

Aus dem Institut für Sport- und Präventivmedizin
Bereich Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg / Saar

**Untersuchung zur kardialen Belastung im Altherren-Fußball und
klinischen Bedeutung belastungsinduzierter Anstiege der
kardialen Laborparameter Troponin und B-Typ Natriuretisches
Peptid**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2019

Vorgelegt von
Tilman Benjamin Vicente Schilling
Geboren am 03.06.1991 in Würzburg

Tag der Promotion: 20.07.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Scharhag

Prof. Dr. med. Michael Böhm

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	I
II Abkürzungsverzeichnis	III
III Abbildungsverzeichnis	VI
IV Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Zusammenfassung.....	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Summary.....	4
2 Einleitung.....	6
2.1 Kardiale Belastung im Sport.....	7
2.2 Kardiale Belastung im Fußball	17
2.3 Aktuelle Studienlage im Altherren-Fußball	19
2.4 Forschungsdefizit im Altherren-Fußball	19
2.5 Ziele der Studie.....	21
3 Material und Methodik.....	22
3.1 Studiendesign.....	22
3.2 Untersuchungskollektiv und Ethik.....	23
3.3 Untersuchungsablauf.....	23
3.4 Labor- und Messmethoden	29
3.5 Statistik.....	36
4 Ergebnisse	37
4.1 Untersuchungskollektiv.....	37
4.2 Ergebnisse der EKG-Westen	44
4.3 Ergebnisse der laborchemischen Parameter	45
4.4 Zusammenhänge der laborchemischen Parameter.....	58
5 Diskussion.....	63
5.1 Bedeutung von Troponin-Anstiegen nach Belastung	64
5.2 Bedeutung von BNP-Anstiegen nach Belastung	67

5.3 Vorsorgeuntersuchungen im Sport	69
5.4 Bedeutung der Studienergebnisse für sportliche Betätigung im Alter.....	75
5.5 Schlussfolgerung und Ausblick	77
5.6 Methodenkritik.....	80
5.7 Förderung	80
6 Literaturverzeichnis.....	81
7 Danksagung.....	104
8 Lebenslauf.....	105
9 Anhang.....	106

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Einheit	Bedeutung
ACCF	-	American College of Cardiology Foundation
ACE-Hemmer	-	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
AHA	-	American Heart Association
AH-Fußball	-	Altherren-Fußball
AL	-	Autoloader
AMI	-	Akuter Myokardinfarkt
ANP	pg/ml	Atriales Natriuretisches Peptid
ARVC	-	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ASS	-	Acetylsalicylsäure
AT1-Rezeptor-Antagonist	-	Angiotensin-Rezeptor Antagonist
AV-Block	-	Atrioventrikulärer Block
BMI	kg/m ²	Body Mass Index
BNP	pg/ml	Brain natriuretic peptide / B-Typ Natriuretisches Peptid
bspw.	-	beispielsweise
bzw.	-	beziehungsweise
CI	-	Confidence Interval / Konfidenzintervall
cGMP	-	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CK	U/I	Kreatinkinase
cm	-	Zentimeter
cTn	µg/l, ng/ml, ng/l	Kardiales Troponin
cTnC	µg/l, ng/ml, ng/l	Kardiales Troponin C
cTnI	µg/l, ng/ml, ng/l	Kardiales Troponin I
cTnT	µg/l, ng/ml, ng/l	Kardiales Troponin T
DFB	-	Deutscher Fußball-Bund
DGSP	-	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
dl	-	Deziliter
EDTA	-	Ethylendiamintetraacetat
EKG	-	Elektrokardiogramm
ESC	-	European Society of Cardiology
FIFA	-	Fédération Internationale de Football Association

GLDH	-	Glutamatdehydrogenase
G6PDH	-	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
h	-	Stunde
Hb	g/dl	Hämoglobin
HDL	mg/dl	High Density Lipoprotein
HK	-	Hexokinase
Hkt	%	Hämatokrit
HOCM	-	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
hs-Assay	-	High-Sensitivity Assay / Hochsensitiver Assay
IOC	-	International Olympic Committee
kg	-	Kilogramm
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
Klin. Sens.	-	Klinische Sensitivität
Klin. Spez.	-	Klinische Spezifität
KOF	m ²	Körperoberfläche
l	-	Liter
LDL	mg/dl	Low Density Lipoprotein
LoB	ng/ml	Limit of Blank / Leerwertgrenze
LoD	ng/ml	Limit of Detection / Nachweißgrenze
LoQ	ng/ml	Limit of Quantification / Quantifizierungsgrenze
Max.	-	Maximum
max.	-	maximal
Min.	-	Minimum
min.	-	Minute(n)
mind.	-	mindestens
ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäure
ms	-	Millisekunde
MW	-	Mittelwert
µg	-	Mikrogramm
µl	-	Mikroliter
n	-	Anzahl der Probanden
ng	-	Nanogramm
NPV	-	Negative Predictive Value / Negativer Vorhersagewert
NSTEMI	-	Non-ST-segment myocardial infarction / Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	pg/ml	N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide / N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid
PCI	-	Percutaneous Coronary Intervention / Perkutane koronare Intervention

PFO	-	Persistierendes Foramen ovale
pg	-	Pikogramm
PHT	-	Plötzlicher Herztod
PPV	-	Positive Predictive Value / Positiver Vorhersagewert
PTCA	-	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PY	-	Pack Years
RR	mmHg	Riva-Rocci
SD	-	Standardabweichung
SrSD	-	Sports-related sudden death
STEMI	-	ST-segment elevation myocardial infarction / ST-Hebungs-Myokardinfarkt
sog.	-	sogenannt
sTn	µg/l	Skelettales Troponin
Tn	µg/l	Troponin
TnC	µg/l	Troponin C
TnI	µg/l	Troponin I
TnT	µg/l	Troponin T
u.a.	-	unter anderem
UEFA	-	Union of European Football Associations
U/L	-	Unit / Liter
URL	-	Upper Reference Limit
USA	-	United States of America
VB	-	Vertrauensbereich
VES	-	Ventrikuläre Extrasystole
VK	-	Variationskoeffizient
WHF	-	World Heart Federation
WHO	-	World Health Organization
WPW-Syndrom	-	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
z.B.	-	zum Beispiel
Z.n.	-	Zustand nach
°C	-	Grad Celsius
<	-	kleiner als
≤	-	kleiner als oder gleich
>	-	größer als
≥	-	größer als oder gleich
%	-	Prozent

