden Zahl der Fälle geschehen diese Ereignisse ab dem 37. Kilometer bis zum Ziel des Laufes und die Bedeutung eines Einsatzes von automatischen externen Defibrillatoren bei allen größeren Laufwettbewerben ist unumstritten nachgewiesen und wird mittlerweile großflächig praktiziert[16]. Auffällig ist außerdem, sowohl in den USA, als auch im europäischen Raum, die stetige Zunahme der Interessenten an diesem Sport, die besonders im mittleren Lebensalter einen Höhepunkt zu nehmen scheint [15, 17]. Mathews et al. konnte trotz dieser gestiegenen Zahl an Interessenten am Marathonlauf in den Jahren 2000-2009 in den USA keine Veränderungen in der Inzidenz der Sterblichkeit am plötzlichen Herztod

feststellen[15]. Die Prävalenz von Arteriosklerose an den Karotiden, an den peripheren Gefäßen und an den Herzkranzgefäßen ist hingegen hoch und es zeigt sich ein steigendes Bewusstsein für kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Marathonläufern[18, 19].

Auffallend ist in der Literatur das Überwiegen der Berichte bezogen auf das männliche Geschlecht im Vergleich zu denen von Frauen bei der Frage nach tödlichen kardialen Ereignissen [1, 5, 17]. Dieses ist damit zu begründen, dass zum einen die Studiendesigns vor allem männliche amerikanische Collegestudenten beinhalten und zum anderen das männliche Geschlecht ein alleiniger Risikofaktor für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung ist[1, 5, 20].

## **1.2 Koronare Herzerkrankung**

Da bei älteren Sportlern die Hauptursache für den plötzlichen Herztod die koronare Herzerkrankung ist[1, 13, 14], steckt die Aufmerksamkeit der sportmedizinischen Untersuchungen in der Detektion von Risikopatienten[19, 20]. Arteriosklerose ist ein lebenslanger Prozess, der bereits im Kindesalter beginnt, systemisch irreversibel abläuft, mit einer chronischen Entzündung einhergeht und den Grund für die koronare Herzerkrankung darstellt[21-24]. Deshalb spielt die Evaluation der Risikofaktoren bei älteren Marathonläufern die entscheidende Rolle und kann Auskunft über bereits in früheren Jahren gebildete Arteriosklerose geben[1].

### **1.2.1 Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung werden seit 1949 mit Beginn der Framingham-Heart-Studie untersucht[25, 26]. Die Unterteilung erfolgt in beeinflussbare und nichtbeeinflussbare Risikofaktoren. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören der Diabetes Mellitus Typ 2, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus und die Dyslipoproteinämie[27, 28]. Als

nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung gelten eine positive Familienanamnese, das Alter und zusätzlich das männliche Geschlecht[29]. Die letzten beiden Risikoparamater sind vor allem für den plötzlichen Herztod bei Marathonläufern entscheidend[4, 7], und es konnte eine ansteigende Rate an koronarer Herzerkrankung und plötzlichem Herztod mit der Zunahme an der Intensität von sportlichen Aktivitäten gezeigt werden[1, 11, 14].

### **1.2.2 Körperliche Aktivität**

Die leichte und moderate körperliche Aktivität konnte als prädiktiver Faktor in der primären und sekundären Vermeidung und Aufhaltung einer koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden und es zeigte sich eine Abnahme der Gesamtmortalität an kardiovaskulären Erkrankungen[30-34]. Außerdem wurde die Minimierung des plötzlichen Herztodes durch regelmäßiges aerobes Ausdauertraining festgestellt[35]. In großen Metaanalysen wurde gezeigt, dass eine bessere kardiorespiratorische Fitness mit einem geringeren kardiovaskulären Mortalitätsrisiko von 30 bis 50 Prozent und mit einer geringeren Anzahl an koronaren Herzerkrankungen einhergehen[36, 37]. Die Wirkungen der vermehrten körperlichen Aktivität zeigen sich vor allem in der Verringerung des Blutdruckes und der Verbesserung des Lipidprofils, sowie in einer gesteigerten Insulinempfindlichkeit[38, 39].

Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass das Risiko einen plötzlichen Herztod im Sport zu erleiden, vor allem bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung durch intensives Ausdauertraining erhöht ist[6, 10, 40]. Dieses ist darin begründet, dass es im Rahmen der erhöhten sympathischen Aktivität während intensiver körperlicher Belastung zu einer erhöhten Katecholaminfreisetzung kommt und dadurch beispielsweise Plaquerupturen auftreten bzw. das Herz für ventrikuläre Tachykardien vulnerabler wird[38, 41, 42].

In den meisten Fällen stellt der plötzliche Herztod die erste klinische Manifestation der kardialen Erkrankung dar[1]. Für Personen, die überwiegend in sitzender und körperlich schonender Haltung ihren Alltag bestreiten, ist das Risiko für ein kardiales Ereignis bei starker sportlicher Betätigung erhöht[31, 40].

Abschließend lässt sich das Paradoxon des Sports, insbesondere der älteren männlichen Sportler, zusammenfassen, indem die Gesundheit von der vermehrten körperlichen Aktivität durch positive Beeinflussung der Risikofaktoren unumstritten profitiert, aber die starke und exzessive Anstrengung das Risiko für akute koronare Ereignisse erhöht[1, 6, 33, 43].

### **1.2.3 Diagnose der koronaren Herzerkrankung**

Um solche unerwarteten Ereignisse zu verhindern oder zu minimieren wird aktuell eine Screeninguntersuchung vor dem ersten Training oder der ersten Belastung empfohlen, wobei sich die Empfehlungen der „American Heart Association“ (AHA) und der „European Society of Cardiology“ (ESC) unterscheiden; insbesondere bei welchen Sportlern, ab welchem Alter und welche Untersuchungen durchzuführen sind[44, 45]. Während der AHA eine Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung genügt, fordert die ESC ein Ruhe-EKG, da dieses zuversichtlich Herzerkrankungen wie die hypertrophe Kardiomyopathie, die meistens mit EKG-Veränderungen einhergehen, in vielen Fällen detektieren könne[44, 45]. Empfohlen wird die Anwendung einer Leistungsdiagnostik für männliche Wettkampfsportler laut AHA erst ab dem 40. Lebensjahr und mindestens einem Risikofaktor bzw. bei der ESC Sportlern mittleren Alters mit einem hohen Risiko für koronare Ereignisse[44, 46].

Damit tauchen zwei Probleme auf. Zum einen ist die klinisch asymptomatische koronare Herzerkrankung im Ruhe-EKG nicht zu detektieren und zum anderen ist die diagnostische Genauigkeit für zukünftige koronare Ereignisse in der Leistungsdiagnostik mit Belastungs-EKG gering[1, 47]. Für die Bestätigung einer kardialen Erkrankung ist das EKG ein gutes diagnostisches Tool, aber die

alleinige diagnostische Sensitivität für die Erkennung dieser Krankheit ist gering[48].

Ähnlich einzuschätzen ist die Echokardiographie, die zwar in der Beurteilung von Herzklappen, Myokard und großen Gefäßen eine große Bedeutung hat, aber in der Darstellung der Koronararterien und in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung ungeeignet ist[49].

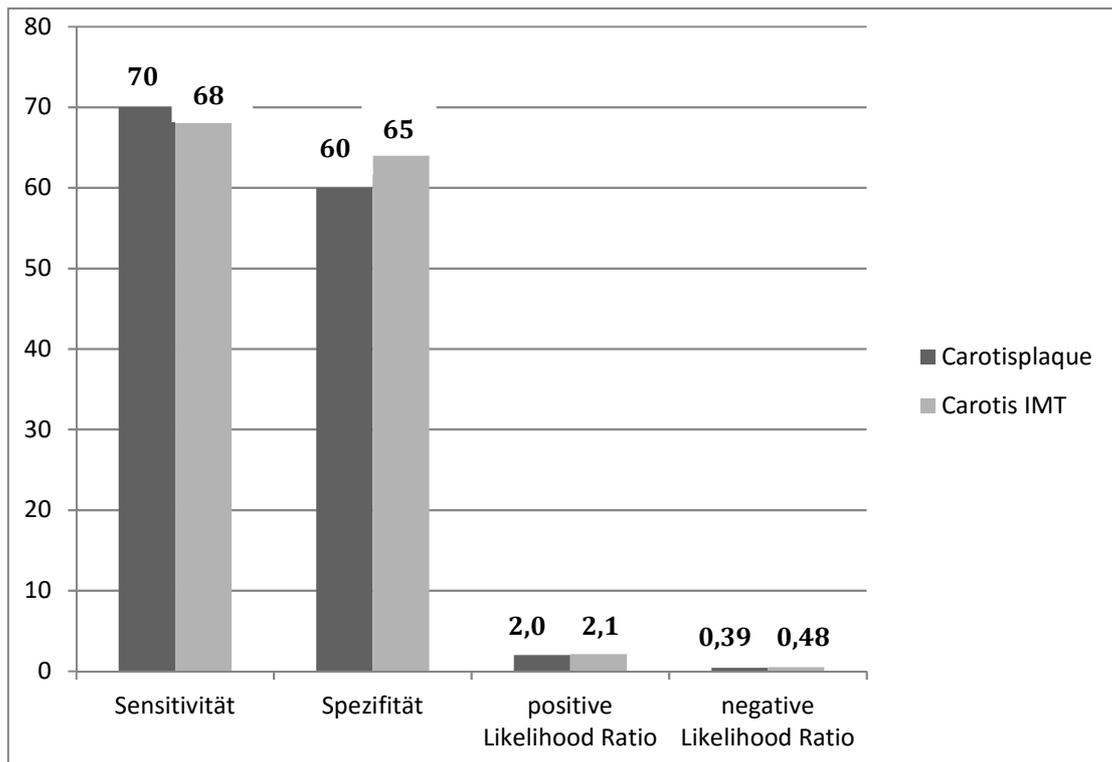
Die Darstellung von Koronarstenosen bei asymptomatischen Marathonläufern kann nichtinvasiv zuverlässig mit Hilfe einer Dual-Source-Computertomographie und der entsprechenden angiographischen Darstellung erfolgen[50-53]. Diese Untersuchungen erlauben den direkten Nachweis, sind aber sehr kostenintensiv und mit Strahlenbelastung behaftet[51].

Idealerweise sollen Risikopersonen jedoch mit Hilfe von einfachen, nichtinvasiven und kostengünstigen Tests erkannt werden, um eine Aussage über die Gefäßsituation treffen zu können[1]. Dazu könnte sich die Sonographie der Arteria carotis eignen, da sie bereits milde subklinische Gefäßveränderungen erkennen kann[54-56].

#### **1.2.4 Zusammenhang koronare Herzerkrankung und Arteriosklerose Arteria carotis**

Der Zusammenhang zwischen der Arteriosklerose an den Karotiden und den Herzkranzgefäßen wurde in Autopsiestudien bereits in den 70er Jahren gezeigt[57, 58]. Ebenfalls seit langem bekannt ist, dass Plaques und eine zunehmende Intima-Media-Dicke (IMT) an den Karotiden das Risiko für kardiale Ereignisse, vor allem ab einer IMT größer als 0,85 mm, erhöhen[58]. Neuere Studien konnten außerdem zeigen, dass eine kombinierte Untersuchung mit Plaquedetektion und der Bestimmung der IMT mittels Carotissonographie die Risikoklassifizierung im Hinblick auf zukünftige koronare Ereignisse verbessert, wobei der Plaquedetektion eine höhere diagnostische Genauigkeit zugeschrieben wird[54, 59, 60]. In der Metaanalyse von Inaba et al. aus dem Jahr

2012 wurden Daten aus der Normalbevölkerung von über 54.000 Probanden analysiert, und es konnte für die Prädiktion einer koronaren Herzerkrankung mittels Carotissonographie eine Sensitivität von ungefähr 70 Prozent und eine Spezifität von knapp über 60 Prozent errechnet werden, unabhängig davon, ob man sich der Plaquedetektion oder der IMT bediente[59]. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt[59].



**Abbildung 1:** Diagnostische Genauigkeit der Carotissonographie zur Prädiktion der koronaren Herzerkrankung (modifiziert nach Inaba et al. 2012[59])

Der Zusammenhang zwischen Carotisplaques und einer steigenden IMT mit dem Vorliegen einer koronaren Arteriosklerose und dem Schweregrad dieser wurde gezielt mit der Computertomographie-Angiographie von Cohen et al. 2013 an 150 Probanden untersucht und die Kausalität bestätigt[55].

### **1.3 Fragestellung der Arbeit**

Durch die Berücksichtigung der oben genannten Gesichtspunkte und der diagnostischen Möglichkeiten in der Detektion risikobehafteter Sportler, ergibt sich die Fragestellung der Arbeit. Ziel der Studie war die Frage, inwieweit die Carotissonographie eine koronare Arteriosklerose bei männlichen, asymptomatischen Marathonläufern über 45 Jahren vorhersagen kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte Studie, die dahingehend als einfach verblindet anzusehen war, dass die beschriebenen Testverfahren von verschiedenen Abteilungen getrennt und unabhängig voneinander durchgeführt wurden. Zeitlich erfolgte stets die Sonographie zuerst, sodass den Mitarbeitern der Sportmedizin noch keine Auskunft über das Ergebnis der Computertomographie vorlag. Die Durchführung und Auswertung der computertomographischen Bilder unterlag danach den Mitarbeitern der Diagnostischen Radiologie. Diese kannten weder die vorhergehenden Untersuchungen und deren Ergebnisse noch die Probanden.

Nach der eingehenden Prüfung durch die lokale Ethikkommission und das Bundesinstitut für Strahlenschutz wurde diese Studie genehmigt. Es erfolgte eine umfangreiche mündliche und schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer, sowohl über das Studiendesign, als auch über die angestrebte computertomographische Untersuchung und eine Aufklärung über Inhalt und Ziel der Studie.

Wenn die Probanden den nachfolgend aufgeführten Einschlusskriterien genügten, wurden sie in die Studie aufgenommen. Der Umgang und die Erhebung der Patientendaten, sowie alle Untersuchungen, erfolgten gemäß der Deklaration von Helsinki.

## **2.2 Probandenkollektiv**

### **2.2.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Probanden war dahingehend zufällig, dass alle interessierten Probanden fortlaufend in die Studie eingeschlossen wurden. Man konnte deshalb von einer zufälligen Auswahl ausgehen, die nicht von den Studienmitarbeitern beeinflusst wurde.

Die Probanden der Studie wurden aus unterschiedlichen Gründen selbst auf die Studie aufmerksam und meldeten sich freiwillig in der Sportmedizin Tübingen. Beispielsweise lasen sie einen Aufruf auf der Internetseite der Sportmedizin oder in diversen Laufzeitschriften und in der lokalen Presse bzw. wurden sie von ihrer Laufgruppe sowie in ihrem Bekanntenkreis von anderen Studienteilnehmern informiert.

Insgesamt konnten auf diese Weise 49 aktive, männliche Marathonläufer an der Studie teilnehmen, die im Zeitraum von 2013 bis 2014 an der Uniklinik Tübingen in den Abteilungen der Sportmedizin und in der Diagnostischen Radiologie untersucht wurden.

### **2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden ausschließlich männliche und zum jeweiligen Zeitpunkt aktive Marathonläufer eingeschlossen, die das 45. Lebensjahr vollendet und mindestens einen klassischen Marathonlauf absolviert hatten.

Wenn die Probanden nur kürzere Distanzen gelaufen waren oder eine bekannte koronare Vorerkrankung besaßen, konnten sie nicht an der Studie teilnehmen. Die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Untersuchungen sind in den jeweiligen Abschnitten aufgeführt.

### **2.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und PROCAM-Score**

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil der Probanden präziser einschätzen zu können, wurden nach einer Nüchternperiode von mindestens acht Stunden aus Standardblutproben, die Glukose, Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride bestimmt. Zusätzlich wurden folgende weitere Risikofaktoren aufgenommen: Von einer arteriellen Hypertonie wurde ausgegangen, wenn die Probanden zum Untersuchungszeitpunkt antihypertensive Medikamente einnahmen. Eine familiäre Disposition wurde angenommen, wenn ein erstgradiger Verwandter eine klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung hatte. Außerdem wurden das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2, der Nikotinabusus in pack years und eine bekannte Hypercholesterinämie und Hypertriglycerinämie als Risikofaktoren festgelegt.

Für die Zusammenschau und den besseren Überblick über das Risikoprofil der Probanden, wurde sich dem PROCAM–Gesundheitstest (Prospektive Kardiovaskuläre Münsterer Studie) der Assmannstiftung, den eine Studiengruppe aus Münster im Jahr 1987 festgelegt hatte, bedient [61, 62]. Dieser stratifiziert das relative Risiko einen Herzinfarkt in den nächsten zehn Jahren zu erleiden und berechnet sich aus Alter, Geschlecht, aktuellem Nikotinabusus, Familienanamnese, systolischem Blutdruck, HDL, LDL und Triglyceriden[61]. Außerdem wurde dieser Ansatz erweitert, indem das Risiko relativ mit dem Risiko einer gleichaltrigen Person gemäß dem PROCAM-Rechner verglichen wurde.

## **2.3 Methoden und Untersuchungen**

### **2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Im Rahmen der sportmedizinischen Untersuchung wurde nach der Aufklärung und dem Einverständnis der Probanden, zunächst auf eine detaillierte und thematisch orientierende Anamnese Wert gelegt. Es wurde vor allem auf eine immer gleich ablaufende Befragung der Trainingsgewohnheiten/-umfänge und der Anzahl an teilgenommenen Marathonläufen mit entsprechenden Zeitangaben geachtet. Von besonderem Interesse waren, die oben erwähnten, Risikofaktoren, wie Nikotinabusus und familiäre Disposition, die anamnestisch erhoben wurden. Erweitert wurden diese Angaben durch Aussagen zur Medikamenten- und Nahrungsergänzungsmittelanamnese.

Die körperliche Untersuchung erfolgte nach internistischen Gesichtspunkten mit der Erfassung eventueller Pathologien. Für diese Studie wurde dabei der Blutdruck an beiden Armen mit der Methode nach Riva-Rocci gemessen sowie Körpergröße, Gewicht und Körperfett durch Calipometrie ermittelt[63].

### **2.3.2 Laborchemische Untersuchung**

In der Sportmedizin wurde außerdem ein Routinelabor nach mindestens acht stündiger Nüchternkarenzzeit abgenommen, um den Probanden internistisch einschätzen und beraten zu können. Für die Studie wurden vor allem die oben erwähnten Parameter zur Risikoeinschätzung, wie LDL, HDL, Gesamtcholesterin, Triglyceride und Nüchtern glukose gemessen. Außerdem wurde das C-reaktive Protein (CRP) erfasst und für die nachfolgend geplante computertomographische Untersuchung wurden die Werte für das Thyreoida-stimulierende Hormon (TSH) und der Kreatininwert gemessen, da diese für eventuelle Ausschlusskriterien wichtig waren.

### **2.3.3 Ruhe-EKG und Echokardiographie**

Bei allen Studienteilnehmern wurde in Rückenlage eine Ruhe-EKG mit 12 Kanälen abgeleitet. Dieses erfolgte nach mindestens 24 stündiger Sportpause und es wurde eine virtuelle Papiergeschwindigkeit von 25mm/s gewählt. Es wurde auf pathologische Veränderungen im Bezug auf Herzfrequenz, Herzrhythmus, Herzlagetyp, Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung geachtet. Außerdem wurden die QRS-Komplexe, QT-Dauer, ST-Strecken, T- und Q-Wellen analysiert, um mögliche strukturelle Herzerkrankungen oder Hinweise auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung zu erkennen.

Desweiteren wurden die Probanden einer transthorakalen farbdopplerunterstützten Echokardiographie in Rücken- bzw. Schrägseitenlage unterzogen, die mit einem Phillips Ultraschallgerät erfolgte. Als Sonde wurde eine Phased-Array-Sonde (1,5-3,3 MHz) verwendet. Alle Untersuchungen wurden von einem in der Echokardiographie erfahrenen Facharzt nach den Standards der Abteilung der Sportmedizin und in Anlehnung an aktuelle Leitlinien durchgeführt.

Hierbei wurden die verschiedenen Herzbinnenräume und alle vier Klappen nach Morphologie und Funktion betrachtet und Wert auf die Beurteilung der Druckgradienten bei möglichen Stenosen über den Klappen gelegt. Zusätzlich wurden mögliche Refluxströme untersucht, um Insuffizienzen der verschiedenen Klappen ausschließen zu können. Es wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), die Septum- und Hinterwanddicke gemessen und es erfolgte eine Herzvolumenbestimmung nach Dickhuth et al.[64].

### **2.3.4 Leistungsdiagnostik/ Spirometrie und Belastungs-EKG**

Für die Erfassung gesundheitsrelevanter Daten und die Charakterisierung und Einordnung der Probanden wurden alle Marathonläufer einer sportmedizinischen Leistungsdiagnostik unterzogen, die mittels einer Laufbandergometrie erfolgte. Diese sollte frühestens nach 24 stündiger Sportpause von größeren Belastungen

erfolgen, sowie eine ausreichende kalorische Ernährung gewährleistet sein[65]. Die Probanden unterzogen sich hierbei einem Laktattest, der nach der aktuellen Zertifizierung der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) erfolgte und aus dem Kapillarblut alle drei Minuten bestimmt wurde. Hieraus entstand eine Laktatleistungskurve, die Aussagen über die individuelle anaerobe Schwelle erlaubt. Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Röcker et al. 1998 [66].

Das Belastungsprotokoll der Laufbandergometrie war standardisiert und sah eine stufenweise Steigerung alle drei Minuten von zwei Kilometern pro Stunde vor. Zum Abbruch kam es bei peripherer Erschöpfung, ischämieverdächtigen EKG-Veränderungen bzw. Arrhythmien, Angina pectoris-Beschwerden oder einem massiven Blutdruckanstieg von über 220 mmHg. Dieser Test diente außerdem der Erfassung der individuellen anaeroben Schwelle, die zur Trainingssteuerung und für die Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Probanden herangezogen wurde.

Zusätzlich wurde eine Spirometrie während der Belastung auf dem Laufband durchgeführt, bei der die Atemgase zur quantitativen und qualitativen Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit gemessen wurden. Dies geschah auf dem Laufband mit einer dicht ansitzenden Atemmaske, die mit einem Flowmeter zur Atemvolumenabstimmung verbunden war.

Die hierbei maximal erzielte Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) diente zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Marathonläufer. Die bestimmte  $VO_{2AT}$  beschreibt die  $VO_{2}$ -Aufnahme an der ventilatorisch bestimmten anaeroben Schwelle (AT) und ist ein Maß für die Ausdauerleistungsfähigkeit.

Darüber hinaus wurde ein Belastungs-EKG aller Probanden geschrieben, um frühzeitig relevante Veränderungen in der Herz- und Kreislaufaktion zu detektieren. Ein weiterer Grund für das Anfertigen des Belastungs-EKG war, dass das Ruhe-EKG bei der Detektion einer koronaren Herzerkrankung eine ungenügende Genauigkeit aufweist[67]. Außerdem ergaben sich hieraus wichtige kardiologische Empfehlungen in Bezug auf Herzfrequenzverhalten,

Leistungsfähigkeit und Blutdruckverhalten, sowie möglichen Durchblutungs- und Herzrhythmusstörungen[68].

### **2.3.5 Carotissonographie**

Im Anschluss an die Echokardiographie wurden die Untersuchungen durch eine Sonographie der Arteriae carotidis auf beiden Seiten in Rückenlage bei leicht überstrecktem Kopf erweitert. Hierzu wurde ein Philips IE 33 Gerät aus den Niederlanden mit einem 9 MHz Linearschallkopf genutzt.

Nach Aufsuchen des Bulbus caroticus wurde auf beiden Seiten an drei Stellen proximal des Bulbus an der hinteren Wand der Arteria carotis communis die IMT gemessen. Diese wurde definiert als Abstand zwischen der Vorderkante der ersten und der zweiten echoreichen Linie.

Außerdem wurde in den Gefäßen Arteria carotis communis, Arteria carotis externa und Arteria carotis interna nach Plaques gesucht. Diese wurden definiert als eine IMT größer als 2 mm oder als eine Veränderung der Oberfläche der Carotiswand und/oder in der Echogenität in den Arteriae carotidis. Beim Nachweis von Plaques wurden sie in Länge, Breite und Ausdehnung vermessen und dokumentiert.

Zur Auswertung wurde eine binäre Einteilung gewählt, die entweder keine Plaques oder vorhandene Plaques dokumentierte, wobei der genaue Stenosegrad nicht in die Einteilung einging.

## 2.4 Kardiale Dual-Source Computertomographie

### 2.4.1 Allgemeines, Vorbereitung und Ablauf der Untersuchung

Als Goldstandard für den direkten nichtinvasiven Nachweis der koronaren Herzerkrankung gilt die kardiale Dual Source Computertomographie (DSCT)[51, 69]. Deshalb wurden alle Probanden dieser Untersuchung mit dem Gerät der zweiten Generation der Firma Siemens Healthcare („Somatom Definition Flash®“, Forchheim, Deutschland) unterzogen. Dieses Gerät hat die Vorteile, dass die Strahlendosis um bis zu 50 % bei typischen Herzraten im Gegensatz zu modernsten Mehrzeilen-Computertomographen gesenkt werden kann und darüber hinaus auch bei arrhythmischen Patienten wegen der guten zeitlichen Auflösung qualitätsvolle Bilder erzeugt werden können[70].

Diese Untersuchung konnte nur dann stattfinden, sofern die Probanden nicht einem der folgenden Ausschlusskriterien unterlagen:

- bekannte Niereninsuffizienz, gemessen an einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- allergische Reaktionen auf jodhaltiges Kontrastmittel
- Hyperthyreose, definiert an einem basalen TSH kleiner als 0,03mU/L und eine entsprechende Erhöhung der peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und fT4
- ausgeprägte Arrhythmien
- bekanntes zerebrales Krampfleiden

Als Abbruchkriterien galten eine schwere allergische Reaktion auf das jodhaltige Kontrastmittel und eine perivaskuläre Fehlinjektion des Kontrastmittels in das umliegende Gewebe.

Die Probandenaufklärung erfolgte für die computertomographische Untersuchung zusätzlich mit dem Aufklärungsbogen des „Pro-Compliance-Verlag“ und beinhaltete die Ein- und Ausschlusskriterien sowie den genauen Ablauf der Untersuchung. Die Ärzte der Diagnostischen Radiologie führten

sowohl ein mündliches Aufklärungsgespräch, als auch die schriftliche Dokumentation mit einem Aufklärungsbogen durch.

Bei der Vorbereitung auf die Computertomographie wurden den Probanden drei EKG-Elektroden nach modifizierter Methode nach Einthoven an der Brustwand angebracht, und sie wurden in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch positioniert. Außerdem erhielten sie eine Venenverweilkanüle (Braunüle®) der Größe 18 oder 20 Gauge in eine periphere Vene am Unterarm. Anschließend wurde für die Kontrastmittelgabe das Injektionspumpensystem mit der Braunüle® verbunden. In Absprache mit dem zuständigen Radiologen und in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck wurde den Probanden vor der Durchführung der Untersuchung ein bis zwei Hübe Glycerolnitrat (Nitrolingual®) sublingual verabreicht, um durch eine Dilatation der Koronararterien eine bessere Darstellung und Beurteilung zu ermöglichen.

Während der gesamten Untersuchung mussten die Probanden mit ausgestreckten Armen über Kopfhöhe liegen, damit die Strahlendosis gering gehalten und Aufhärungsartefakte vermieden werden konnten.

Im Anschluss wurde mit Hilfe eines Lasergitters die richtige Positionierung des Probanden auf dem CT-Gerät garantiert und die Aufnahme in kраниokaudaler Richtung durchgeführt.

#### **2.4.2 Calcium-Score**

Unter Verwendung niedrigdosierter Strahlung wurde in wenigen Sekunden eine topographische Nativaufnahme zur Übersichtsdarstellung der thorakalen Organe erstellt. Diese erlaubte zum einen die Planung des Ausschnittes, indem die Herzkranzgefäße optimal abzubilden sind und minimierte zum anderen den Bildausschnitt. Mit einer nativen EKG-getriggerten high-pitch DSCT-Aufnahme wurde die koronare Calciumlast ermittelt und mit Hilfe des Agatston-Äquivalenz-Scores das Gesamtcalciums in  $\text{mg/cm}^3$  Calciumhydroxylapatit bestimmt[71]. Die Abstufung des Agatston-Scores erfolgte nach Rumberger et al. in keine

Kalzifikation (Agatston-Score = 0), minimale Koronarkalzifikation (Agatston-Score = >0-10), leichte Koronarkalzifikation (Agatston-Score = >10-100), mäßige Koronarkalzifikation (Agatston-Score = >100-400) und schwere Koronarkalzifikation (Agatston-Score = >400) [72-74]. Die Wahrscheinlichkeit schwere koronare Ereignisse im Sinne eines Myokardinfarktes zu erleiden steigt mit der Höhe des Agatston-Scores an und ist ab einem Wert von 160 als 16fach erhöht anzusehen[75]. Aus den ermittelten Werten konnte für die Probanden ein Vergleich mit der Normalbevölkerung anhand der Perzentilenzugehörigkeit nach Raggi et al. und dem koronaren Alter getroffen werden[74, 76].

Das Untersuchungsprotokoll für die koronare Calciumlast beinhaltete:

*Kollimation: 2 x 64 x 0,6 mm mit z-flying focal spot*

*Gantry-Rotationszeit: 280 ms*

*Pitch (=Tischvorschubverhältnis): 3,4*

*EKG-modulierter Röhrenstrom mit automatischer Modulation: 70 mA/Rotation*

*Röhrenspannung: 120 kV*

Darüber hinaus wurde die Kreislaufzeit bestimmt, indem über eine Zweikolbeninjektionspumpe (CT-Stellant, Medrad, Indianola, Pennsylvania) 10ml des jodhaltigen Kontrastmittels (370 mg Iod/ml, Ultravist 370, Bayer Healthcare, Deutschland) als Testbolus mit einer Flussrate von 5-6ml/s verabreicht wurde. Anschließend wurde nach bekannten Standards mit Hilfe der „region of interest“ die Verzögerung (Delay) bestimmt und danach im Untersuchungsablauf berücksichtigt.

### 2.4.3 DSCT-Koronarangiographie

Abschließend wurde mit Hilfe von durchschnittlich 70ml Kontrastmittel und unter Atemanhalten des Probanden die DSCT-Koronarangiographie angefertigt, um die Koronararterien kontrastmittelangehoben darzustellen. In Abhängigkeit von der Herzfrequenz der Marathonläufer wurde entweder bei einer Herzfrequenz <60/min eine high-pitch-DSCTA oder bei einer Herzfrequenz >60/min eine sequentielle „step and shoot“ DSCTA durchgeführt.

Das high pitch DSCTA-Protokoll sah wie folgt aus:

*Kollimation: 2x 64 x 0,6 mm mit z-flying focal spot*

*Gantry-Rotationszeit: 280 ms*

*Pitch (= Tischvorschubverhältnis): 3,4*

*Maximaler Röhrenstrom mit automatischer Modulation: 350 mA/Rotation*

*Röhrenspannung: 100 kV*

Das sequentielle DSCTA-Protokoll beinhaltete die folgenden technischen Merkmale:

*Kollimation: 2x 64 x 0,6 mm mit z-flying focal spot*

*Gantry-Rotationszeit: 280 ms*

*Maximaler Röhrenstrom: 350 mAs*

*Röhrenspannung: 100 kV*

#### 2.4.4 Bildrekonstruktion und Auswertung der DSCT

Aus den gewonnenen Rohdaten der DSCT wurden die Bilder als Einzelschichtaufnahmen nach dem vorgegebenen Ablauf rekonstruiert. Zur Bestimmung des Calcium-Scores wurden die Nativaufnahmen aus der späten Diastole bei circa 60 Prozent des RR-Intervalls (Zeit zwischen zwei R-Zacken im mitgeschriebenen EKG) verwendet.

Die Bildinterpretation erfolgte von zwei DSCT erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander und ohne Informationen zu den vorherigen Untersuchungen in der Sportmedizin und zum Befund der Carotissonographie. An einer radiologischen Workstation (Syngo.via Multimodality Workplace, Siemens) wurde aus der Nativaufnahme die Calciummasse in  $\text{mg}/\text{cm}^3$  Calciumhydroxylapatit in den Koronararterien ermittelt und der Agatston-Score bestimmt.

Die Interpretation der Bilder erfolgte mit axialen Schichten und fortgeschrittenen Rekonstruktionsverfahren. Diese beinhalteten die Multiplanare Rekonstruktion (MPR), die Maximum Intensity Projection (MIP) oder die 3D-Rekonstruktion (Volume Rendering = VR).