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: proBNP-Proteolyse.....	14
Abbildung 2: Altersverteilung des plötzlichen Herztodes.....	16
Abbildung 3: Häufigkeit des plötzlichen Herztodes aufgliedert nach Sportart.....	18
Abbildung 4: Studienaufbau	22
Abbildung 5: Gesundheitsfragebogen	25
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufes	28
Abbildung 7: Verteilung des Body Mass Index	40
Abbildung 8: Box-Whisker-Plot der Troponin I-Konzentration vor Spielbeginn und nach Spielschluss	47
Abbildung 9: Alle Einzelverläufe der Troponin I-Konzentration	47
Abbildung 10: Einzelverläufe der höchsten Troponin I-Anstiege	48
Abbildung 11: Box-Whisker-Plot der BNP-Konzentration vor Spielbeginn und nach Spielschluss	50
Abbildung 12: Alle Einzelverläufe der BNP-Konzentration	50
Abbildung 13: Einzelverläufe der höchsten BNP-Anstiege	51
Abbildung 14: Bläschenbildung in Kardiomyozyten	66

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messmethoden Laborparameter 1	29
Tabelle 2: Messmethoden Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin.....	30
Tabelle 3: Messmethode Troponin.....	30
Tabelle 4: Daten des Access AccuTnI+3-Assays.....	31
Tabelle 5: Diagnostische Sensitivität und Spezifität des Access AccuTnI+3-Assays ...	32
Tabelle 6: PPV und NPV des Access AccuTnI+3-Assays	32
Tabelle 7: Messmethode BNP.....	33
Tabelle 8: Daten des Triage® BNP-Tests.....	34
Tabelle 9: Klinische Sensitivität und Spezifität des Triage® BNP-Tests	35
Tabelle 10: Anthropometrische Daten der Teilnehmer	37
Tabelle 11: Anzahl der berichteten kardiovaskulären Risikofaktoren	38
Tabelle 12: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren	39
Tabelle 13: Verteilung kardialer Vorerkrankungen.....	41
Tabelle 14: Verteilung weiterer relevanter Vorerkrankungen	42
Tabelle 15: Anzahl eingenommener blutdrucksenkender Medikamente.....	42
Tabelle 16: Verteilung eingenommener blutdrucksenkender Medikamente	43
Tabelle 17: Verteilung weiterer relevanter eingenommener Medikamente.....	43
Tabelle 18: Ergebnisse Laborparameter 1	45
Tabelle 19: Ergebnisse Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin	46
Tabelle 20: Ergebnisse Troponin I	48
Tabelle 21: Ergebnisse BNP	51
Tabelle 22: Einzelheiten der Probanden mit Erhöhung der Troponin I- oder BNP- Konzentration.....	53
Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten von Troponin I und weiteren Laborparametern.	58
Tabelle 24: Korrelationskoeffizienten von Troponin I und weiteren Variablen.....	59
Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten von BNP und weiteren Laborparametern.....	60
Tabelle 26: Korrelationskoeffizienten von BNP und weiteren Variablen.....	61
Tabelle 27: Korrelationskoeffizient von Kreatinin und Harnstoff	62
Tabelle 28: Untersuchungsempfehlungen der DGSP	71
Tabelle 29: Seattle Kriterien: Normale EKG-Veränderungen	73
Tabelle 30: Seattle-Kriterien: Abnorme EKG-Veränderungen.....	73

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Trotz der heutigen Kenntnis über den Nutzen regelmäßiger körperlicher Aktivität für die Aufrechterhaltung der Gesundheit kommt es immer wieder zu wissenschaftlichen und öffentlichen Diskussionen über mögliche kardiale Gefährdungen durch Sport. Insbesondere plötzliche Todesfälle vermeintlich gesunder Sportler geraten häufig in den Fokus der Medien und Öffentlichkeit. Zudem besteht auch in der Wissenschaft Uneinigkeit zu möglichen Schäden durch Sport, da mehrfach nachgewiesen werden konnte, dass intensive oder erschöpfende körperliche Belastungen zu einem Anstieg der kardialen Marker Troponin und B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP) führen können, die als laborchemische Goldstandards in der akuten Herzinfarkt-Diagnostik (Troponin) bzw. Herzinsuffizienz-Diagnostik (BNP) eingesetzt werden.

Anfang 2012 wurde in Deutschland ein bundesweites Register zur Erhebung plötzlicher kardialer Todesfälle (SCD-Deutschland) eingeführt, dem Fälle eines Sport-assoziierten plötzlichen Herztodes gemeldet werden können. In diesem Register wurden von 2012 bis 2014 insgesamt 144 plötzliche kardiale Todesfälle in Zusammenhang mit verschiedenen Sportarten verzeichnet. Den größten Anteil dieser Sport-assoziierten plötzlichen kardialen Todesfälle stellt der Fußball. Zudem ereignete sich ein Großteil dieser Fälle bei Spielern, die älter als 40 Jahre alt waren. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass in über 90 % der Sport-assoziierten Todesfälle keine professionellen Athleten, sondern Freizeitsportler betroffen waren.

Dem Altherren-Fußball kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu. Durch eine hohe Anzahl an Teilnehmern in Deutschland, die ein erhöhtes Alter sowie eine vermehrte Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren präsentieren, könnte die Kombination mit einer körperlichen Anstrengung ein größeres Risiko für einen Sport-assoziierten plötzlichen Herztod bedeuten. Allerdings wurden in der Vergangenheit noch keine Studien durchgeführt, welche die kardiale Belastung der Spieler während eines Altherren-Fußballspieles durch Bestimmung kardialer Marker erfasst haben, um das kardiovaskuläre Risiko im Altherren-Fußball näher zu untersuchen.