Die Einteilung der Koronararterien in 15 Segmente wurde nach der angepassten Version der AHA durchgeführt und gliedert sich wie folgt[77, 78]:

**rechte Koronararterie (RCA):** Segment 1 = proximaler Abschnitt  
Segment 2 = mittlerer Abschnitt  
Segment 3 = distaler Abschnitt  
Segment 4 = Ramus posterolateralis dexter  
und Ramus interventricularis posterior

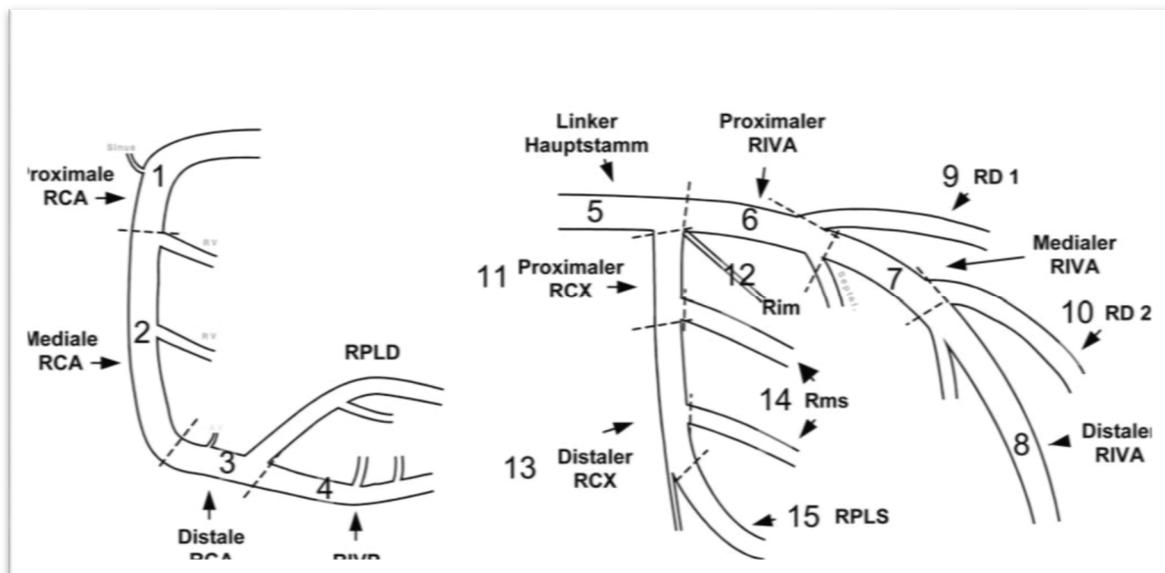
**linke Koronararterie (LCA):** Segment 5 = linker Hauptstamm (LH)

Ramus interventricularis anterior: Segment 6 = proximaler Anteil (RIVA)  
Segment 7 = mittlerer Abschnitt (RIVA)

Segment 8 = distaler Abschnitt (RIVA)  
 Segment 9 = erster Diagonalast (RIVA)  
 Segment 10 = zweiter Diagonalast (RIVA)

Ramus circumflexus:

Segment 11 = proximaler Anteil (RCX)  
 Segment 12 = Ramus intermedius  
 Segment 13 = distaler Anteil (RCX)  
 Segment 14 = Ramus marginalis  
 Segment 15 = Ramus posterolateralis sinister



**Abbildung 2:** Modifizierte Segmentierung der Koronararterien nach AHA[79]

Es erfolgte eine einzelne Auswertung aller 15 Segmente in Hinblick auf die Lumenverengung der koronaren Gefäße. Definiert wurde das Vorliegen einer koronaren Arteriosklerose als Nachweis von Koronarkalk und/oder Plaques in der kontrastmittelangehobenen Darstellung der DSCT-Angiographie.

## 2.5 Statistische Analysen

Die Datenerfassung sowie die statistischen Auswertungen und Analysen erfolgten unter Verwendung des Statistikprogrammes JMP 10 und JMP 11 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Angegeben wurden die absoluten Häufigkeiten als kategoriale Werte und der prozentuale Anteil dieser.

Für die stetigen Merkmale wurde zunächst ein Test auf Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk Testes durchgeführt, da die Fallzahl kleiner als 2000 war. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die Daten aus einer Normalverteilung stammen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Für alle normalverteilten Daten konnten entsprechende Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben sowie eine Student t-Test Bestimmung durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde für die nicht normalverteilten Daten der Median angegeben und für die zueinander unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U Test gewählt.

Mit dem Pearson's  $\chi^2$ -Test wurden alle Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen erfasst. Ergebnisse wurden als signifikant gewertet, wenn sie unter dem 5 % Niveau ( $p\text{-Wert} \leq 0,05$ ) lagen.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach der diagnostische Genauigkeit der Carotissonographie wurde sich einer Vierfeldertafel bedient und anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert eine Antwort gefunden.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Sportmedizinische Untersuchung**

#### **3.1.1 Probandenkollektiv und Trainingsanamnese**

Es wurden alle 49 Probanden der sportmedizinischen Untersuchung und der Befragung unterzogen. Zunächst soll ein Überblick über das Probandenkollektiv und deren Charakteristik gegeben werden, wie es in Tabelle 1 zusammengefasst wurde.

Die Probanden waren im Mittel  $53 \pm 7,3$  Jahre [45-74] alt (Standardabweichung 7,3; Minimum 45 Jahre und Maximum 74 Jahre) und der Altersmedian lag bei 52 Jahren. Sie waren im Mittel  $179 \pm 6$  cm groß (164-191 cm) und hatten ein Gewicht von  $77 \pm 7,9$  kg im Mittel (61-93 kg), woraus sich ein mittlerer BMI von  $24 \pm 2,1$  kg/m<sup>2</sup> (19,5-28,7 kg/m<sup>2</sup>) errechnet.

Der systolische Blutdruck wurde im Mittel mit 137 mmHg (SD 17,7; Spannweite 110-180 mmHg) gemessen und für die diastolischen Werte erhielt man einen Mittelwert von 86 mmHg (SD 9,4; 65-110 mmHg).

Die ausführliche Trainingsanamnese der Probanden zeigte, dass es bei den absolvierten Marathonläufen eine große Spannweite gab. Diese enthielt Laufanfänger mit einem absolvierten Marathonlauf und ambitionierte Läufer mit bis zu 170 beendeten Marathonläufen (Mittelwert 22; SD 31,1 Median 12). Die Marathonläufer trainierten das Laufen im Mittel fünf Stunden pro Woche (SD 1,8; 0-9 Stunden pro Woche). Ebenfalls eine große Spannweite wurde bei den geleisteten Trainingsjahren gefunden, die zwischen 3 und 43 Jahren (Mittelwert 17; 10,6 Jahre) lagen. Dieses spiegelte sich auch in den Bestzeiten der Probanden wider, die im Mittel mit  $3:30 \text{ h} \pm 0:31 \text{ h}$  (2:25 – 5:05 h) angegeben wurde.

**Tabelle 1:** Probandencharakteristika der Marathonläufer

	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	53 ± 7,3	45-74
<b>Größe [cm]</b>	179 ± 6	164-191
<b>Gewicht [kg]</b>	77 ± 7,9	61-93
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	24 ± 2,1	19,5-28,7
<b>Absolvierte Marathonläufe</b>	22 ± 31,1	1-170
<b>Marathonbestzeit [h]</b>	3:30 ± 0:31	2:25-5:05
<b>Trainingsjahre</b>	17 ± 10,6	3-43
<b>Trainingspensum [h/Woche]</b>	5 ± 1,8	0-9

### 3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und PROCAM-Score

Um die Probanden von ihrem kardiovaskulären Risiko einschätzen zu können, wurden außer den oben erwähnten Blutdruckmessungen, die in Tabelle 2 angegeben Blutwerte ausgewertet.

So wurden bei den Probanden ein Gesamtcholesterin im Mittel von 206 mg/dl (SD 32,7; 135-281 mg/dl) und ein LDL im Mittel von 110 mg/dl (SD 24,6; 54-159

mg/dl) gemessen. Für das HDL ergab sich ein Mittelwert von 63 mg/dl (SD 13,6; 39-104 mg/dl) und für die gemessenen Triglyceride ein Mittelwert 98 mg/dl (SD 55,5; 36-289 mg/dl). Für alle Werte ist eine große Spannweite zu beobachten.

Die Nüchtern glukose lag im Mittel bei 98 mg/dl (SD 8,9; 64-123 mg/dl), wobei kein Proband einen bekannten Diabetes Mellitus Typ 2 anamnestisch angab oder antidiabetische Medikamente einnahm. Für das C-reaktive Protein konnte ein Mittelwert von 0,13 mg/dl (SD 0,23; 0,01-1,25 mg/dl) gemessen werden.

**Tabelle 2:** Laborparameter der Studienteilnehmer

	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Gesamtcholesterin [mg/dl]</b>	206 ± 32,7	135-281
<b>HDL [mg/dl]</b>	63 ± 13,6	34-104
<b>LDL [mg/dl]</b>	110 ± 24,6	54-159
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	98 ± 55,5	36-289
<b>Nüchtern glukose [mg/dl]</b>	98 ± 8,9	64-123
<b>CRP [mg/dl]</b>	0,13 ± 0,23	0,01-1,25

Die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden, wie oben erwähnt, anamnestisch abgeprüft. So ergab sich, außer dem einmaligen Messwert des

Blutdruckes, durch die Abfrage der aktuell eingenommenen antihypertensiven Medikation, ein Anteil an Hypertonikern von 26,5 %. Ehemalige Raucher waren mit 36,7 % vertreten, wobei die Spannweite zwischen einem und 30 pack years relativ groß war. Keiner der Probanden rauchte aber aktuell mehr als fünf Zigaretten pro Tag. Einer der Probanden gab anamnestisch eine bekannte Hypercholesterinämie an.

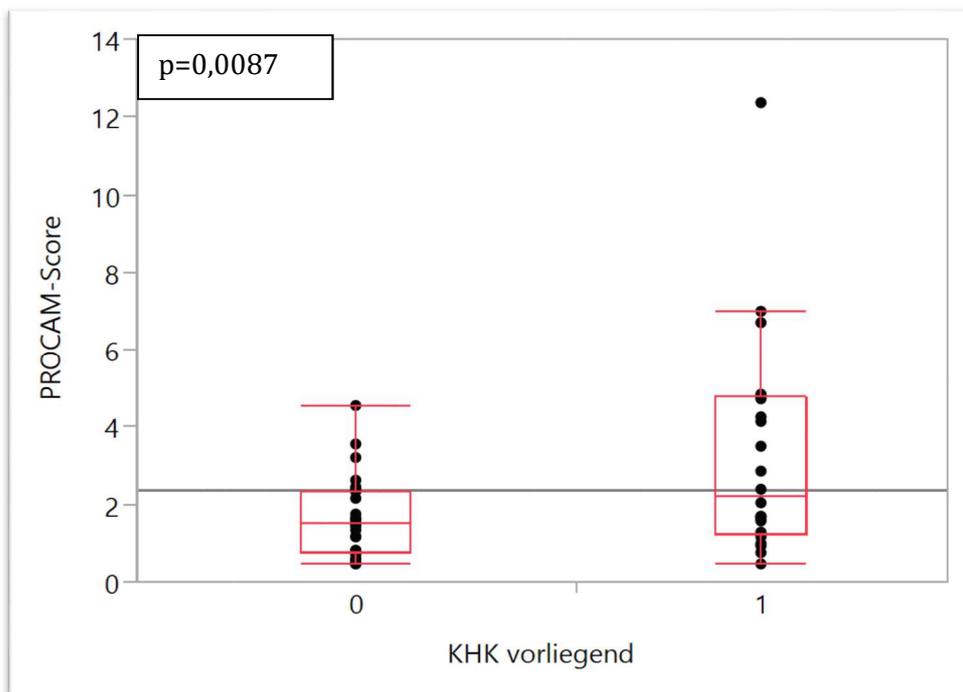
Bei der anamnestischen Erhebung nach den oben aufgeführten Kriterien der familiären Disposition der Marathonläufer kam man auf einen Anteil von 44,9 %. Für die strengeren Kriterien der familiären Disposition nach dem PROCAM-Score, der nur Myokardinfarkte vor dem 60. Lebensjahr bei Eltern, Großeltern oder Geschwistern erfasst, lag der Anteil allerdings bei null Prozent. Die kardiovaskulären Risikofaktoren sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Probanden

<b>Risikofaktoren</b>	<b>n=49</b>
<b>Hypertoniker</b>	13 (27 %)
<b>Ex-Raucher</b>	18 (37 %)
<b>Bekannter Diabetes mellitus</b>	0
<b>Hypercholesterinämie</b>	1 (2 %)
<b>Familiäre Disposition</b>	22 (44,9 %)

Zusammenfassend wurde der PROCAM-Score für alle Probanden bestimmt. Dieser lag im Mittel bei 2,4 %  $\pm$  2,15 % relatives Risiko in den nächsten zehn Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden, wobei die Spannweite zwischen 0,44 % und 12,34 % relativ groß war. Rechnerisch verglichen mit der gleichaltrigen Referenzgruppe lag der PROCAM-Score bei 0,2  $\pm$  0,13 (0,05-0,62), was einem Fünftel des Risikos der gleichaltrigen Normalbevölkerung entspricht.

Außerdem wurde geprüft, ob der PROCAM-Score mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung zusammenhängt. Wie in Abbildung 3 zu erkennen ist, hatten die Probanden ohne eine koronare Herzerkrankung einen mittleren PROCAM-Score von 1,65 %, während die Probanden mit einer koronaren Herzerkrankung einen durchschnittlichen PROCAM-Score von 3,26 % aufwiesen. Der Zusammenhang konnte damit mit einem p-Wert von 0,0087 bestätigt werden. Der Proband mit dem höchsten PROCAM-Score von 12,34 % hatte eine koronare Herzerkrankung.



**Abbildung 3:** Vergleich PROCAM-Score mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung

### 3.1.3 Ruhe-EKG und Echokardiographie

Bei keinem der Marathonläufer konnte ein Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung, wie beispielsweise eine ST-Strecken-Senkung oder eine T-Negativierung, im Ruhe-EKG gefunden werden.

In der Echokardiographie konnte bei 24 von 48 Läufern eine Mitralsuffizienz und bei 10 von 48 Sportlern eine Trikuspidalsuffizienz festgestellt werden. 8 von 48 Marathonläufern hatten eine Pulmonalklappeninsuffizienz und genauso viele Läufer eine Aortenklappeninsuffizienz. Alle Veränderungen waren ersten Grades. Kein Proband hatte einen Perikarderguss. Die wichtigsten gemessenen Parameter der Echokardiographie sind in Tabelle 4 dargestellt, wobei ein LVEDD von 53 mm im Mittel und ein Herzvolumen total von durchschnittlich 887 ml (SD 138,3, 585-1204 ml) auffielen.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der Echokardiographie

	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Spannweite</b>
<b>LVEDD [mm]</b>	53 ± 4,1	43-61
<b>Septumdicke [mm]</b>	10 ± 1,5	7-13
<b>Hinterwanddicke [mm]</b>	10 ± 1,3	6-11
<b>Herzvolumen total [ml]</b>	887 ± 138,3	585-1204
<b>Herzvolumen relativ [ml/kg]</b>	12 ± 1,9	7,8-16

### **3.1.4 Leistungsdiagnostik und Spirometrie**

Stellvertretend für zahlreiche gemessene Werte bei der Spiroergometrie, wurde für die maximale Sauerstoffaufnahme ein Mittelwert von 47,6 ml/min/kg (SD 5,7; Spannweite 37-62 ml/min/kg) bestimmt. Die individuelle anaerobe Schwelle wurde im Mittel mit 11,8 km/h (SD 1,1; 8,1-14 km/h) gemessen und die VO<sub>2</sub> AT ergab einen Mittelwert von 34,5 ml/min/kg (SD 6,3; 17-48 ml/min/kg).

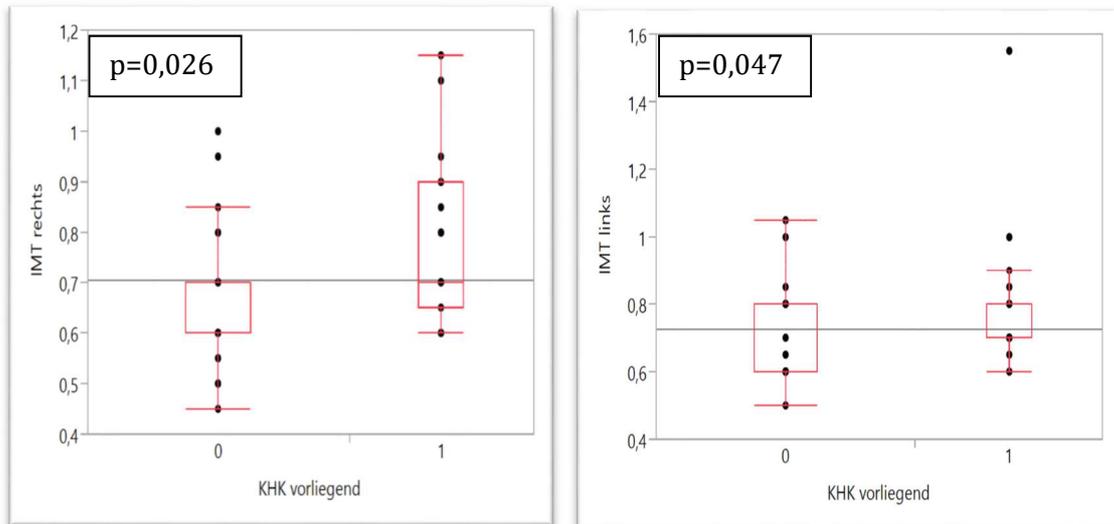
Keiner der Probanden zeigte im Belastungs-EKG ischämieverdächtige Veränderungen und allen Marathonläufern konnte volle Sporttauglichkeit nach den aktuellen Empfehlungen bestätigt und bescheinigt werden.

### **3.1.5 Carotissonographie**

Bei den durchgeführten Sonographien der Arteria carotis rechts und links konnten bei 17 von 48 Probanden Plaques detektiert werden und somit bei 35,4 % der Marathonläufer die Diagnose einer Carotis-Atheromatose gestellt werden.

Bei einem Probanden fiel eine höhergradige Stenosierung im Bereich des Internaabgangs rechts mit einem Restlumen von 45 % und im Anfangsteil der Arteria carotis interna rechts mit einem Restlumen von 30 % auf. Die Länge und Dicke der Plaques variierte bei den anderen Probanden stark und wurde maximal mit 10 mm Länge und 4 mm Dicke gemessen.

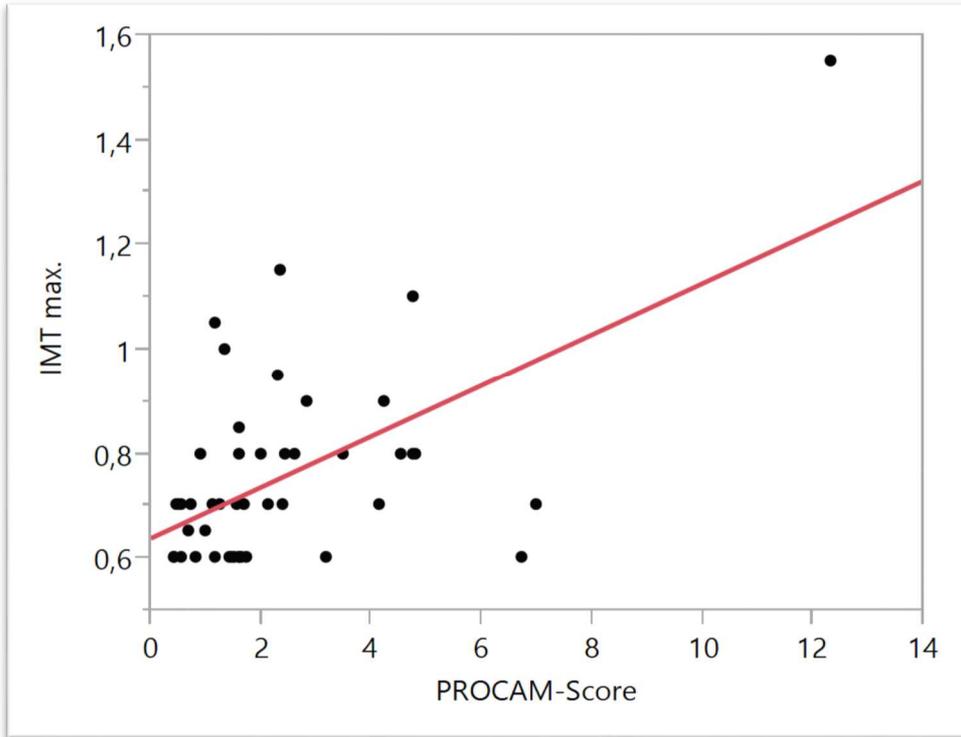
Bei der IMT-Bestimmung wurde für die rechte IMT ein Mittelwert von 0,71 mm (SD 0,16 mm, 0,45-1,15 mm) und für die linke IMT ein Mittelwert von 0,73 mm (SD 0,17 mm, 0,5-1,55 mm) gemessen. In Abbildung 4 ist der Vergleich der IMT der rechten bzw. linken Seite mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung graphisch dargestellt. Hier zeigt sich, dass Probanden mit koronarer Herzerkrankung im Durchschnitt eine breitere IMT hatten als Probanden ohne koronare Herzerkrankung.



**Abbildung 4:** Vergleich IMT rechts/links mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung

Betrachtet man die maximale IMT, so wurde ein Mittelwert von 0,76 mm (SD 0,19 mm, 0,6-1,55) und ein Median von 0,7 mm gemessen.

Eine positive Korrelation ( $r^2=0,33$ ,  $p<0,0001$ ) zwischen der maximalen IMT und dem PROCAM-Score konnte gezeigt werden und ist in Abbildung 5 veranschaulicht. Eine breitere IMT war bei den Probanden mit einem höheren PROCAM-Score vergesellschaftet und der Marathonläufer mit der breitesten IMT von 1,55 mm hat auch den höchsten PROCAM-Score von 12,34 %.



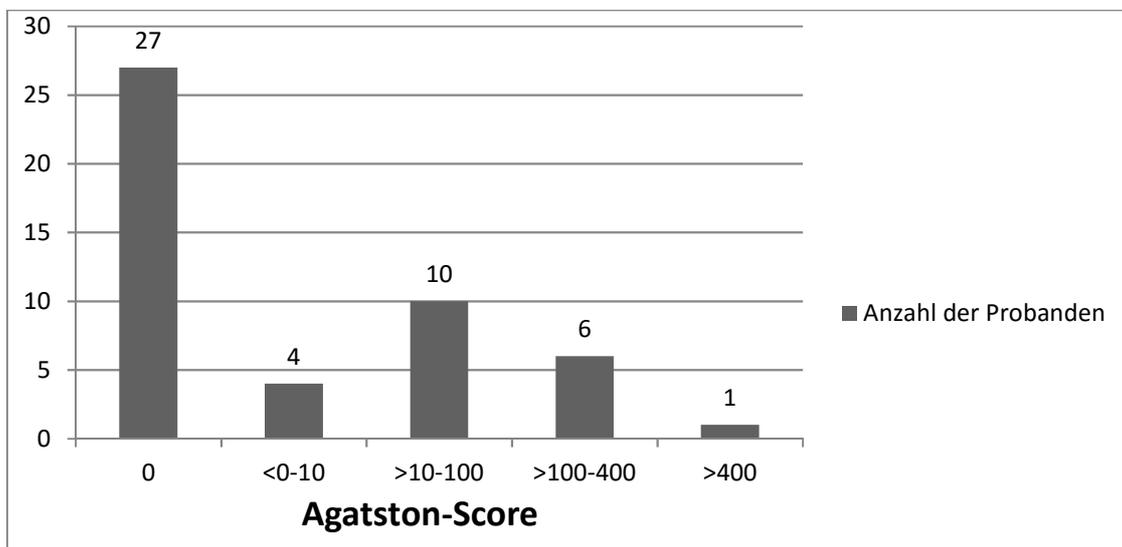
**Abbildung 5:** Korrelation IMT maximal und PROCAM-Score

## 3.2 Kardiale Dual-Source Computertomographie

Da ein Proband supraventrikuläre Tachykardien im Belastungs-EKG zeigte, konnte er keine Computertomographie bekommen. Alle anderen 48 Probanden erhielten die geplante Untersuchung und unterlagen keinen der oben angegebenen Ausschlusskriterien.

### 3.2.1 Calcium-Score

Aus den 48 durchgeführten Nativaufnahmen im „high pitch“-flash Modus konnte ein Calcium-Score nach Agatston im Mittel von  $58 \pm 201,3$  (Median 0) gemessen werden. Insgesamt hatten 27 Probanden ein Calcium-Scoring von 0, vier Studienteilnehmer einen Wert von kleiner gleich 10, zehn Marathonläufer zwischen 10 und 100, sechs Probanden >100 bis 400 und ein Proband den maximal gemessenen Wert von 1337,7. Die koronare Calciumbelastung der Probanden ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Koronare Calciumbelastung der Marathonläufer

Die Probanden hatten im Durchschnitt 1,9 (SD 2,7; 0-9) Läsionen im Calcium-Scoring, während bei 27 von 48 Marathonläufern keine Läsionen zu erkennen waren. Unter den 21 Probanden, die Läsionen im Calcium Scoring aufwiesen, lag die durchschnittliche Anzahl an Läsionen bei  $4,1 \pm 2,6$ .

Ein Proband hatte einen negativen Calcium-Score, aber Plaques in der KM-gehobenen Darstellung, was nach der oben aufgeführten Definition, die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung erlaubte. Somit wurde insgesamt bei 22 von 48 Probanden (45,8 %) eine koronare Herzerkrankung in der Computertomographie nachgewiesen. Der älteste Proband ohne koronare Herzerkrankung war 56 Jahre alt, der jüngste Marathonläufer mit koronarer Herzerkrankung war 46 Jahre alt.

Die Verteilung der Anzahl der Probanden für das koronare Alter nach Raggi, ist in Tabelle 5 dargestellt. Auffällig war die große Gruppe von 27 Probanden, die ein koronares Alter von kleiner oder gleich 35 Jahren hatten.

**Tabelle 5:** Verteilung des koronaren Alters nach Raggi

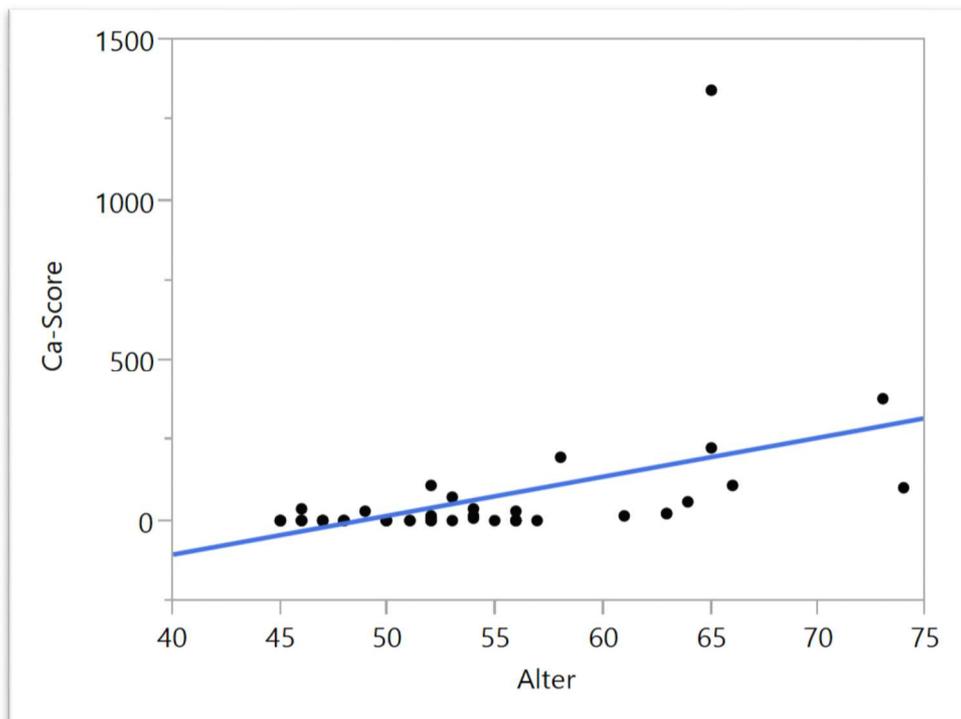
<b>Koronares Alter nach Raggi</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>
≤ 35	27
40-44	1
45-49	5
50-54	6
55-59	4
60-64	1
≥ 65	4

In Tabelle 6 sind die einzelnen Perzentilen der Marathonläufer im Vergleich zur Normalbevölkerung dargestellt. 39 von 48 Probanden lagen auf oder unter der 50. Perzentile.

**Tabelle 6:** Anzahl der Probanden auf den Perzentilenkurven

Perzentile	Anzahl der Probanden
≤ 25.	12
>25. - ≤ 50.	27
>50. - ≤ 75.	7
> 75.	2

Der Zusammenhang zwischen dem Calcium-Score der Marathonläufer und ihrem Alter in Jahren ist in Abbildung 7 dargestellt. Es konnte eine positive Korrelation ( $p=0,0017$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r^2=0,19$  und der Geradengleichung  $\text{Ca-Score} = -589,1 + 12,1 \times \text{Alter}$  beobachtet werden.



**Abbildung 7:** Korrelation zwischen Koronarkalkbelastung und Alter

Die radiologischen Kenndaten des Calcium-Scorings sind in Tabelle 7 zusammengefasst, wobei die effektive Dosis im Mittel bei 0,25 mSv (SD 0,05, 0,2-0,4 mSv) lag.

**Tabelle 7:** Kenndaten des Calcium-Scorings

	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Herzfrequenz [Schläge/min]</b>	61,6	8,9	44-80
<b>Röhrenspannung [kV]</b>	120	0	120-120
<b>Röhrenstrom [mAs]</b>	54,3	12,3	34-98
<b>Dosis-Längen- Produkt [mGy]</b>	18	3,4	12-25
<b>CT Dosis-Index [mGy]</b>	0,9	0,2	0,57-1,2
<b>Effektive Dosis [mSv]</b>	0,25	0,05	0,2-0,4

### **3.2.2 DSCT Koronarangiographie**

Ein Proband, von den 48 durchgeführten Nativ-Aufnahmen, erhielt keine CT-Koronarangiographie, da er einen Calcium-Score nach Agatston von 1337,7 aufwies. Alle anderen 47 durchgeführten DSCT Koronarangiographien waren von diagnostischer Qualität. Der Scanmodus wurde bei 15 Probanden in „high pitch“-Modus und bei 32 Probanden in „step and shot“-Technik durchgeführt.

Insgesamt konnten bei 47 Marathonläufern 43 Koronarplaques detektiert werden, von denen 35 kalzifizierte, 7 gemischte und ein nicht kalzifizierender Plaque war. Der Ramus interventriculares anterior war mit 26 Plaques am häufigsten betroffen.

In Tabelle 8 ist zu erkennen, dass wenn es Stenosen bei den Marathonläufern gab, vor allem die Segmente 1,11 und vor allem das Segment 6 betroffen waren. Diese entsprachen den proximalen Abschnitten der Gefäße. Insgesamt waren 26 der 43 (60,4 %) Plaques in den proximalen Segmenten zu finden und diese waren zu 81 Prozent kalzifiziert.

Mit Ausnahme von einem Probanden mit einer mittelgradigen Stenose von 61 % im Ramus interventriculares anterior, waren alle detektierten Stenosen kleiner als 50 % und damit als milde Stenosen einzustufen.

**Tabelle 8** : Plaquedetektion in den Koronarsegmenten

<b>Segment</b>	<b>Probanden mit Plaques im Segment</b>	<b>Maximaler Stenosegrad</b>	<b>Kalzifizierte Plaques</b>	<b>gemischte Plaques</b>	<b>nicht-kalzifizierte Plaques</b>
<b>1</b>	6	<50 %	5	1	0
<b>2</b>	2	<50 %	2	0	0
<b>3</b>	0	<50 %	0	0	0
<b>4</b>	0	<50 %	0	0	0
<b>5</b>	2	<50 %	1	1	0
<b>6</b>	15	<75 %	11	3	1
<b>7</b>	8	<50 %	6	2	0
<b>8</b>	1	<50 %	1	0	0
<b>9</b>	1	<50 %	1	0	0
<b>10</b>	1	<50 %	1	0	0
<b>11</b>	5	<50 %	5	0	0
<b>12</b>	1	<50 %	1	0	0
<b>13</b>	1	<50 %	1	0	0
<b>14</b>	0	<50 %	0	0	0
<b>15</b>	0	<50 %	0	0	0
<b>Summe</b>	<b>43</b>		<b>35</b>	<b>7</b>	<b>1</b>

Die radiologischen Kenndaten der DSCT Koronarangiographie sind in Tabelle 9 zusammengefasst, wobei eine mittlere effektive Dosis von 1,3 mSv (SD 0,5, 0,6-2,4 mSv) zur Durchführung der Untersuchung benötigt wurde.

**Tabelle 9:** Kenndaten DSCT Koronarangiographie

	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Herzfrequenz [Schläge/min]</b>	60,6	9,2	45-82
<b>Röhrenspannung [kV]</b>	100	0	100-100
<b>Röhrenstrom [mAs]</b>	219,2	47,9	137-298
<b>Dosis-Längen- Produkt [mGy]</b>	94,7	37,3	40-168
<b>CT Dosis-Index [mGy]</b>	6,4	3,1	2,3-12,2
<b>Effektive Dosis [mSv]</b>	1,3	0,5	0,6-2,4
<b>Kontrastmittelmenge [ml]</b>	70,1	1,6	65-80

### 3.3 Zusammenhang zwischen Risikoparametern und koronarer Herzerkrankung bzw. Carotisarteriosklerose

Im Anhang sind alle Risikoparameter in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und der Arteriosklerose an den Arteriae carotidis dargestellt. Dabei wurden jeweils zwei Gruppen mit und ohne Arteriosklerose gebildet und die beiden Gruppen miteinander verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf steigendes Alter und niedrigerem Gewicht (vergleiche Tabelle 10, in der die Standardabweichung in runden Klammern und die Spannweiten in eckigen Klammern angegeben sind).

**Tabelle 10:** Zusammenhang zwischen Risikoparametern und koronarer Herzerkrankung

	<b>Studien- teilnehmer</b>	<b>Keine koronare Herzer- krankung</b>	<b>Koronare Herzer- krankung</b>	<b>Unter- schied</b>	<b>t-Wert oder Chi<sup>2</sup>#</b>	<b>p-Wert Gruppe 1 gegen Gruppe 2</b>
	<b>(n=48)</b>	<b>(n=26)</b>	<b>(n=22)</b>			
<b>Alter [Jahre]</b>	53 (7,3) Median=52 [45-74]	49 (3,7) Median=48 [45-57]	58 (7,6) Median=56 [46-74]	9 [5,4-12,6]	18,696#	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Gewicht [kg]</b>	77,2 (7,94) [61-93]	79,4 (8,5) [61-93]	74,5 (6,4) [63-89]	-4,9 [-9,3 - -0,6]	-2,28	<b>p=0,03</b>

In Bezug auf die Arteriosklerose an den Arteria carotidis wurden das Alter und der systolische Blutdruck als Einflussfaktoren gefunden, wie es in Tabelle 11 zu sehen ist.