Ziel dieser Studie war es deshalb zu untersuchen, welches Ausmaß die kardiale Belastung von Fußballspielern im Altherren-Bereich während eines Fußballspieles annimmt. Dazu wurden im Jahr 2015 insgesamt 112 Altherren-Fußballspieler des saarländischen Fußballbundes in 6 verschiedenen Spielen untersucht. Die erfolgte Belastung bestand aus zwei 30-minütigen Halbzeiten, die von einer 15-minütigen Pause unterbrochen waren. Pro Mannschaft standen 11 Spieler auf dem Spielfeld, die jederzeit ohne Wechsellimit ausgetauscht werden konnten.

Die kardialen Marker Troponin I und BNP wurden sowohl vor Spielbeginn, als auch innerhalb von 30 Minuten nach Belastungsende bestimmt. Zur Untersuchung des Herzrhythmus und zur Aufzeichnung von Herzrhythmusstörungen, signifikanten Endstreckenveränderungen sowie weiterer Parameter, wurde jeder Spieler mit einer unter dem Trikot tragbaren EKG-Weste der Firma SenseCore ausgestattet. Zur Erhebung einer umfassenden Anamnese, wurde vor dem Spiel von jedem Teilnehmer ein Gesundheitsfragebogen unter ärztlicher Aufsicht und gegebenenfalls Rücksprache ausgefüllt und nachfolgend mit allen Probanden telefonisch ein ausführliches Anamnesegespräch durchgeführt.

Die Troponin I-Konzentration zeigte nach Spielschluss einen höchst signifikanten Anstieg ($p = 0,001$). Insgesamt kam es bei 33 der 112 untersuchten Altherren-Fußballern zu einem Überschreiten des Cut-Off-Wertes von 5 ng/l. Bei insgesamt 30 % der Spieler kam es somit nach Spielschluss zu einem Überschreiten der Troponin I-Konzentration über den von Chapman et al. sowie Shah et al. empfohlenen Grenzwert von 5 ng/l, in Folge dessen Patienten aus einer Notaufnahme nicht entlassen werden sollten, da Nachkontrollen des Troponin-Wertes zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts empfohlen werden.

Auch die BNP-Konzentration der Teilnehmer stieg im Median von 27 pg/ml (21 / 41) auf 36 pg/ml (26 / 46) nach erfolgter Belastung höchst signifikant an ($p < 0,001$). Bei insgesamt 5 % der Teilnehmer konnte darüber hinaus nach dem Spiel eine BNP-Konzentration über dem Cut-Off-Wert einer Herzinsuffizienz von 100 pg/ml beobachtet werden. Ein Zusammenhang zwischen den Anstiegen von Troponin I und BNP nach Belastung zeigte sich in dieser Untersuchung nicht ($p = 0,967$).

Schlussfolgernd ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse festzustellen, dass Fußballspiele im Altherren-Bereich bei 30 % der Spieler zu signifikanten Erhöhungen von Troponin I und bei 5 % der Spieler zu BNP-Anstiegen führen können und somit eine

hohe kardiale Belastung bedeuten. Diese Anstiege sind marginal, jedoch liegen sie über den von Chapman et al. und Shah et al. berichteten Grenzwerten, die eine weitere Abklärung in Notaufnahmen bedingen würden. Die vorliegende Studie unterstreicht deshalb, dass regelmäßige sportkardiologische Vorsorgeuntersuchungen im AH-Fußball unter Berücksichtigung der in dieser Untersuchung vorliegenden kardialen Risikofaktoren in Kombination mit der gegebenen kardialen Belastung zu empfehlen sind.

1.2 Summary

Despite today's knowledge concerning the benefits of regular physical activity for the maintenance of health, scientific and public discussions about possible cardiac risks due to sports are still taking place. Sudden deaths of supposedly healthy athletes in particular come into the focus of the media and the public with regularity. In addition, there is disagreement in science about possible damage caused by sports, since it has been proven that intensive or exhaustive physical exercise can lead to an increase of the cardiac markers troponin and B-type natriuretic peptide (BNP), which are used as gold standard in laboratory diagnosis of acute coronary syndrome (troponin) or diagnosis of heart failure (BNP).

In 2012, a nationwide register for sudden cardiac deaths (SCD-Germany) was introduced in Germany, to which cases of exercise associated sudden cardiac deaths can be reported. By 2014, a total of 144 sudden cardiac deaths related to various sports were recorded in this register. The largest proportion of these exercise associated sudden cardiac deaths is represented by football. In addition, a large proportion of these cases occurred among players over 40 years of age. It was also shown that in over 90 % of exercise associated deaths, not professional but recreational athletes were affected.

Veteran football therefore is of particular significance. Due to a high number of participants in Germany who present an increased age and an elevated quantity of cardiovascular risk factors, the combination with physical exertion could result in a greater risk of sudden cardiac death associated with sports. However, no studies have been carried out in the past to examine the cardiac load of players during a veteran football match by determining cardiac markers in order to assess the cardiovascular risk in veteran football.

The aim of this study was therefore to investigate the extent to which the cardiac load of veteran football players amounts during a football match. In 2015, a total of 112 veteran football players of the Saarland Football Association were examined in 6 different matches. Each match consisted of two 30-minute half-times, interrupted by a 15-minute break. There were 11 players per team on the field, who could be replaced at any time without a change limit.

The cardiac markers troponin I and BNP were determined both before the game and within 30 minutes after. For examination of the heart rhythm and recording of cardiac

arrhythmias, significant terminal ST-segment deviations as well as other parameters, each player was equipped with an ECG-vest of the company SenseCore, which can be worn under the jersey. In order to establish a comprehensive anamnesis, each participant completed a health questionnaire before the game and subsequently a detailed anamnesis interview with all veteran football players was conducted.

The troponin I concentration showed a highly significant increase after the end of the game ($p = 0.001$). In total, 33 of the 112 veteran footballer players examined exceeded the 5 ng/l cut-off value. Thus, for 30 % of the players the troponin I concentration exceeded the threshold of 5 ng/l recommended by Chapman et al. and Shah et al. at the end of the game, as a result of which patients should not be discharged from an emergency room, as follow-up checks of the troponin value are recommended to rule out acute myocardial infarction.