**Tabelle 11:** Zusammenhang zwischen Risikoparametern und Carotisarteriosklerose

	<b>Studienteilnehmer</b>  (n=48)	<b>Keine Carotisarteriosklerose</b>  (n=31)	<b>Carotisarteriosklerose</b>  (n=17)	<b>Unterschied</b>	<b>t-Wert oder Chi²#</b>	<b>p-Wert Gruppe 1 gegen Gruppe 2</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	53 (7,3) Median=52 [45-74]	51 (4,2) Median=50 [45-61]	58 (9,2) Median=56 [45-74]	7 [2,6-12,5]	7,77#	<b>P=0.005</b>
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	136 (18,1) [110-180]	131 (14,2) [110-170]	145 (21,2) [110-180]	14 [3-24]	2,7	<b>p=0,01</b>

Bei der Prüfung der Zusammenhänge zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bzw. dessen Grad der Erkrankung fiel auf, dass sich keiner der Risikofaktoren bei diesem kleinen Kollektiv aus asymptomatischen Marathonläufern zwischen der Gruppe mit koronarer Arteriosklerose und ohne koronare Arteriosklerose unterschied. Es bestand lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Arteriosklerose an den Arteria carotidis und an den Koronararterien. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

**Tabelle 12:** Korrelation zwischen Risikofaktoren und koronarer Herzerkrankung

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Koronare Herzerkrankung Pearson's Chi<sup>2</sup></b>	<b>Odds Ratio [95 % KI]</b>	<b>Grad der koronaren Herzerkrankung Pearson's Chi<sup>2</sup></b>
<b>Familiäre Disposition</b>	0,073	0,342 [0,10-1,12]	0,0461
<b>Bluthochdruck</b>	0.5322	0,662 [0,18-2,4]	0,595
<b>Nikotinkonsum</b>	0,1	2,714 [0,81-9,05]	0,111
<b>Hypercholesterinämie</b>	0.864	-	0,662
<b>Carotisarteriosklerose</b>	0,011	5,04 [1,39-18,25]	0,031

Desweiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und dem Vorliegen einer Arteriosklerose an den Arteriae carotidis geprüft. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (vergleiche Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Korrelation zwischen Risikofaktoren und Carotisarteriosklerose

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Carotisarteriosklerose Pearson's Chi<sup>2</sup></b>	<b>Odds Ratio [95 % KI]</b>
<b>Familiäre Disposition</b>	0,9	1,08 [0,33-3,53]
<b>Bluthochdruck</b>	0,343	1,87 [0,51-6,88]
<b>Nikotinkonsum</b>	0,697	1,273 [0,38-4,29]
<b>Hypercholesterinämie</b>	0,454	-

### **3.4 Diagnostische Genauigkeit in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung**

Zur Einschätzung und Interpretation der oben beschriebenen Daten sollten diese in einer einfachen Vierfeldertafel zusammengefasst werden. Diese diene vor allem der Beantwortung der Frage, ob die Carotissonographie sich als Testverfahren zur Vorhersage einer koronaren Herzerkrankung eignet, da hier besser auf falsch positiv und falsch negativ Getestete eingegangen und so die diagnostische Genauigkeit abgeschätzt werden kann.

Bei 27 von 48 Probanden (56,3 %) konnte an den Arteriae carotidis oder an den Herzkranzgefäßen eine Arteriosklerose detektiert werden. Von diesen hatten 12 von 48 Marathonläufern eine Arteriosklerose sowohl an den Arteriae carotidis als auch an den Herzkranzgefäßen und wurden somit mit Hilfe der Sonographie richtig erkannt.

Entscheidend für die Beurteilung eines Testverfahrens auf Vorhersagekraft und diagnostische Genauigkeit waren die 5 von 48 falsch-positiv Getesteten. In unserem Fall die Probanden, die zwar an der Arteria carotis eine Plaquebildung aufwiesen, aber in der computertomographischen Untersuchung des Herzens kein Nachweis einer koronaren Herzerkrankung erbracht werden konnte.

Um eine Aussage über die Sensitivität der Carotissonographie zu tätigen, waren die 10 von 48 Probanden entscheidend, die keine Arteriosklerose an der Arteria carotis, aber an den Herzkranzgefäßen eine koronare Herzerkrankung auswiesen.

In der Tabelle 14 sind die angesprochenen Werte zusammengefasst.

**Tabelle 14:** Vierfeldertafel

	<b>Anzahl der Probanden mit koronarer Herz- erkrankung</b>	<b>Anzahl der Probanden ohne koronarer Herz- erkrankung</b>
<b>Anzahl der Probanden mit Carotisarteriosklerose</b>	12	5
<b>Anzahl der Probanden ohne Carotisarteriosklerose</b>	10	21

Auf Basis der oben beschriebenen Vierfeldertafel konnten Testgütekriterien berechnet werden. Die Sensitivität, also der Prozentsatz, bei dem die Carotissonographie positiv war und tatsächlich eine koronare Herzerkrankung vorlag, liegt bei **54,6 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 32,2 - 75,6 %)**. Für die Spezifität der Sonographie ergab sich ein Wert von **80,8 % (95 % KI 60,6 - 93,4 %)**, welcher die gesunden Probanden ohne koronare Herzerkrankung beschrieb, die richtig negativ durch die Sonographie getestet wurden.

Die Wahrscheinlichkeit der Probanden, die bei Nachweis einer Arteriosklerose an der Arteria carotis auch wirklich eine koronare Herzerkrankung aufwiesen, wurde durch den positiven prädiktiven Wert von **70,6 % (KI 44,1 - 89,9 %)** beschrieben. Im Gegensatz dazu errechnete sich der negative prädiktive Wert von **67,7 % (KI 48,6 - 83,3 %)** aus der Wahrscheinlichkeit, dass die Marathonläufer bei fehlendem Nachweis von Plaques an den Arteriae carotidis auch keine koronare Herzerkrankung hatten.

Da die Vorhersagewerte von der Vortestwahrscheinlichkeit, also der Prävalenz der koronaren Herzerkrankung im beschriebenen Marathonkollektiv abhängen, eigneten sich diese zwar zur Beschreibung der Ergebnisse, aber schlecht zur Beurteilung der Sonographie im Allgemeinen. Besonders da in dem

beschriebenen Kollektiv die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung mit 45,8 % relativ hoch war. Um diesen Nachteil der prädiktiven Werte zu umgehen, sollten außerdem positives und negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis (englisch: positive, negative Likelihood Ratio = LR+, LR-), das sich aus Sensitivität und Spezifität berechnet, für die Carotissonographie in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung angegeben werden. Das LR+ betrug **2,84 (KI 1,18-6,81)** und es beschrieb, wie viel häufiger bei Probanden mit koronarer Herzerkrankung an der Arteria carotis Plaques gefunden wurden. Das LR- von **0,56 (KI 0,34–0,92)** besagte, wie viel seltener ein negatives Testergebnis an der Arteria carotis bei Marathonläufern mit koronarer Herzerkrankung war.

Zusammenfassend errechnete sich mit den vorliegenden Daten für die Carotissonographie eine diagnostische Genauigkeit in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung von 68,8 %.

## **4. Diskussion**

Ziel der Studie war die Klärung der Frage, inwieweit man eine Vorhersage über die Existenz einer koronaren Arteriosklerose bei männlichen, asymptomatischen Marathonläufern über 45 Jahren mit Hilfe der Carotissonographie tätigen kann. Dazu wurden 49 Probanden eingeschlossen, die alle als Vergleichsuntersuchung, für den direkten Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, eine nichtinvasive Koronarangiographie mit der Dual-Source Computertomographie erhielten. Außerdem wurden zahlreiche sportmedizinische und kardiologische Untersuchungen durchgeführt, um mögliche alternative Untersuchungsmethoden herausarbeiten und eine Risikoevaluation erheben zu können.

### **4.1 Probandenkollektiv und Risikofaktoren**

Die 49 Marathonläufer waren im Mittel 53 Jahre alt und zeigten ein zu erwartendes günstiges kardiovaskuläres Risikoprofil. Der Blutdruck ist bei den einmalig gemessenen Werten im Durchschnitt als hochnormal einzustufen, da der mittlere systolische Blutdruck im Mittel bei 137 mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck bei 86 mmHg lagen. Der BMI errechnete sich im Mittel mit 24 kg/m<sup>2</sup> und ist als Normalgewicht anzusehen. Vor allem in der laborchemischen Untersuchung zeigten sich prognostisch günstige Werte mit Mittelwerten für HDL von 63 mg/dl, LDL von 110 mg/dl und Triglyceriden von 98 mg/dl. Die mittlere Nüchtern glukose wurde mit 98 mg/dl gemessen, und kein Proband hatte einen bekannten Diabetes Mellitus Typ 2. So zeigten die untersuchten Marathonläufer bessere Werte, als die gleichaltrige Normalbevölkerung, was den positiven Einfluss von Ausdauertraining auf die Blutfettwerte, wie er in einigen Studien beschrieben wurde, bestätigt[80-82]. Die Probanden waren in einem trainierten, fitten und gesundem Zustand mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme im Mittel von 47,6 ml/min/kg, einer individuellen anaeroben Schwelle von 11,8 km/h, durchschnittlich fünf Trainingsstunden pro Woche und einer Marathonbestzeit im Mittel von 3:30 h.

In diese Studie wurden auch Probanden mit nur einem absolvierten Marathonlauf eingeschlossen (Median 12, maximale Anzahl: 170 Marathonläufe), welches einen Unterschied zu den meisten vergleichbaren Studien darstellt, die solche Probanden meist ausschlossen. Dadurch gelingt eine bessere Vergleichbarkeit mit der Laufgemeinschaft, wie sie auf den Marathongroßveranstaltungen zu finden sind. Ältere Läufer verfügen teilweise über wenig Lauferfahrung, weil sie sich erst im mittleren Alter für die Ausübung dieser Sportart entscheiden. Ein Beweggrund ist zum Beispiel der bewusster Umgang mit der eigenen Gesundheit oder dem Verlangen der Minimierung von etwaigen Risikofaktoren. Zu belegen war dies zum Beispiel mit dem hohen Anteil von 37 Prozent an ehemaligen, teils starken, Rauchern, von denen bei Studieneinschluss wenige Probanden überhaupt noch rauchten und kein Marathonläufer mehr als fünf Zigaretten pro Tag rauchte.

Das günstige kardiovaskuläre Risiko lässt sich mit Hilfe des PROCAM-Scores zusammenfassen, der für alle Probanden durchschnittlich bei 2,4 Prozent lag und im rechnerischen Vergleich im Mittel lediglich einem Fünftel des Risikos der gleichaltrigen Normalbevölkerung entsprach. Wenn man sich den Zusammenhang zwischen den Probanden mit und ohne koronarer Herzerkrankung anschaut, so fiel ein signifikanter Unterschied ( $p=0,016$ ) in Bezug auf den PROCAM-Score auf. Die Marathonläufer ohne koronare Herzerkrankung hatten einen Wert von 1,7 Prozent und die Probanden mit koronarer Herzerkrankung einen Score von 3,1 Prozent. Diese Signifikanz kann mit einem höheren Alter der Probanden mit koronarer Herzerkrankung (mittleres Alter: 58 versus 49 Jahre bei Probanden ohne koronarer Herzerkrankung) erklärt werden, da das Alter ein zentraler Parameter in der Bestimmung des PROCAM-Scores ist.

Ein weiteres Problem bei der Anwendung des PROCAM-Scores für dieses spezielle Patientenkollektiv der älteren, asymptomatischen Marathonläufer liegt in der online Eingabemaske der Assmann-Stiftung, die hierfür herangezogen wurde (<http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>). Dort fällt auf, dass die teilweise extrem niedrigen Lipidwerte oder sehr hohen HDL-Werte,

gar nicht in die Maske eingegeben werden können. So ist beispielweise der untere Grenzwert für die Triglyceride bei 50 mg/dl festgesetzt und einige Probanden hatten Werte von minimal 36 mg/dl oder der obere Grenzwert bei der Eingabe für HDL ist bei 75 mg/dl und einige Probanden wiesen höhere HDL-Werte mit einem Maximum von 104 mg/dl auf. Dies zeigt bereits auf, dass eine Anwendung des PROCAM-Scores für unser Kollektiv kritisch zu hinterfragen ist.

Insgesamt zeigte sich in dieser Studie, dass konventionelle Risikorechner das kardiovaskuläre Risiko für diese selektiven und sehr speziellen Probandenkollektive deutlich unterschätzen. Es kann somit die ähnlich lautende These von Möhlenkamp et al. aus dem Jahr 2008 gefestigt und bestätigt werden[18]. Eine Erklärung ist in dem positiven Einfluss der aktuell regelmäßigen körperlichen Aktivität auf Lipidwerte, Blutdruck und Blutzucker zu finden, sodass der Risiko-Score zum aktuellen Zeitpunkt gering ausfällt, aber nicht das Lebenszeitrisiko widerspiegelt[39, 83]. Deshalb zeigen neuere Daten aus dem Jahr 2014, dass das Hinzuziehen von Daten in Bezug auf die körperliche Aktivität oder Fitness eine genauere Aussage über die kardiovaskuläre Risikoklassifikation erlaubt[84].

## **4.2 Sportmedizinische apparative Untersuchungen**

Da in den angefertigten Ruhe-EKGs der Marathonläufer keine Hinweise auf koronare Herzerkrankungen gefunden werden konnten, zeigt sich auch in diesem kleinen Probandenkollektiv die geringe Sensitivität in der Detektion einer koronaren Herzerkrankung bei Marathonläufern dieser Untersuchungsmethode[47, 49]. Auch bei den durchgeführten Echokardiographien fanden sich keine Wandbewegungsstörungen oder eindeutigen Hinweise, bei welchen Probanden eine koronare Herzerkrankung vorliegen könnte. Die gefundenen Klappenveränderungen waren alle ersten Grades und nicht behandlungsbedürftig und aus den gemessenen Parametern konnte lediglich eine tendenzielle Anpassung des Herzens im Sinne einer Sportherzbildung beobachtet werden.

In den Sonographien der Arteria carotis wurde bei 17 von 48 Probanden (35,4 %) eine Carotisarteriosklerose festgestellt. Außerdem wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der IMT und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei den Probanden gibt. Wie in Abbildung 4 dargestellt haben die Marathonläufer mit einer koronaren Herzerkrankung im Durchschnitt eine breitere IMT, was besonders eindrücklich bei der rechten Arteria carotis communis zu sehen ist. Aber es gibt auch einen breiten Überlappungsbereich zwischen 0,6 und 0,7 mm bei der rechten IMT und 0,7 und 0,8 mm bei der linken IMT. Dieser erlaubt es nicht eine klare Grenze zu ziehen oder einen Grenzwert festzulegen, ab welcher IMT das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegt.

Beim Vergleich der maximalen IMT mit dem errechneten PROCAM-Score konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Dieses bedeutet, dass dieser Score zumindest im vorliegenden Probandenkollektiv Hinweise liefert, ob mögliche Veränderungen an den Arteriae carotidis bestehen. Die Erklärung dieses Zusammenhangs ist in der Relevanz des Alters für die Berechnung des PROCAM-Scores zu suchen. Da ein steigendes Alter mit einer Zunahme der IMT einhergeht, kann auch ein höherer Score eine breitere IMT vermuten lassen[85].

### **4.3 Detektion der koronaren Herzerkrankung bei Marathonläufern**

Da ein Proband supraventrikuläre Tachykardien im Belastungs-EKG zeigte, konnte er der Dual-Source Computertomographie nicht unterzogen werden. Bei 22 von 48 Probanden (45,8 %) wurde eine koronare Herzerkrankung durch den Nachweis von Koronarkalk und/oder Plaques in der kontrastmittelangehobenen Darstellung diagnostiziert, wobei keiner der Probanden eine hochgradige Stenose (>75 %) hatte. Bei einem Probanden allerdings wurde die angedachte CT-Koronarangiographie nicht durchgeführt und es fehlen genaue Angaben über dessen Koronarstenosen, da dieser Proband einen Calcium-Score von 1337,7 in der Nativaufnahme aufwies. Dieser Proband unterzog sich einer invasiven Koronarangiographie, da die zu erwartende Qualität und Aussagekraft der computertomographischen Bilder limitiert gewesen wären[86-89]. Darüber hinaus wurde bei einem Probanden eine moderate Stenose mit 61 % im Ramus interventriculares anterior nachgewiesen.

Auch wenn die relevanten Stenosen in diesem Probandenkollektiv sehr selten waren, sind die detektierten nicht obstruktiven Stenosen ebenfalls von großem Belang, da akute Koronarsyndrome in einem hohen Prozentsatz von diesen Stenosen hervorgerufen werden[90]. Bis zu 70 Prozent der akuten Koronarsyndrome sollen sich, laut einer Studie von Little et al., aus milden Stenosen (<50 %) entwickeln, was die Relevanz der Computertomographie bei asymptomatischen Patienten mittleren Risikos unterstreichen könnte[91].

Auffällig ist außerdem die Lokalisation der Plaques. So waren vor allem die proximalen Segmente in über 60 Prozent betroffen. Die besondere prognostische Bedeutung dieser ist spätestens seit der CONFIRM-Register Studie bekannt und verdeutlicht ebenfalls die mögliche Relevanz der DSCT[92].

Da der Koronarkalk von vielen Studien in direktem Zusammenhang mit der Ausprägung einer koronaren Herzerkrankung gesehen wird und auch mit der Gesamtmortalität korreliert, wurde dieser bei allen Marathonläufern in der nativen computertomographischen Aufnahme bestimmt[93-95]. Der Calcium-Score lag

bei den Probanden im Mittel bei 58 und hatte einen Median bei 0. Er kann damit, im Vergleich zu Werten der gleichaltrigen Normalbevölkerung, wie Hoff et al. anhand von über 35.000 Patienten, mit einem durchschnittlichen Wert von 121, publizierte, als deutlich niedriger angesehen werden [96].

In diesem speziellen Probandenkollektiv war in der Computertomographie mehr als jeder zweite Marathonläufer im koronaren Alter nach Raggi unter 35 Jahren alt und damit deutlich unter dem tatsächlichen Alter, das im Mittel bei 53 Jahren lag. Dies ist am ehesten mit dem positiven kardiovaskulären Risikoprofil der Marathonläufer zu begründen und zeigt den positiven Einfluss vom Ausdauersport. Auch bei der Perzentilenzugehörigkeit fiel auf, dass 39 von 48 Probanden auf oder unter der 50. Perzentile lagen und damit eine niedrige koronare Kalkbelastung aufwiesen.

Außerdem wurde ein positiver Zusammenhang des Calcium-Scores mit dem Alter der Marathonläufer gezeigt, welches die strenge Abhängigkeit der koronaren Herzerkrankung mit steigendem Alter verdeutlicht und unten bei der Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren in Bezug auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung diskutiert wird.

Die Datenlage von Studien über die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung bei älteren Marathonläufern ist mangelhaft. Zwei wichtige Publikationen zu älteren Marathonläufern aus dem gleichen Probandenkollektiv der „Heinz Nixdorf Recall Studie“ stammen von Möhlenkamp et al. aus dem Jahr 2008 und von Kröger et al. von 2011[18, 19]. Kröger et al. konnte bei 100 Marathonläufern eine Prävalenz der koronaren Herzerkrankung von 74 Prozent finden und ermittelte eine 90 prozentige Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Carotis- oder peripheren arteriosklerotischen Plaques[19]. Die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie ist jedoch fraglich, da die Probanden bei Kröger et al. älter waren (57 versus 53 Jahre), mindestens fünf Marathonläufe absolviert haben mussten und einen höheren Calcium-Score (Median 41 versus 0) hatten[19].

Möhlenkamp et al. fand in seinem Marathonkollektiv von 108 Läufern bei 36 Prozent einen Calcium-Score von größer oder gleich 100, und dieser Anteil war

trotz niedrigerem Risiko-Score gleich hoch wie bei einer „altersgematchten“ Kontrollgruppe[18]. Dieser Anteil ist im Vergleich zu den 15 Prozent bei der vorliegenden Studie, die einen Calcium-Score von größer oder gleich 100 hatten, deutlich höher (vergleiche Abbildung 6). Die Vergleichbarkeit zu dieser Studie ist auch hier zu hinterfragen, da diese Probanden ebenfalls älter waren (57 versus 53 Jahre), mehr ehemalige Raucher einschloss (52 % versus 37 %) und der Calcium-Score im Median bei 36 lag[18]. Zudem wurden die eingeschlossenen Personen leistungsphysiologisch nicht so genau charakterisiert wie das Kollektiv der vorliegenden Arbeit.

Alles in allem lässt sich im Vergleich mit den beiden Arbeiten zusammenfassen, dass der dort detektierte hohe Anteil an Arteriosklerose an den Koronararterien, sowie peripheren- und Carotis-Gefäßen beim Kollektiv der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte[18, 19].

Eine kleinere Untersuchung von Karlstedt et al. untersuchte 25 Marathonläufer auch mit Hilfe einer kontramittelangehobenen CT-Koronarangiographie und konnte lediglich bei zwei Probanden eine koronare Herzerkrankung detektieren[20]. Bei dieser Studie wurden allerdings alle Probanden mit Risikofaktoren, wie Rauchen, Hypertonie und Diabetes ausgeschlossen und es erfolgte keine Bestimmung des Koronarkalks[20]. Es handelte sich somit um ein Kollektiv mit einem extrem günstigen Risikoprofil, was u. a. die Übertragung der Ergebnisse auf typische Teilnehmer eines Marathonlaufes einschränkt.

#### **4.4 Zusammenhang zwischen Risikoparametern und koronarer Herzerkrankung bzw. Carotisarteriosklerose**

Der beschriebene signifikante Unterschied im Alter der Probanden, sowohl in Bezug auf das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung ( $p < 0,0001$ ), als auch für das Vorliegen einer Arteriosklerose an den Arteriae carotidis, bestätigt die große Relevanz des steigenden Alters als entscheidenden Risikoparameter für Marathonläufer und die Bedeutung in der Detektion von Personen mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod[4, 7]. Dieser Zusammenhang ist in

der lebenslangen Progredienz der Arteriosklerose begründet und aufgrund der Irreversibilität der Erkrankung zu erklären[22].

Der gefundene signifikante Zusammenhang des geringeren Gewichtes mit dem Auftreten einer KHK muss hingegen als Selektionsbias der kleinen Kohorte oder Artefakt gesehen werden, da diese Signifikanz sich im Vergleich zum BMI nicht zeigt und dieser als prognostisch relevanterer Parameter einzustufen ist.

Ein Zusammenhang der familiären Disposition mit dem Auftreten subklinischer Arteriosklerose am Herzen, wie ihn unter anderem Wahl et al. 2013 beschrieb, konnte sich in diesem Patientenkollektiv nicht bestätigen ( $p=0,07$ , Odds Ratio 0,34) und müsste anhand größerer Fallzahlen untersucht werden[97, 98]. Tendenziell zeigt sich aber eine stärkere Korrelation der familiären Disposition mit der Arteriosklerose am Herzen als mit der Arteriosklerose an den Arteriae carotidis, welches aktuelle Vermutungen von Suh et al. aus dem Jahr 2014 auch mit diesen kleinen Fallzahlen im Ansatz bestätigt[99].

Bei der Betrachtung der verschiedenen Risikofaktoren in Bezug auf das Vorhandensein einer Arteriosklerose an den Arteriae carotidis konnte der systolische Blutdruck als signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit und ohne dieser Erkrankung gefunden werden. So hatten die Probanden ohne Carotisarteriosklerose einen mittleren systolischen Blutdruck von 131 mmHg und die Probanden mit Arteriosklerose an den Arteriae carotidis einen mittleren systolischen Blutdruck von 145 mmHg ( $p=0,01$ ). Dieses bestätigt im Ansatz zumindest die vorherrschende Lehrmeinung, dass eine arterielle Hypertonie besondere Relevanz für die Carotisarteriosklerose hat, auch wenn die Aussagekraft eines einmalig gemessenen Blutdruckwertes als gering einzuschätzen ist.

Die Risikoparameter für familiäre Disposition, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie korrelierten weder mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, noch mit dem Vorhandensein einer Arteriosklerose an den Arteriae carotidis. Ein zu erwartender Zusammenhang ( $p=0,011$ , Odds Ratio 5,04) zwischen der Arteriosklerose an den Arteriae

carotidis und an den Koronararterien, wie er in zahlreichen Studien propagiert wird, konnte bestätigt werden[57-59, 85]. Hieraus leitete sich der Gedanke der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung mit Hilfe der Carotissonographie ab.

#### **4.5 Carotissonographie zur Detektion der koronaren Herzerkrankung**

Ziel der Studie war die Frage, inwieweit man eine Vorhersage über das Vorliegen einer koronaren Arteriosklerose bei Marathonläufern mit Hilfe der Carotissonographie tätigen kann. Dazu wurden die Parameter der Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, LR+ und LR- berechnet.

Bei einer Sensitivität von 54,6 % und einer Spezifität von 80,8 % kann die Sonographie nicht als verlässlicher Vorhersageparameter für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung herangezogen werden. Das Problem stellen sowohl die fünf falsch positiv, als auch die zehn falsch negativ mit der Carotissonographie diagnostizierten Läufer dar. Für einen klinisch empfehlenswerten und anwendbaren Test erwartet man eine schärfere Trennung mit Hilfe der Testgütekriterien. Wegen der geringen Sensitivität ist die Sonographie vor allem als Screening-Test ungeeignet. Die einzige Möglichkeit, die man diskutieren könnte, wäre die Verwendung als Bestätigungstest, da die Spezifität am höchsten ist. Wenn ein begründeter Verdacht zum Beispiel wegen mehreren Risikofaktoren vorliegt oder nach einer Überweisung in die universitäre Sportmedizin vom niedergelassenen Kollegen, könnte die Carotissonographie als weitere diagnostische Unterstützung für beispielsweise eine Empfehlung der medikamentösen Behandlung dienen. Eine Anwendung der Carotissonographie als einen weiteren Mosaikstein in der Diagnostik und in der therapeutischen Entscheidung zu vielen anderen Parametern, die sich vor allem auf die Risikoevaluation stützen, ist denkbar und könnte aus den Empfehlungen der Normalbevölkerung für ältere Marathonläufer übertragen werden.

Bei LR+ und LR- wertet man laut „Diagnostische Studien Rosemarie Felder-Puig“ (Philipp Mad und Gerald Gartlehner Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich) Werte für LR+ von 5-10 als nützlich bzw. größer 10 als sehr nützlich und entsprechend Werte für LR- von 0,1-0,2 als nützlich bzw. kleiner als 0,1 als sehr nützlich[100]. In dem untersuchten Probandenkollektiv der asymptomatischen, männlichen Marathonläufer wurden lediglich Werte von 2,84 für die LR+ und 0,56 für die LR- berechnet.

Verglichen mit der Metaanalyse aus dem Jahr 2012 von Inaba et al., der sich der Frage der Vorhersagekraft einer koronaren Herzerkrankung mit Hilfe der Carotissonographie mittels Plaquedetektion und IMT-Bestimmung bei über 54.000 Probanden in der Normalbevölkerung annahm, ist die Sensitivität der vorliegenden Studie deutlich geringer (55 % versus 70 %), aber die Spezifität deutlich höher (81 % versus 60 %)[59]. Für LR+ und LR- kommt Inaba et al. auf vergleichbare Werte in der Normalbevölkerung (LR+=2; LR-= 0,39) und sieht die Plaquedetektion gegenüber der IMT-Bestimmung im Vorteil[59].

In der vorliegenden Studie wurden die Carotisplaques im Bereich der hirnversorgenden Gefäße ab 2 mm Wandverdickung definiert. Dies widerspricht der aktuellen Definition der Mannheimer Konsensus Konferenz von 2012, welche eine lokale Wandverdickung ab 1,5 mm als Plaques ansieht[101]. Diese Abweichung von der allgemein gültigen Definition wurde bewusst gewählt, um eine Überrepräsentation an diagnostizierten Carotisatheromatosen zu vermeiden und einen praktikablen Ansatz in Hinblick auf die Einfachheit der diagnostischen Methode sicherzustellen. Inwieweit unter Anwendung der Mannheimer Definition die Testgütekriterien, vor allem in Bezug auf den positiven prädiktiven Wert, in der Vorhersage der koronaren Arteriosklerose verändert werden würden, kann nicht sicher gesagt werden und bleibt letztendlich spekulativ. Denn auch wenn die Sensitivität in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung unter Zuhilfenahme dieser Definition steigen würde, wäre dies nicht zwingend für die anderen Testgütekriterien der Fall[101].

Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie gelingt außerdem mit Cohen et al., da hier ebenfalls die nichtinvasive CT-Koronarangiographie als

Referenzuntersuchung zur Detektion der koronaren Herzerkrankung diente[55]. Die Assoziation von Carotisplaques und steigender IMT mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung konnte, wie zuvor schon in vielen älteren Studien, bestätigt werden und erlaubt den Vergleich zu der vorliegenden Studie[55, 102, 103]. Außerdem konnte in dieser Studie die stärkere Beziehung des Vorhandensein von Carotisplaques im Bezug auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung im Vergleich zur steigenden IMT gezeigt werden, wie es auch Inaba et al. 2012 in seiner Metaanalyse herausfand[55, 59].

Bei dem speziellen und hochselektiven Kollektiv von älteren Marathonläufern sind allerdings vergleichende Studien zur Beantwortung der Frage nach der diagnostischen Genauigkeit der Carotissonographie rar.

Taylor et al. verglich bei 42 Teilnehmern des Boston Marathons 2012, wobei 50 % Männer waren, die IMT der Arteria carotis und verschiedene Risikoparameter mit einer Kontrollgruppe[104]. Er konnte keine Verringerung der Arteriosklerose, gemessen mit der IMT, bei den Marathonläufern feststellen, obwohl das kardiovaskuläre Risikoprofil in vielerlei Hinsicht verbessert war[104]. Dies zeigt unter anderem die komplexe Ätiologie der Arteriosklerose, die schwer mit einfachen Risiko-Scores vorhergesagt werden kann; beantwortet aber nicht die Frage der diagnostischen Genauigkeit der Carotissonographie bei Marathonläufern.

Zusammenfassend bestätigen die Erkenntnisse der vorliegenden Studie die Vermutung von Kröger et al., dass bei Marathonläufern die Fähigkeit der Vorhersage der koronaren Herzerkrankung mit Hilfe der Arteriosklerose an den Carotiden oder peripheren Gefäßen limitiert ist[19].

## 4.6 Alternativen und Schlussfolgerung

Da die Carotissonographie nicht die gewünschte Sensitivität für die sichere Prädiktion der koronaren Arteriosklerose lieferte, bleibt die Frage nach alternativen Untersuchungsmethoden, um Risikopersonen für den plötzlichen Herztod beim Marathonlauf detektieren zu können.

Wie oben angedeutet wurde, sind sowohl das Ruhe-EKG, als auch die Echokardiographie zur Darstellung von Koronararterien oder der Detektion einer koronaren Herzerkrankung ungeeignet[47, 49]. Das von der AHA und der ESC für Patienten mittleren Alters empfohlene Belastungs-EKG mit Leistungsdiagnostik hat eine geringe diagnostische Genauigkeit für zukünftige koronare Ereignisse und kann bei asymptomatischen Patienten nur Hinweise und Vermutungen über das Vorliegen einer koronaren Arteriosklerose geben[1, 47].

Zhang et al. erweiterte 2014 den Gedanken mit einer diagnostischen Kernspinuntersuchung der IMT an der Arteria carotis[105]. Die abschließende Beurteilung des prognostischen Wertes gelang ihm aber nicht, und er sieht vor allem aus logistischen und kostentechnischen Gründen die Umsetzungen dieser Methode als fraglich an[105].

Insgesamt ist die diagnostische Genauigkeit der Carotissonographie mit einem Gesamtwert von 68,8 Prozent zwar nicht zufriedenstellend, aber sie ermöglicht eine exaktere Vorhersage als andere, einfache, nichtinvasive Tests, wie das Ruhe- und Belastungs-EKG sowie die Echokardiographie.

Da Schmied et al. die aufgezählten diagnostischen Tools als unzuverlässig bewertet, postuliert er die Wichtigkeit der Evaluation der Risikofaktoren[1, 106]. Diese Ansicht muss einerseits aufgrund der vorliegenden Daten dieser Studie und der mangelnden diagnostischen Genauigkeit der Carotissonographie zugestimmt werden[1, 18]. Andererseits ist Vorsicht geboten, wenn auf die Ergebnisse von entsprechenden Risiko-Scores vertraut wird, da diese in diesem speziellen Patientenkollektiv das kardiovaskuläre Risiko vermutlich durchgängig unterschätzen[1, 18].

Zuverlässig kann also eine koronare Arteriosklerose nichtinvasiv nur mit der Dual-Source Computertomographie des Herzens nachgewiesen oder ausgeschlossen werden[51, 69]. An dieser Stelle soll die Strahlenbelastung der verwendeten aktuellen Gerätegeneration und Untersuchungsprotokoll hervorgehoben werden. So wurde das Calcium-Scoring mit einer durchschnittlichen effektiven Dosis von 0,25 mSv erhoben, und für die diagnostische CT-Angiographie wurden im Mittel 1,3 mSv (0,6 bis maximal 2,5 mSv) an effektiver Dosis benötigt. Bei einer jährlichen Hintergrundstrahlung zwischen 2 und 7 mSv ist die Gefährdung der Computertomographie zu relativieren. Dies könnte die Vermutung zulassen, dass eine diagnostische Untersuchung aller älteren Marathonläufer mit Dual-Source CT anzustreben wäre.

Dennoch lässt sich der routinemäßige Einsatz einer CT-Koronarangiographie bei asymptomatischen Marathonläufern ohne Ischämienachweis nicht rechtfertigen, da der technische und finanzielle Aufwand sehr hoch ist. Außerdem fehlen zum gegenwärtigen Zeitpunkt prognostische Daten für die gewonnenen Ergebnisse dieser Untersuchung. Die Erhebung eines Follow-ups von den Marathonläufer zur Klärung dieser Frage ist in der Sportmedizin in Tübingen geplant.

Um die Frage der Empfehlung von Carotissonographie oder computertomographischer Bildgebung für Marathonläufer oder ältere Sportler zu klären, sind v. a. Studien mit größeren Fallzahlen und Nachuntersuchungen im Langzeitlauf wichtig.

## 4.7 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist in Probandenauswahl, Durchführung und Logistik einige Limitationen auf.

Die Zahl von 49 Probanden ist für die Beantwortung der Fragestellung für statistische Berechnungen und zur Vermeidung von Selektionsbias gering. Die Strahlenexposition, die mit der durchgeführten Computertomographie einhergeht, bringt das Problem mit sich, dass keine Kontrollgruppe untersucht werden und eine anstrebenswerte Randomisierung und Doppelverblindung nicht gewährleistet werden konnte.