The median BNP concentration of the participants also increased significantly from 27 pg/ml (21 / 41) to 36 pg/ml (26 / 46) after exercise ($p < 0.001$). In a total of 5 % of the participants, a BNP concentration above the cut-off value of 100 pg/ml used in heart failure diagnostics could also be observed after the game. A correlation between the increase of troponin I and BNP after exercise was not found in this study ($p = 0.967$).

On the basis of the obtained results, it can be concluded that football matches in veteran football can lead to significant increases in troponin I for 30 % of the players and to increases in BNP for 5 % of the players and thus to a high cardiac load. These increases are marginal, but they exceed the limits reported by Chapman et al. and Shah et al., which would require further clarification in emergency rooms. Taking into account the cardiac risk factors present in this study in combination with the given cardiac load, this study underlines the importance of regular preventive medical check-ups in veteran football.

2 Einleitung

Die Bedeutung sportlicher Aktivität für die Gesundheit des Körpers wurde schon im antiken Griechenland erahnt. Der griechische Arzt Herodicus von Selymbria, einer der Lehrmeister des Hippokrates von Kos, verordnete bereits in dieser Zeit kontinuierliche körperliche Aktivität und regelmäßiges Training als Therapie und Prävention von Krankheiten. Er stellte damals die These auf, dass die Kombination aus strikter Ernährung und Sport der ideale Weg sei, Gesundheit zu bewahren und zu erlangen. (GEORGOULIS et al., 2007).

Auch in der heutigen Zeit ist die Wirkung sportlicher Betätigung auf die Gesundheit noch immer konstant Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen (BRUKNER, BROWN, 2005; CHANDRASHEKHAR, ANAND, 1991; HASKELL et al., 2007; O'DONOVAN et al., 2010; SCHARHAG et al., 2013; SHIROMA, LEE, 2010). Die positive und präventive Wirkung von Sport und körperlicher Aktivität auf den gesundheitlichen Zustand ist inzwischen durch eine Vielzahl an Studien belegt (GOENKA, LEE, 2017; LEAR et al., 2017; LEE et al., 2010; LOLLGEN, LOLLGEN, 2012).

Ungeachtet dessen kommt es auch heutzutage immer wieder zu Diskussionen um Sport und dessen potenziell schädigende Wirkung für die Gesundheit. Insbesondere Schäden und Gefahren für das Herz-Kreislaufsystem durch sportliche Betätigung sowie dessen ideales Ausmaß sind regelmäßig Thema öffentlicher und wissenschaftlicher Debatten (MARON, 2000; MERGHANI et al., 2016; MONS et al., 2014; SCHNOHR et al., 2015; SHARMA et al., 2015; WILLIAMS, THOMPSON, 2014). Vor allem plötzliche Todesfälle vermeintlich gesunder Sportler während oder nach sportlicher Betätigung sind besonders tragisch. Sind prominente Sportler betroffen, führt dies stets zu einem enormen Medienecho. Als Folge kommt es zu einer großen Verunsicherung im Amateur- und Profisport, in welchem Maße Sport schaden kann (LEISCHIK et al., 2014; SUNDE, 2013).

2.1 Kardiale Belastung im Sport

Die Belastung für das Herz-Kreislaufsystem durch Sport und daraus eventuell resultierende kardiale Schäden sind deshalb seit langer Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Entdeckung der kardialen Marker Troponin und B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP) konnten wesentlich zu einer besseren Einschätzung beitragen. Kleinste Schädigungen des Myokards und eine eventuelle Überlastung des Herzens können mittlerweile mit Hilfe dieser Laborparameter, die als laborchemische Goldstandards in der akuten Herzinfarkt-Diagnostik bzw. der chronischen Herzinsuffizienz-Diagnostik gelten, gemessen werden (GAGGIN, JANUZZI, 2013) (THYGESEN et al., 2012c).

2.1.1 Troponin: Aufbau und Funktion

Troponine stellen einen Teil des kontraktiven Apparates der Herzmuskulatur (cTn) und der skelettalen Muskulatur (sTn) dar. Zusammen mit Aktin, Tropomyosin und Nebulin bildet Troponin das dünne Myofilament. Dieses ist mit dem dicken Myofilament in Sarkomere angeordnet, welche auf die Kontraktion des Muskels spezialisiert sind (CLARK et al., 2002; SQUIRE, 1997).

Troponin bildet mit Tropomyosin einen Komplex, welcher für die Regulierung der Muskelkontraktion zuständig ist. Im Ruhezustand blockiert dieser Komplex die ATPase-Aktivität des Myosin-Aktin-Komplexes und verhindert somit eine Kontraktion. Kommt es infolge einer Zellmembran-Depolarisation zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumionen-Konzentration, verändert der Troponin-Tropomyosin-Komplex seine Struktur und ermöglicht dadurch die Interaktion von Myosin mit Aktin und in Folge dessen die Kontraktion des Muskels (KATRUKHA, 2013; LEHMAN, 2016; LI, HWANG, 2015; POOLE et al., 2006).

Um diese regulierende Wirkung ausüben zu können, ist Troponin in drei Untereinheiten mit verschiedenen Funktionen unterteilt: Troponin C, T und I. Troponin C (TnC) ist zuständig für die Bindung von Kalziumionen. Troponin I (TnI) verhindert eine Kontraktion, solange intrazellulär keine ausreichende Konzentration von Kalziumionen vorhanden ist. Troponin T (TnT) ist für die Verbindung von Troponin mit Tropomyosin und dem dünnen Filament zuständig (GORDON et al., 2000; PARMACEK, SOLARO, 2004; TOBACMAN, 1996). Der Großteil des kardialen Troponins ist durch Tropomyosin

an das Aktinfilament gebunden. Mit 6-8 % des Troponin T und 3-8 % des Troponin I liegt demnach ein relativ geringer Teil frei gelöst im Zytosol der Kardiomyozyten vor (BLEIER et al., 1998; COLLINSON et al., 2001; WU et al., 1998). Bestimmte Isoformen der Troponin-Untereinheiten Troponin T (cTnT) und Troponin I (cTnI) sind ausschließlich im Herzmuskel vorhanden und somit kardiospezifisch. Aus diesem Grund eignen sie sich hervorragend für die Herzinfarkt Diagnostik (KATRUKHA, 2013).

Im Rahmen einer kardialen Ischämie kann eine irreversible Schädigung der Kardiomyozyten auftreten. Es kommt in Folge dessen zunächst zu einer plötzlichen Freisetzung des geringeren, im Zytosol frei gelösten, Anteils von Troponin. Im Anschluss wird das myofibrillär gebundene Troponin durch die Zell-Lyse kontinuierlich freigesetzt (CHRIST et al., 2011; THYGESEN et al., 2010). Das freigesetzte Troponin ist ab 2 bis 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik messbar, erreicht nach 12 bis 24 Stunden das Maximum und kann anschließend für 10 bis 14 Tage nachgewiesen werden (CHACKO et al., 2018; CHRIST et al., 2011; YAP et al., 2012). Das Maximum und die Dauer der Troponin-Freisetzung korreliert dabei direkt mit dem Ausmaß des betroffenen Myokard-Areals (COLLINSON et al., 2001).

2.1.2 Bedeutung von Troponin in der Herzinfarkt-Diagnostik

Eine Arbeitsgemeinschaft bestehend aus der European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF) legte 2012 eine überarbeitete allgemeine Definition des Myokardinfarktes vor. Gemäß dieser Definition kann von einem akuten Myokardinfarkt dann gesprochen werden, wenn der objektive Nachweis einer myokardialen Nekrose im Zusammenhang mit klinischen, zu einer myokardialen Ischämie passenden, Beschwerden gegeben ist. In diesem Kontext muss ein Anstieg und/oder Abfall eines kardialen Biomarkers, vorzugsweise von kardialem Troponin, beobachtet werden. Mindestens einer der gemessenen Werte muss über dem oberen Referenzgrenzwert (99. Perzentil) liegen. Zusätzlich muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- a. Symptome einer myokardialen Ischämie
- b. (Mutmaßlich) neu aufgetretene Veränderungen der ST-Stecke, der T-Welle oder neu aufgetretener Linksschenkelblock im EKG
- c. Entwicklung pathologischer Q-Zacken im EKG

- d. Durch Bildgebung erbrachter Nachweis eines neu aufgetretenen Verlusts von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen
- e. Feststellung eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie (THYGESEN et al., 2012a; VAFAIE, 2016)

Um Troponin zu bestimmen, können unterschiedliche Troponin-Assays verwendet werden. Hierbei wird zwischen den älteren, konventionellen Assays und den neueren, hochsensitiven Assays (Synonyme sind sensitiv und ultrasensitiv) unterschieden.

2.1.3 Konventionelle Troponin-Assays

Die ersten cTnI Assays wurden bereits 1987 von Cummins et al. beschrieben und waren ab 1996 auf dem freien Markt verfügbar (APPLE, COLLINSON, 2012; CUMMINS et al., 1987a). Aus der aktuellen Definition des myokardialen Infarktes ist bereits zu entnehmen, dass Troponine (cTnI oder cTnT) aufgrund ihrer Kardiospezifität und hohen Sensitivität heutzutage als wichtigste Biomarker in der Herzinfarkt-Diagnostik gelten (THYGESEN et al., 2012a). Kann bei Patienten ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ausgeschlossen werden, spielen sie eine wichtige Rolle für die Diagnose eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI) im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms. Des Weiteren werden sie verwendet, um zwischen einem NSTEMI und einer instabilen Angina pectoris unterscheiden zu können (HAMM et al., 2011).

An diesem Punkt scheint jedoch auch das Problem der konventionellen Troponin-Assays zu liegen. Es konnte nachgewiesen werden, dass NSTEMI Patienten nur minimal erhöhte Troponin-Werte aufweisen können, die mit einer ungünstigeren Prognose einhergehen, aber von konventionellen Assays nicht erfasst werden können. Das bedeutet folglich, dass bei Verwendung der konventionellen Assays Patienten mit einem NSTEMI übersehen werden können. Im Vergleich dazu, ist eine neuere Form von hochsensitiven Assays in der Lage, diese nur leicht erhöhten Werte zu erfassen (COLLINSON et al., 2013; REITER et al., 2011; WEBER et al., 2011).

2.1.4 Hochsensitive Troponin-Assays

Innerhalb der letzten Jahre wurde eine neue Generation von hochsensitiven Assays (hs-Assays) für kardiale Troponine entwickelt, die eine deutliche Verbesserung der Messung von Troponin T und I aufweisen. Im Vergleich zu den konventionellen Assays, ermöglichen hochsensitive Assays die Messung von 10 bis 100-fach niedrigeren

Troponin-Werten (NDREPEPA et al., 2011; WEBER et al., 2011). Sie ermöglichen deshalb eine bessere Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom sowie eine frühere Erkennung von Patienten mit vorliegendem akuten Myokardinfarkt (KAVSAK et al., 2009; KELLER et al., 2009; REICHLIN et al., 2009).

Um als hochsensitiv klassifiziert werden zu können, muss ein Assay bestimmte Charakteristika aufweisen. Zur Ermittlung eines Grenzwertes zur Differenzierung zwischen gesunden und kranken Personen wird bei einem Variationskoeffizienten von weniger als 10 % als Anhaltspunkt das 99. Perzentil einer gesunden Referenzgruppe empfohlen. Zudem sollten Werte, die oberhalb der Detektionsgrenze aber unterhalb des 99. Perzentils liegen, bei mindestens 50 %, idealerweise aber bei mehr als 95 %, der gesunden Probanden vom jeweiligen Assay gemessen werden können (APPLE, COLLINSON, 2012).

Da bisher kein einheitliches Verfahren zur Erstellung des 99. Perzentils erstellt wurde, ist die Definition des Referenzbereiches allerdings noch umstritten. Es wurde deshalb bisher empfohlen, den oberen Referenzwert für jeden Assay individuell zu bestimmen. Des Weiteren ist die Definition einer gesunden Referenzpopulation aufgrund fehlender internationaler Standards ebenfalls Gegenstand anhaltender Diskussionen (APPLE, COLLINSON, 2012; APPLE et al., 2015). Die hohe Bedeutung der Erstellung dieser Standards zeigten Collinson et al. mit einer Studie auf, die belegte, dass die Auswahlstrategie der Personen für die gesunde Referenzpopulation die Höhe des 99. Perzentils signifikant verändern kann (COLLINSON et al., 2012).