Die Selektion des Probandenkollektives ist auch eine Limitation der Studie, da allein der Bekanntheitsgrad im Tübinger Universitätsklinikum und die Tragweite der Rekrutierung zu Verzerrungen führen können. Darüber hinaus waren viele langjährige leistungsorientierte Marathonläufer eingeschlossen, die eine Übertragung auf alle vom plötzlichen Herztod potentiell gefährdeten Sportler nicht zulässt. In die Studie wurden ausschließlich männliche Probanden eingeschlossen, weil zum einen der Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die koronare Herzerkrankung geringer ist[1, 5, 107] und zum anderen die Durchführung der Studie aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Frau mit der Mamma als strahlensensibles Organ im Strahlenfeld nicht in dieser Art denkbar gewesen wäre[108]. Es bleibt eine mögliche Übertragbarkeit auf weibliche Marathonläuferinnen und auf die Normalbevölkerung unklar.

Bei der Durchführung der Untersuchungen sind bei der Carotissonographie die Untersucherabhängigkeit dieser diagnostischen Methode und das Auflösungsvermögen des Sonographiegeräts als limitierende Faktoren anzusehen, wobei die quantitative Darstellung von Carotisplaques nach der verwendeten Definition davon unbeeinflusst blieb. Inwieweit eine andere Definition der Plaques als Wandverdickung von 1,5 mm gemäß der Mannheimer Konsensus Konferenz die Ergebnisse verändern würde, bleibt offen und ist hier nicht abschließend zu klären[101]. Außerdem könnten moderne Computersoftware zur Bestimmung der IMT zuverlässigere und untersucherunabhängigere Ergebnisse für die IMT

liefern, wobei die absolut gemessenen IMT keinen Einfluss auf die Fragestellung der Arbeit hatte.

Die Auswertung der computertomographischen Bilder wurde zwar von zwei erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander durchgeführt, aber die Befundung erfolgte nur ein einziges Mal und könnte mögliche Verzerrungen bewirken.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die koronare Herzerkrankung ist bei älteren Sportlern die Hauptursache für den plötzlichen Herztod beim Sport. Der direkte Nachweis der subklinischen koronaren Arteriosklerose kann mit der kardialen Computertomographie erfolgen, ist aber mit einem hohen technischen und finanziellen Aufwand behaftet und geht mit einer Strahlenbelastung einher. Ziel dieser Studie war die Frage, inwieweit man die koronare Arteriosklerose bei Marathonläufern mit Hilfe der Carotissonographie vorhersagen kann.

**Material und Methoden:** 49 aktive, männliche und asymptomatische Marathonläufer, die mindestens 45 Jahre alt waren, wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Eine kardiale Risikostratifizierung erfolgte mit Hilfe des PROCAM-Scores. Neben einer sportmedizinischen Routineuntersuchung einschließlich Echokardiographie und Belastung-EKG, wurde bei 48 Probanden eine CT-Koronarangiographie (Siemens Somatom Definition Flash®) und eine Sonographie der Arteria carotis beidseits durchgeführt. Beim Nachweis von Koronarkalk und/oder Plaques in der kontrastmittelangehobenen Darstellung wurde die Diagnose einer koronaren Arteriosklerose gestellt. Plaques in der Carotissonographie wurden definiert als eine IMT größer als 2 mm oder als eine Veränderung der Oberfläche der Carotiswand und/oder in der Echogenität in den Arteriae carotidis.

**Ergebnisse:** Die Probanden waren im Mittel 53 Jahre alt (SD 7,3, 45-74 Jahre), hatten durchschnittlich 22 Marathonläufe absolviert (SD 31, 1-170) und hatten einen mittleren PROCAM-Score von 2,4 % (SD 2,2, 0,44-12,34 %).

22 von 48 Probanden (45,8 %) hatten eine koronare Herzerkrankung und bei 17 von 48 (35,4 %) ließ sich eine Arteriosklerose der Arteria carotis nachweisen. Bei 10 von 48 (20,8 %) Probanden konnte trotz fehlender Carotisarteriosklerose eine koronare Artriosklerose nachgewiesen werden. 5 von 48 (10,4 %) Marathonläufer hatten Plaques an der Arteria carotis, aber keinen Nachweis einer koronaren Herzerkrankung in der Computertomographie.

Für die diagnostische Genauigkeit der Carotissonographie in der Prädiktion der koronaren Herzerkrankung ergaben sich folgende Werte:

Sensitivität 54,6 % (KI 32,2-75,6), Spezifität von 80,8 % (KI 60,6-93,4), positiver prädiktiver Wert 70,6 % (KI 44,1-89,9) und negativer prädiktiver Wert 67,7 % (KI 48,6-83,3).

**Schlussfolgerung:** Trotz niedrigem PROCAM-Score zeigten 56 % der Marathonläufer über 45 Jahren eine arteriosklerotische Manifestation an der Arteria carotis oder an den Herzkranzgefäßen.

Die diagnostische Genauigkeit der Carotissonographie zur Prädiktion einer koronaren Arteriosklerose ist gering, aber höher als die von Ruhe- und Belastungs-EKG.

Da prognostische Daten fehlen, kann der routinemäßige Einsatz der Carotissonographie und CT-Angiographie bei asymptomatischen Marathonläufern ohne Ischämienachweis aktuell nicht empfohlen werden.

## 6. Anhang

### 6.1 Statistische Berechnungen tabellarisch

	Studienteilnehmer (n=48)	Keine koronare Herz-erkrankung (n=26)	Koronare Herz-erkrankung (n=22)	Unterschied	t-Wert oder Chi²#	p-Wert Gruppe 1 gegen Gruppe 2
<b>Alter [Jahre]</b>	53 (7,3) Median=52 [45-74]	49 (3,7) Median=48 [45-57]	58 (7,6) Median=56 [46-74]	9 [5,4-12,6]	18,696#	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Größe [cm]</b>	179,5 (6,03) [164-191]	180,7 (5,6) [172-191]	178 (6,3) [164-188]	-2,8 [-6,3-0,7]	-1,6	p=0,12
<b>Gewicht [kg]</b>	77,2 (7,94) [61-93]	79,4 (8,5) [61-93]	74,5 (6,4) [63-89]	-4,9 [-9,3 - -0,6]	-2,28	<b>p=0,03</b>
<b>BMI [kg/m²]</b>	24 (2,1) [19,5-28,7]	24,3 (2,3) [19,5 – 28,7]	23,5 (1,8) [20,5-28,0]	-0,77 [-2-0,4]	-1,31	p=0,2
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	136 (18,1) [110-180]	135 (18,2) [110-180]	137 (18,3) [110-170]	2 [-9-12,3]	0,31	p=0,75
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	86 (9,7) [65-110]	88 (9,9) [65-110]	84 (9,3) [65-100]	-4 [-9,3-1,8]	-1,35	p=0,18
<b>VO2 max [ml/kg/min]</b>	47,6 (5,7) [37-62]	48 (5,8) [37-58]	47 (5,7) [39-62]	-0,95 [-4,3-2,4]	-0,57	p=0,57

<b>Anzahl beendeter Marathonsläufe</b>	22 (31,4) Median=2 [1-170]	15,8 (19,6) Median=9 [1-82]	28,7 (40,3) Median=14,5 [1-170]	12,9 [-5,4-31,1]	1,42	p=0,16
<b>Trainingsumfang [h/Woche]</b>	5 (1,85) Median=5 [0-9]	4,9 (1,8) Median=4,5 [2-9]	4,9 (2) Median=5,25 [0-8,5]	0,002 [-1,1-1,1]	0,003	p=1
<b>Trainingsjahre [Jahre]</b>	17 (10) Median=13 [3-39]	15,1 (9,2) Median=12 [3-30]	18,3 (10,7) Median=14,5 [3-39]	3,2 [-2,7-9]	1,1	p=0,28
<b>Persönliche Bestzeit [h:min]</b>	3:30 (0:31) [2:25-5:05]	3:33 (0:26) [2:50-4:22]	3:27 (0:37) [2:25-5:05]	0:06	-0,72	p=0,48

	<b>Studien- teilnehmer (n=48)</b>	<b>Keine Carotis- arterio- sklerose (n=31)</b>	<b>Carotisarter- iosklerose (n=17)</b>	<b>Unterschied</b>	<b>t-Wert oder Chi²#</b>	<b>p-Wert Gruppe 1 gegen Gruppe 2</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	53 (7,3) Median=52 [45-74]	51 (4,2) Median=50 [45-61]	58 (9,2) Median=56 [45-74]	7 [2,6-12,5]	7,77#	<b>P=0.005</b>
<b>Größe [cm]</b>	179,5 (6,03) [164-191]	179,6 (5,06) [170-190]	179,1 (7,66) [164-191]	-2,8 [-4,8-3,7]	-2,6	p=0,8
<b>Gewicht [kg]</b>	77,2 (7,94) [61-93]	77,4 (7,55) [61-93]	76,8 (8,83) [63-90]	-0,6 [-5,8 -4,6]	-0,25	p=0,81

<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	24 (2,1) [19,5-28,7]	23,97 (2,08) [19,5 – 28,1]	23,91 (2,19) [20,5-28,7]	-0,06 [-1,4-1,3]	-0,1	p=0,92
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	136 (18,1) [110-180]	131 (14,2) [110-170]	<b>145</b> (21,2) [110-180]	14 [3-24]	2,7	<b>p=0,01</b>
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	86 (9,7) [65-110]	85 (8,6) [65-100]	89 (11,4) [65-110]	4 [-3-10]	1,06	p=0,3
<b>VO2 max [ml/kg/min]</b>	47,6 (5,7) [37-62]	49,2 (5,55) [39-62]	44,7 (4,91) [37-54]	-4,5 [-7,6- 1,3]	-2,85	p=0,007
<b>Anzahl beendeter Marathonläufe</b>	22 (31,4) Median=2 [1-170]	20 (33) Median=11 [1-170]	24 (29) Median=14 [2-118]	4 [-14,7-22,8]	0,44	p=0,66
<b>Trainingsumfang [h/Woche]</b>	5 (1,85) Median=5 [0-9]	4,9 (1,87) Median=4,5 [2-9]	4,8 (1,85) Median=5,5 [0-7]	-0,1 [-1,3-1]	-,25	p=0,8
<b>Trainingsjahre [Jahre]</b>	17 (10) Median=13 [3-39]	15 (9,3) Median=13 [3-34]	19 (10,9) Median=17 [4-39]	4 [-2,3-10,5]	1,3	p=0,2
<b>Persönliche Bestzeit [h:min]</b>	3:30 (0:31) [2:25-5:05]	3:30 (0:26) [2:45-4:22]	3:30 (0:41) [2:25-5:05]	0:06	-0,01	p=0,99

	Studien- teilnehmer  (n=48)	Keine koronare Herz- erkrankung  (n=26)	Koronare Herz- erkrankung  (n=22)	Unterschied	t-Wert	p-Wert Gruppe 1 gegen Gruppe 2
<b>Gesamt- cholesterin [mg/dl]</b>	206,2 (33,05) [135-281]	207 (34,2) [135-281]	205,4 (32,4) [152-270]	-1,6 [-21-17,8]	-0,17	p=0,87
<b>LDL [mg/dl]</b>	109,8 (24,86) [54-159]	110,7 (26,4) [59-159]	108,6 (23,5) [54-153]	-2,1 [-16,6-12,4]	-0,3	p=0,8
<b>HDL [mg/dl]</b>	62,8 (13,68) [39-104]	60,8 (11,1) [42-82]	65,1 (16,2) [39-104]	4,3 [-4-12,6]	1,05	p=0,3
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	96,9 (56) [36-289]	104,7 (62,4) [36-289]	87,8 (47,1) [40-229]	-16,9 [-48,8-15)	-1,07	p=0,3
<b>Nüchtern- glukose [mg/dl]</b>	98,4 (9) [64-123]	97,5 (7,6) [81-114]	99,5 (10,5) [64-123]	2 [-3,5-7,4]	0,75	p=0,46
<b>C-reaktives Protein [mg/dl]</b>	0,13 (0,235) [0,01-1,25]	0,15 (0,22) [0,01-0,84]	0,11 (0,26) [0,01-1,25]	-0,04 [-0,18-0,1]	-0,62	p=0,54
<b>PROCAM- Score [%]</b>	2,4 (2,17) [0,44-12,34]	1,7 (1,2) [0,44-6,23]	3,1 (2,8) [0,49-12,34]	1,6 [0,3-2,9]	2,57	<b>p=0,016</b>
<b>Relative PROCAM score [%]</b>	20,7 (13,6) [5,0-62,4]	20,5 (12,4) [5,3-59,1]	19,6 (14,6) [5-62,4]	0,42 [-7,8-8,7]	0,1	p=0,92

	Studien- teilnehmer (n=48)	Keine Carotis- arterio- sklerose  (n=31)	Carotis- arterio- sklerose  (n=17)	Unterschied	t-Wert	p-Wert Gruppe 1 gegen Gruppe 2
<b>Gesamt- cholesterin [mg/dl]</b>	206,2 (33,05) [135-281]	203 (31,6) [135-281]	213 (35,6) [152-270]	9,85 [-11,3-31]	0,95	p=0,35
<b>LDL [mg/dl]</b>	109,8 (24,86) [54-159]	108 (25,5) [59-159]	113 (24,1) [54-153]	4,5 [-10,7-19,7]	0,59	p=0,56
<b>HDL [mg/dl]</b>	62,8 (13,68) [39-104]	61 (14,5) [39-104]	66 (11,9) [49-93]	4,9 [-3,3-13,2]	1,2	p=0,24
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	96,9 (56) [36-289]	99 (62,2) [36-289]	94 (44,1) [52-217]	-5,3 [-39,6-29,1]	-0,31	p=0,76
<b>Nüchtern- glukose [mg/dl]</b>	98 (9) [64-123]	96 (8,6) [64-110]	102 (8,6) [88-123]	5,95 [0,71-11,2]	2,29	<b>p=0,027</b>
<b>C-reaktives Protein [mg/dl]</b>	0,13 (0,235) [0,01-1,25]	0,15 (0,283) [0,01-1,25]	0,10 (0,104) [0,01-0,39]	-0,05 [-0,17-0,06]	-0,9	p=0,37
<b>PROCAM- Score [%]</b>	2,4 (2,17) Median=1,6 [0,44-12,34]	2 (1,64) Median=1,48 [0,44-6,99]	3,2 (2,79) Median=2,03 [0,69-12,34]	1,2 [-0,09-2,48]	1,88	<b>p=0.07</b>
<b>Relative PROCAM score [%]</b>	20,7 (13,6) Median=16,2 [5,0-62,4]	20,8 (13,25) Median=17,8 [5-51,85]	20,4 (14,72) Median=15,1 [7,7-62,4]	-0,35 [-9,1-8,4]	-0,08	p=0,93

## 6.2 Literaturverzeichnis numerisch

1. Schmied, C. and M. Borjesson, *Sudden cardiac death in athletes*. J Intern Med, 2014. **275**(2): p. 93-103.
2. Corrado, D., et al., *Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults?* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(11): p. 1959-63.
3. Siscovick, D.S., et al., *The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise*. N Engl J Med, 1984. **311**(14): p. 874-7.
4. Maron, B.J., *Sudden death in young athletes*. N Engl J Med, 2003. **349**(11): p. 1064-75.
5. Maron, B.J., et al., *Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006*. Circulation, 2009. **119**(8): p. 1085-92.
6. Maron, B.J., *The paradox of exercise*. N Engl J Med, 2000. **343**(19): p. 1409-11.
7. Corrado, D., et al., *Exercise and the risk of sudden cardiac death*. Herz, 2006. **31**(6): p. 553-8.
8. Chevalier, L., et al., *Sports-related acute cardiovascular events in a general population: a French prospective study*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(3): p. 365-70.
9. Corrado, D., C. Basso, and G. Thiene, *Essay: Sudden death in young athletes*. Lancet, 2005. **366 Suppl 1**: p. S47-8.
10. Corrado, D., et al., *Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes?* Eur Heart J, 2011. **32**(8): p. 934-44.
11. Meyer, L., et al., *Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review*. Circulation, 2012. **126**(11): p. 1363-72.
12. Maron, B.J., et al., *Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles*. Jama, 1996. **276**(3): p. 199-204.
13. Corrado, D., et al., *Strategies for the prevention of sudden cardiac death during sports*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011. **18**(2): p. 197-208.
14. Marijon, E., et al., *Sports-related sudden death in the general population*. Circulation, 2011. **124**(6): p. 672-81.
15. Mathews, S.C., et al., *Mortality among marathon runners in the United States, 2000-2009*. Am J Sports Med, 2012. **40**(7): p. 1495-500.
16. Webner, D., et al., *Sudden cardiac arrest and death in United States marathons*. Med Sci Sports Exerc, 2012. **44**(10): p. 1843-5.
17. van der Worp, M.P., et al., *Injuries in runners; a systematic review on risk factors and sex differences*. PLoS One, 2015. **10**(2): p. e0114937.
18. Möhlenkamp, S., et al., *Running: the risk of coronary events †. Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners*. 2008.
19. Kroger, K., et al., *Carotid and peripheral atherosclerosis in male marathon runners*. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(7): p. 1142-7.