Es wurde deshalb in verschiedenen Studien nach alternativen Troponin-Grenzwerten gesucht, um Empfehlungen zur Vorgehensweise im klinischen Alltag, wie bspw. in einer Notaufnahme, zur Diagnose bzw. zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes zu erarbeiten. Shah et al. konnten hierbei in einer Untersuchung von 4870 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt aufzeigen, dass Patienten, die unter einem Troponin I-Grenzwert von 5 ng/l lagen, einen negativen Vorhersagewert von 99,6 % für einen akuten Myokardinfarkt bei Vorstellung und ein niedriges Risiko für einen akuten Myokardinfarkt oder kardialen Tod innerhalb eines Jahres aufwiesen (SHAH et al., 2015). Eine weitere Senkung des Grenzwertes unterhalb von 5 ng/l war hierbei nicht mit einer Verbesserung des negativen Vorhersagewertes verbunden, während eine Erhöhung des Grenzwertes auf 6 ng/l zwar bei zusätzlich 6 % der Patienten zu einer Entlassung aus der Notaufnahme führen, gleichzeitig jedoch mit einem vermehrten Auftreten

unerwünschter Ereignisse bei diesen Patienten einhergehen würde (SHAH et al., 2015). Auch Chapman et al. konnten in einer Meta-Analyse von 22457 Patienten aufzeigen, dass ein Troponin I-Grenzwert von 5 ng/l einen negativen Vorhersagewert von 99,7 % und eine Sensitivität von 99,0 % für einen akuten Myokardinfarkt oder kardialen Tod innerhalb von 30 Tagen ergab (CHAPMAN et al., 2017).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung des sog. High-STEAKS-Vorgehens (High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients With Acute Coronary Syndrome) mit Verwendung eines Troponin I-Grenzwertes von 5 ng/l bei Vorstellung, einer Änderung von weniger als 3 ng/l oder einer Unterschreitung der 99. Perzentile nach 3 Stunden bei gleichzeitigem Fehlen von Ischämie-Zeichen im EKG ein akuter Myokardinfarkt bei Vorstellung der Patienten 5 Mal seltener übersehen wurde, als bei ausschließlicher Verwendung des 99. Perzentils (CHAPMAN et al., 2017). Auch im Vergleich zu weiteren Ansätzen wie dem 3 Stunden-Vorgehen der ESC stellt diese Alternative die effektivere Vorgehensweise dar (CHAPMAN et al., 2018).

Ein weiterer Gegenstand anhaltender Diskussion im Bereich der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes ist die Definition des Delta Troponin (HAMM et al., 2011). Dieses stellt die Veränderung des Troponin-Wertes zwischen zwei nacheinander erfolgten Messungen dar (PRETORIUS et al., 2014). Auch hier sind noch Unklarheiten bezüglich der Handhabung vorhanden. Zunächst gibt es aktuell keine einheitliche Festlegung eines Referenzbereiches für Delta-Troponin, da Delta-Troponin abhängig vom jeweiligen Assay ist. Zudem stellt das Delta in konventionellen Assays eine prozentuale Veränderung dar, während es in hs-Assays eine Veränderung der absoluten Konzentration wiedergibt (APPLE et al., 2012; MUELLER et al., 2016). Weitere Kriterien, die einer allgemeinen Regelung unterliegen sollten, ist das Zeitintervall zwischen der Abnahme zweier Blutproben sowie die Tatsache, ob der zuerst gemessene Wert ober- oder unterhalb des 99. Perzentils liegt. Thygesen et al. schlagen ein Delta von mindestens 20 % vor, wenn der initiale Wert erhöht ($> 99.$ Perzentils) ist. Bei normwertigen Werten unterhalb des 99. Perzentils sollte ein Delta von mehr als 50 % gewählt werden (APPLE et al., 2017; THYGESSEN et al., 2012b).

2.1.5 Aktuelle Studienlage zu Troponin-Anstiegen nach sportlicher Belastung

Seitdem sich Cummins et al. in einer ersten Studie mit der Messung von Troponin nach Ausdauersport im Jahr 1987 befassten, folgten viele weitere zu diesem Thema

(CUMMINS et al., 1987b). Belastungsinduzierte Troponin-Erhöhungen konnten in den letzten Jahren mehrfach für verschiedene Sportarten beschrieben werden. Zu diesen zählen Ausdauersportarten wie Radfahren, Marathon, Ultramarathon und Triathlon sowie weitere beliebte Sportarten wie Fußball und Basketball. In vielen Fällen überschritten die gemessenen Werte sogar die Entscheidungsgrenze, die für die Diagnose eines Myokardinfarktes festgesetzt ist (CARRANZA-GARCIA et al., 2011; EIJSVOGELS et al., 2015; FORTESCUE et al., 2007; GRESSLIEN, AGEWALL, 2016; LA GERCHE et al., 2008; MICHIENSEN et al., 2008; MINGELS et al., 2010; NEUMAYR et al., 2002; NIE et al., 2008; REGWAN et al., 2010; SCHARHAG, 2012; SCHARHAG et al., 2008; TULLOH et al., 2006).

Ein wichtiger Unterschied im Vergleich zu Troponin-Erhöhungen im Rahmen eines myokardialen Infarktes besteht jedoch in der Freisetzungskinetik. Während Troponin beim Untergang von Kardiomyozyten das Maximum nach ungefähr 24 Stunden erreicht und anschließend für einen längeren Zeitraum von mindestens 4 - 7 Tagen erhöht bleibt, sind durch sportliche Anstrengungen induzierte Erhöhungen geringer ausgeprägt, weisen ein früheres Maximum auf und normalisieren sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden (MIDDLETON et al., 2008; TIAN et al., 2012).

Eine Meta-Analyse von Shave et al. konnte nachweisen, dass Troponin-Anstiege häufiger nach kürzerer Belastung auftreten, die vermutlich mit höherer Belastungsintensität ausgeführt wurden (SHAVE et al., 2007). Es ist also davon auszugehen, dass belastungsinduzierte Troponin-Anstiege abhängig von der Intensität der Belastung sind (FU et al., 2009; LEGAZ-ARRESE et al., 2011; SCHARHAG et al., 2011).