20. Karlstedt, E., et al., *The impact of repeated marathon running on cardiovascular function in the aging population*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 58.
21. Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II*. Circulation, 2003. **108**(15): p. 1772-8.
22. Strong, J.P. and H.C. McGill, Jr., *The pediatric aspects of atherosclerosis*. J Atheroscler Res, 1969. **9**(3): p. 251-65.
23. Tuzcu, E.M. and P. Schoenhagen, *Acute coronary syndromes, plaque vulnerability, and carotid artery disease: the changing role of atherosclerosis imaging*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(6): p. 1033-6.
24. Tuzcu, E.M., et al., *High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound*. Circulation, 2001. **103**(22): p. 2705-10.
25. Wilson, P.W., *Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study*. Am J Hypertens, 1994. **7**(7 Pt 2): p. 7s-12s.
26. Nieto, F.J., *Cardiovascular disease and risk factor epidemiology: a look back at the epidemic of the 20th century*. Am J Public Health, 1999. **89**(3): p. 292-4.
27. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
28. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study*. Diabetes Care, 1979. **2**(2): p. 120-6.
29. *WHO publishes definitive atlas on global heart disease and stroke epidemic*. Indian J Med Sci, 2004. **58**(9): p. 405-6.
30. Morris, C.K. and V.F. Froelicher, *Cardiovascular benefits of physical activity*. Herz, 1991. **16**(4): p. 222-36.
31. Willich, S.N., et al., *Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group*. N Engl J Med, 1993. **329**(23): p. 1684-90.
32. Smith, S.C., Jr., et al., *Preventing heart attack and death in patients with coronary disease*. Circulation, 1995. **92**(1): p. 2-4.
33. Fletcher, G.F., et al., *Statement on Exercise: Benefits and Recommendations for Physical Activity Programs for All Americans: A Statement for Health Professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association*. Circulation, 1996. **94**(4): p. 857-862.
34. Lee, D.C., et al., *Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(5): p. 472-81.
35. Thompson, P.D., et al., *Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology*. Circulation, 2007. **115**(17): p. 2358-68.
36. Nocon, M., et al., *Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(3): p. 239-46.

37. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis*. *Jama*, 2009. **301**(19): p. 2024-35.
38. Hull, S.S., Jr., et al., *Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia*. *Circulation*, 1994. **89**(2): p. 548-52.
39. Hambrecht, R., et al., *Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(2): p. 468-77.
40. Mittleman, M.A., et al., *Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(23): p. 1677-83.
41. Burke, A.P., et al., *Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease*. *Jama*, 1999. **281**(10): p. 921-6.
42. Peronnet, F., et al., *Plasma norepinephrine response to exercise before and after training in humans*. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1981. **51**(4): p. 812-5.
43. Albert, C.M., et al., *Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(19): p. 1355-61.
44. Maron, B.J., et al., *Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation*. *Circulation*, 2007. **115**(12): p. 1643-455.
45. Corrado, D., et al., *Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(5): p. 516-24.
46. Borjesson, M., et al., *Cardiovascular evaluation of middle-aged/ senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011. **18**(3): p. 446-58.
47. Siscovick, D.S., et al., *Sensitivity of exercise electrocardiography for acute cardiac events during moderate and strenuous physical activity. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*. *Arch Intern Med*, 1991. **151**(2): p. 325-30.
48. Baggish, A.L., et al., *Cardiovascular screening in college athletes with and without electrocardiography: A cross-sectional study*. *Ann Intern Med*, 2010. **152**(5): p. 269-75.
49. Ropers, D., et al., *Non-interventional cardiac diagnostics: computed tomography, magnetic resonance and real-time three-dimensional*

- echocardiography. Techniques and clinical applications.* Minerva Cardioangiol, 2004. **52**(5): p. 407-17.
50. Xu, Y., et al., *Comparison of dual-source CT coronary angiography and conventional coronary angiography for detecting coronary artery disease.* Int J Cardiovasc Imaging, 2010. **26 Suppl 1**: p. 75-81.
  51. Schroeder, S., et al., *Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology.* Eur Heart J, 2008. **29**(4): p. 531-56.
  52. den Dekker, M.A., et al., *Diagnostic performance of coronary CT angiography for stenosis detection according to calcium score: systematic review and meta-analysis.* Eur Radiol, 2012. **22**(12): p. 2688-98.
  53. Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review.* Am J Med, 2006. **119**(3): p. 203-16.
  54. Sillesen, H., et al., *Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study.* JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(7): p. 681-9.
  55. Cohen, G.I., et al., *Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography.* JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(11): p. 1160-7.
  56. Stein, J.H., et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine.* J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
  57. Mitchell, J.R. and C.J. Schwartz, *Relationship between arterial disease in different sites. A study of the aorta and coronary, carotid, and iliac arteries.* Br Med J, 1962. **1**(5288): p. 1293-301.
  58. Geroulakos, G., et al., *The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease.* Eur Heart J, 1994. **15**(6): p. 781-5.
  59. Inaba, Y., J.A. Chen, and S.R. Bergmann, *Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis.* Atherosclerosis, 2012. **220**(1): p. 128-33.
  60. Negi, S.I. and V. Nambi, *The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease.* Curr Atheroscler Rep, 2012. **14**(2): p. 115-23.
  61. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study.* Circulation, 2002. **105**(3): p. 310-5.

62. Assmann, G. and H. Schulte, *The Prospective Cardiovascular Munster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension*. Am J Cardiol, 1987. **59**(14): p. 9g-17g.
63. Karamanou, M., et al., *Blood pressure measurement: Lessons learned from our ancestors*. Curr Pharm Des, 2014.
64. Dickhuth, H.H., et al., *Herzgrößenbeurteilung - Röntgen versus zweidimensionale Echokardiographie*. Fortschr Röntgenstr, 1985. **142**(04): p. 399-405.
65. Scharhag, J., et al., *[Left ventricular mass in endurance-athletes with athlete's heart and untrained subjects--comparison between different echocardiographic methods and MRI]*. Z Kardiol, 2003. **92**(4): p. 309-18.
66. Roecker, K., et al., *Predicting competition performance in long-distance running by means of a treadmill test*. Med Sci Sports Exerc, 1998. **30**(10): p. 1552-7.
67. Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)*. Circulation, 2002. **106**(14): p. 1883-92.
68. Schramm, T. and H.-G. Predel, *Prävention von kardialen Ereignissen: Diagnostik bei Freizeit- und Leistungssportlern*. Dtsch Arztebl International, 2014. **111**(15): p. [20].
69. Achenbach, S., et al., *[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]*. Rofo, 2012. **184**(4): p. 345-68.
70. Achenbach, S., et al., *Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition*. Eur Heart J, 2010. **31**(3): p. 340-6.
71. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 827-32.
72. Rumberger, J.A. and L. Kaufman, *A rosetta stone for coronary calcium risk stratification: agatston, volume, and mass scores in 11,490 individuals*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(3): p. 743-8.
73. Rumberger, J.A., *Practical tips and tricks in cardiovascular computed tomography: non-contrast "heartscans"--beyond the calcium score*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2009. **3**(1): p. 52-6.
74. Raggi, P., et al., *Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography*. Circulation, 2000. **101**(8): p. 850-5.
75. Arad, Y., et al., *Prediction of coronary events with electron beam computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1253-60.
76. Raggi, P., B. Cooil, and T.Q. Callister, *Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events*. Am Heart J, 2001. **141**(3): p. 375-82.

77. Kuettner, A., et al., *Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(6): p. 1230-7.
78. Austen, W.G., et al., *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association*. Circulation, 1975. **51**(4 Suppl): p. 5-40.
79. Hamm, C.W. and A. Albrecht, *Diagnostische Herzkatheteruntersuchung*. 2008.
80. Serrat-Serrat, J., et al., *Marathon runners presented lower serum cholesteryl ester transfer activity than sedentary subjects*. Atherosclerosis, 1993. **101**(1): p. 43-9.
81. Williams, P.T. and P.D. Thompson, *Walking versus running for hypertension, cholesterol, and diabetes mellitus risk reduction*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(5): p. 1085-91.
82. Yu, S., et al., *What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly study*. Heart, 2003. **89**(5): p. 502-6.
83. Warburton, D.E., C.W. Nicol, and S.S. Bredin, *Health benefits of physical activity: the evidence*. Cmaj, 2006. **174**(6): p. 801-9.
84. Myers, J., et al., *Improved Reclassification of Mortality Risk by Assessment of Physical Activity in Patients Referred for Exercise Testing*. Am J Med, 2014.
85. Bauer, M., et al., *The effect of age and risk factors on coronary and carotid artery atherosclerotic burden in males-Results of the Heinz Nixdorf Recall Study*. Atherosclerosis, 2009. **205**(2): p. 595-602.
86. Hecht, H.S. and T. Bhatti, *How much calcium is too much calcium for coronary computerized tomographic angiography?* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2008. **2**(3): p. 183-7.
87. Artmann, A., et al., *[Image quality of CT angiography of coronary arteries depending on the degree of coronary calcification using a dual source CT scanner]*. Rofo, 2009. **181**(9): p. 863-9.
88. Ong, T.K., et al., *Accuracy of 64-row multidetector computed tomography in detecting coronary artery disease in 134 symptomatic patients: influence of calcification*. Am Heart J, 2006. **151**(6): p. 1323.e1-6.
89. Heuschmid, M., et al., *ECG-gated 16-MDCT of the coronary arteries: assessment of image quality and accuracy in detecting stenoses*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(5): p. 1413-9.
90. Libby, P., *Mechanisms of acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2013. **369**(9): p. 883-4.
91. Little, W.C., et al., *Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?* Circulation, 1988. **78**(5 Pt 1): p. 1157-66.
92. Hadamitzky, M., et al., *Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(5): p. 468-76.

93. Tota-Maharaj, R., et al., *Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the multi-ethnic study of atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population-based cohort*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(10): p. 1350-9.
94. Budoff, M.J., et al., *Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(18): p. 1860-70.
95. Schmermund, A. and R. Erbel, *Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium*. Circulation, 2001. **104**(14): p. 1682-7.
96. Hoff, J.A., et al., *Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults*. Am J Cardiol, 2001. **87**(12): p. 1335-9.
97. Wahl, S., et al., *Screening results for subclinical coronary artery calcification in asymptomatic individuals in relation to a detailed parental history of premature coronary heart disease*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(4): p. 301-10.
98. Shea, S., et al., *Family history as an independent risk factor for coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1984. **4**(4): p. 793-801.
99. Suh, B., et al., *Family history of coronary heart disease is more strongly associated with coronary than with carotid atherosclerosis in healthy asymptomatic adults*. Atherosclerosis, 2014. **233**(2): p. 584-9.
100. Mad, P., R. Felder-Puig, and G. Gartlehner, *[Randomised controlled trials]*. Wien Med Wochenschr, 2008. **158**(7-8): p. 234-9.
101. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011*. Cerebrovasc Dis, 2012. **34**(4): p. 290-6.
102. Davis, P.H., et al., *Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 838-42.
103. Oei, H.H., et al., *The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(11): p. 1745-51.
104. Taylor, B.A., et al., *Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e004498.
105. Zhang, Y., et al., *Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(7): p. 1341-5.
106. Borjesson, M., et al., *ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. **13**(2): p. 137-49.

107. Roberts, W.O., D.M. Roberts, and S. Lunos, *Marathon related cardiac arrest risk differences in men and women*. Br J Sports Med, 2013. **47**(3): p. 168-71.
108. Ketelsen, D., et al., *Estimation of radiation exposure of retrospective gated and prospective triggered 128-slice triple-rule-out CT angiography*. Acta Radiol, 2011. **52**(7): p. 762-6.

## 6.3 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Diagnostische Genauigkeit der Carotissonographie zur Prädiktion der koronaren Herzerkrankung (modifiziert nach Inaba et al. 2012[59]).....	14
<b>Abbildung 2:</b> Modifizierte Segmenteinteilung der Koronararterien nach AHA[79] .....	28
<b>Abbildung 3:</b> Vergleich PROCAM-Score mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung.....	34
<b>Abbildung 4:</b> Vergleich IMT rechts/links mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung.....	37
<b>Abbildung 5:</b> Korrelation IMT maximal und PROCAM-Score.....	38
<b>Abbildung 6:</b> Koronare Calciumbelastung der Marathonläufer .....	39
<b>Abbildung 7:</b> Korrelation zwischen Koronarkalkbelastung und Alter .....	41

## 6.4 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Probandencharakteristika der Marathonläufer .....	31
<b>Tabelle 2:</b> Laborparameter der Studienteilnehmer .....	32
<b>Tabelle 3:</b> Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Probanden .....	33
<b>Tabelle 4:</b> Ergebnisse der Echokardiographie .....	35
<b>Tabelle 5:</b> Verteilung des koronaren Alters nach Raggi.....	40
<b>Tabelle 6:</b> Anzahl der Probanden auf den Perzentilenkurven .....	41
<b>Tabelle 7:</b> Kenndaten des Calcium-Scorings.....	42
<b>Tabelle 8 :</b> Plaquedetektion in den Koronarsegmenten .....	44
<b>Tabelle 9:</b> Kenndaten DSCT Koronarangiographie .....	45
<b>Tabelle 10:</b> Zusammenhang zwischen Risikoparametern und koronarer Herzerkrankung.....	46
<b>Tabelle 11:</b> Zusammenhang zwischen Risikoparametern und Carotisarteriosklerose	47
<b>Tabelle 12:</b> Korrelation zwischen Risikofaktoren und koronarer Herzerkrankung .....	48
<b>Tabelle 13:</b> Korrelation zwischen Risikofaktoren und Carotisarteriosklerose .....	49
<b>Tabelle 14:</b> Vierfeldertafel .....	51

## 6.5 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption und Leitung der Studie wurde von Herrn Prof. Dr. C. Burgstahler durchgeführt. Er reichte die Studie bei der Ethikkommission und dem Bundesinstitut für Strahlenschutz ein und war für alle formellen Angelegenheiten verantwortlich. Bei der Rekrutierung und Gewinnung von Probanden für diese Studie konnte ich behilflich sein, um zeitnah ausreichend Probanden zu rekrutieren.

Die Durchführung der Untersuchungen wurde durch das Team der Sportmedizin Tübingen gewährleistet und wann immer es möglich war, nahm Herr Prof. Dr. C. Burgstahler die Probanden auf und erhob Anamnese und Großteile der sportmedizinischen Untersuchung. Einige Probanden begleitete ich bei ihren Untersuchungen, wobei die Befunde und Diagnostik von Fachärzten erhoben wurden.

Die radiologischen Untersuchungen mit Hilfe der kardialen Computertomographie wurden durch das Team der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Herrn Dr. I. Tsiflikas oblag die Organisation und Durchführung.

Mein Anteil lag vor allem in der Organisation, Koordination und Zusammentragung sowie kritischen Diskussion der Ergebnisse aus den verschiedenen Abteilungen. Außerdem sorgte ich für die Dokumentation, Auswertung der Ergebnisse und für die statistischen Berechnungen mit der Beratung von Dr. rer. nat. D. Axmann. Darüber hinaus erstellte und erhob ich telefonisch ein Follow-up für diese Studie, das aber aufgrund verschiedener Gruppen und der Nichtbeantwortung der Fragestellung in dieser Arbeit nicht angesprochen werden konnte.

Die Vorstellung der Ergebnisse der Studie im Rahmen eines Kurzvortrages auf dem 45. Deutschen Sportärztekongress 2014 erfolgte durch mich unter der Hilfe und Supervision von Herrn Prof. Dr. C. Burgstahler.

Die verwendeten Daten in der Arbeit wurden von der Sportmedizin Tübingen und der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen bereitgestellt.

Die Literaturrecherche und schriftliche Ausarbeitung der Dissertationsschrift erfolgte selbstständig und eigenverantwortlich ausschließlich mit den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln. Die Betreuung der Doktorarbeit oblag Herrn Prof. Dr. C. Burgstahler.

## **7. Danksagung**

Meinen herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. Burgstahler für die Überlassung des Themas übermitteln. Die nette und immer freundliche Betreuung, sowie die Möglichkeiten der strukturierten Unterstützung und Hilfestellungen haben mir sehr geholfen und ich bedanke mich für die Möglichkeit und Übertragung der Vorstellung der Ergebnisse dieser Studie auf dem 45. Deutschen Sportärztekongress 2014.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Nieß für die freundschaftliche Delegation und Hilfestellung und dem kompletten Team der Sportmedizin Tübingen für deren Unterstützung.

Besonderer Dank gebührt der Abteilung der diagnostischen und Interventionellen Radiologie Tübingen für die gute Zusammenarbeit und Oberarzt Herrn Dr. med. I. Tsiflikas für dessen Hilfen bei Organisation und technisch-radiologischen Fragen.

Herrn Dr. rer. nat. D. Axmann möchte ich für die Unterstützung bei der statischen Auswertung und Beratung danken.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

<b>Name</b>	Hans Lorenz Cipowicz
<b>Geburtsdatum/ -ort</b>	25.09.1989 in Erfurt
<b>Staatsangehörigkeit</b>	deutsch
<b>Familienstand</b>	verheiratet

### Schulbildung

<b>1996-2000</b>	Park-Grundschule Ehringsdorf in Weimar
<b>2000-2005</b>	Schillergymnasium in Weimar
<b>2005-2006</b>	Sportschule Pierre-de-Coubertin-Gymnasium in Erfurt
<b>2006-2009</b>	Sportschule Coubertin-Gymnasium in Berlin

### Universitätsausbildung

<b>2009-2010</b>	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm, Deutschland
<b>2010-2017</b>	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutschland
<b>28.08.2012</b>	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Tübingen
<b>14.04.2016</b>	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung - schriftlicher Teil
<b>09.05.2017</b>	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung – mündlicher Teil