Die Ursache für belastungsinduzierte Freisetzungen von Troponin ist noch nicht endgültig geklärt. Eine mögliche Erklärung ist eine reversible Schädigung der Kardiomyozyten, die zu einer vorübergehenden Erhöhung der Membranpermeabilität und nachfolgender Freisetzung von Troponin aus dem zytoplasmatischen Pool führt (SCHARHAG et al., 2008; SHAVE et al., 2010). Als Auslöser kommen unterschiedliche Mechanismen in Frage. Dazu zählen mechanischer Stress, Auswirkungen freier Radikale, Änderungen des pH-Wertes, belastungsinduzierte Änderungen des Fett- und Glukosestoffwechsels, inflammatorische Prozesse, Spasmen der Koronargefäße und Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration (GOETTE et al., 2009; KORFF et al., 2006; MCNEIL, KHAKEE, 1992; SCHARHAG, 2012; SCHARHAG et al., 2008; SCHARHAG et al., 2011; SHAVE et al., 2010). Eine weitere mögliche Erklärung sind

Integrine, die auf Dehnung durch körperliche Anstrengung reagieren und die Freisetzung von Troponin aus den Myozyten herbeiführen (HESSEL et al., 2008).

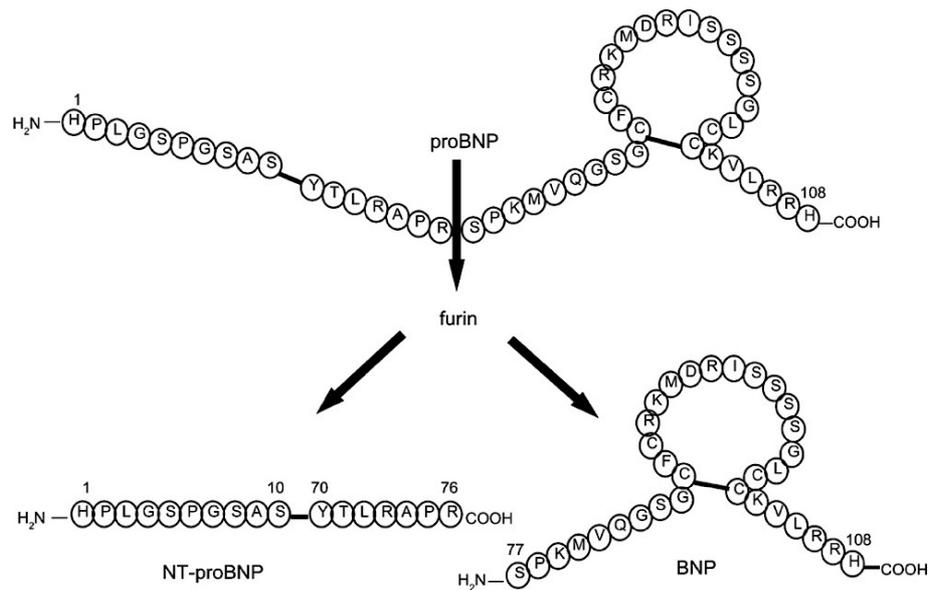
2.1.6 BNP / NT-proBNP

BNP ist ein weiterer kardialer Marker und wird zu den natriuretischen Peptiden gezählt (GUPTA, WANG, 2015). Diese Gruppe von Peptidhormonen hat eine hohe Bedeutung für das kardiovaskuläre System und kann über verschiedene Mechanismen protektive Effekte für das Myokard erzielen (ABUZAANONA, LANFEAR, 2017; DE LEMOS et al., 2003; SABRANE et al., 2005; STOUPAKIS, KLAPHOLZ, 2003).

Sudoh et al. konnten BNP im Jahre 1988 erstmals aus dem Gehirn von Schweinen isolieren, weshalb es zunächst den Namen „Brain Natriuretic Peptide“ erhielt (SUDOH et al., 1988). Spätere Versuche konnten jedoch nachweisen, dass BNP überwiegend in den Kardiomyozyten gebildet wird, weshalb mittlerweile auch vom B-Typ Natriuretischen Peptid gesprochen wird (SUGA et al., 1992).

Das BNP-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 und kodiert das Vorläuferhormon proBNP. (HALL, 2004; TAMURA et al., 1996). Nach erfolgter Transkription von proBNP wird dieses in den sekretorischen Granula der Kardiomyozyten in den Ventrikeln und Atria gespeichert (CHEUNG, KUMANA, 1998). Im Vergleich zu ANP (Atriales Natriuretisches Peptid) wird jedoch nur eine geringere Menge von proBNP in den Granula gespeichert. Stattdessen erfolgt eine schnellere Aktivierung des BNP-Gens, welche zu einer vermehrten Transkription und Sekretion führt (HALL, 2004). Vor der Sekretion wird proBNP durch eine Proteolyse im Verhältnis 1:1 in zwei Fragmente gespalten: das hormonell inaktive NT-proBNP und das aktive Hormon BNP (vgl. Abbildung 1) (KAMBAYASHI et al., 1990).

Abbildung 1: proBNP-Proteolyse



Vereinfachte Darstellung der proBNP-Spaltung zu NT-proBNP und BNP (HALL, 2004).

Auslöser für eine vermehrte Aktivierung des proBNP-Gens, und damit Ursache für eine vermehrte BNP-Produktion, ist eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung und -dehnung. Diese ist bei eingeschränkter ventrikulärer Funktion durch eine Druck- oder Volumenbelastung im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz bedingt (HASEGAWA et al., 1993; HYSTAD et al., 2001; LIANG et al., 1997; LUBIEN et al., 2002; LUCHNER et al., 1998; YASUE et al., 1994). BNP und NT-proBNP gelten deshalb in der Diagnostik der Herzinsuffizienz als Goldstandard und werden bei Diagnosestellung, Therapie-Optimierung und Prognose-Abschätzung verwendet (TROUGHTON et al., 2014; WANG et al., 2004). Zudem können sie Aufschlüsse bzgl. der Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom geben und erste Hinweise auf eine kardiale Belastung im Rahmen einer Lungenarterienembolie liefern (GAGGIN, JANUZZI, 2014; KANG et al., 2017; MUELLER et al., 2014; PANAGOPOULOU et al., 2013; YETGIN et al., 2014).

Nach erfolgter Freisetzung bindet BNP an den Natriuretic-Peptide-Rezeptor Typ A und bedingt über dessen Aktivierung eine Erhöhung der cGMP-Konzentration. BNP führt auf diese Weise zu einer Vasodilatation, Natriurese, Diurese und Hemmung der Sympathikus-Aktivität. Zudem übt BNP durch Verminderung einer kardialen Fibrose und Hypertrophie sowie durch Hemmung einer myokardialen Nekrose und Apoptose eine protektive Wirkung auf das Herz aus (BRUNNER-LA ROCCA et al., 2001; CEA, 2005; FU et al., 2018; HALL, 2004; HOUBEN et al., 2005). Des Weiteren kann BNP Einfluss

auf kardiales Remodeling und die Wundheilung nach erfolgtem Myokardinfarkt nehmen (GLEZEVA et al., 2013).

2.1.7 Aktuelle Studienlage zu BNP- / NT-proBNP-Anstiegen nach sportlicher Belastung

Sportliche Belastung kann neben Troponin-Anstiegen zu Erhöhungen von BNP und NT-proBNP führen. Zahlreiche Untersuchungen konnten dies vor allem für Ausdauersportarten beobachten (LA GERCHE et al., 2012; LA GERCHE et al., 2008; NEILAN et al., 2006; SCHARHAG et al., 2008; SCHARHAG et al., 2005). Da gezeigt werden konnte, dass BNP- und NT-proBNP-Werte unabhängig von Troponin nach Belastungen ansteigen können, ist anzunehmen, dass jeweils verschiedene Ursachen für deren Freisetzung verantwortlich sind (KNEBEL et al., 2009; SCHARHAG et al., 2011; SCHERR et al., 2011).

Als Ursache belastungsabhängiger BNP- und NT-proBNP-Anstiege ist von einer Erhöhung des myokardialen Wandstress während einer gegebenen Belastung auszugehen (SCHARHAG et al., 2011). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass belastungsinduzierte BNP- und NT-proBNP-Erhöhungen sowohl von der Intensität der Belastung, als auch der Belastungsdauer abhängig sind (SCHARHAG et al., 2011). Auch Alter, Geschlecht und der Trainingszustand der jeweiligen Probanden scheinen einen signifikanten Einfluss auf BNP und NT-proBNP zu nehmen (HERRMANN et al., 2003; NIE et al., 2011; VIDOTTO et al., 2005).

2.1.8 Plötzlicher Herztod

Die häufigste Ursache Sport-assoziiertes Todesfälle stellt der kardiale Arrest und damit der plötzliche Herztod (PHT) dar. Dem zugrunde können verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen liegen (MARON et al., 2009). Die Häufigkeit des PHT im Sport liegt zwischen 0,72 und 0,76 Fällen pro 100 000 Personen-/Athletenlebensjahren und ist damit glücklicherweise relativ selten (LANDRY et al., 2017; MOHANANEY et al., 2017). Neben dem Trainingszustand des Sportlers, nehmen weitere Faktoren Einfluss auf das Auftreten des plötzlichen kardialen Todes (SCHMIED, BORJESSON, 2014).

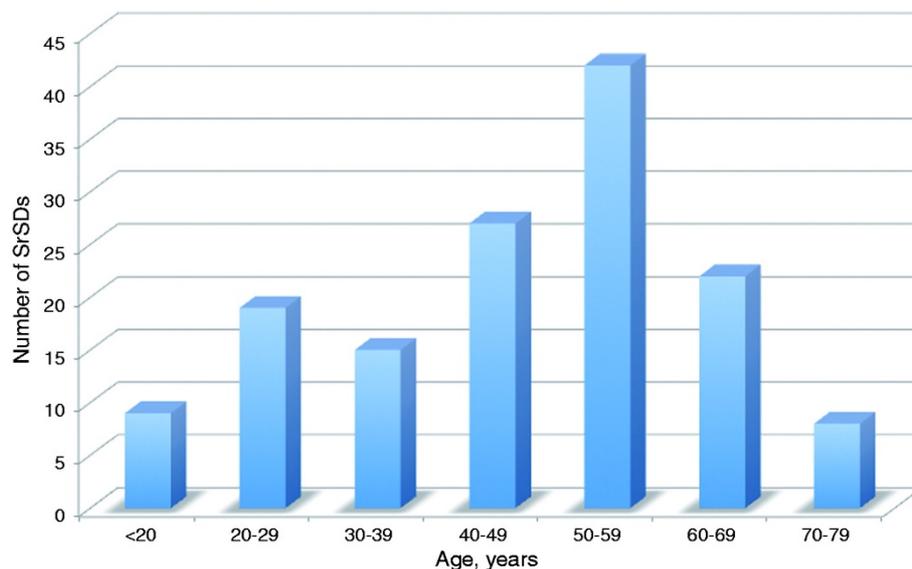
Als erster wichtiger Faktor ist das Geschlecht zu nennen. Für Frauen besteht im Vergleich zu Männern ein deutlich geringeres Risiko, einen plötzlichen kardialen Tod beim Sport zu erleiden (MARIJON et al., 2013b; MARON et al., 2016). Vor allem im mittleren Alter

weisen Frauen ein bis zu 30 Mal geringeres Risiko gegenüber Männern auf (MARIJON et al., 2013a).

Neben dem Geschlecht ist das Alter eines Athleten von hoher Bedeutung. Während jüngere Athleten (≤ 35 Jahre) ein eher niedriges Risiko für einen Sport-assoziierten PHT aufweisen, steigt dieses für ältere Sportler (> 35 Jahre) auf das 4 bis 5-fache an. (SCHMIED, BORJESSON, 2014; SOLBERG et al., 2016). Chugh et al. führen dies auf ein größeres kardiovaskuläres Risikoprofil und nachfolgend resultierende koronare Herzerkrankungen der älteren Sportler zurück (CHUGH, WEISS, 2015).

Eine von Bohm et al. durchgeführte Auswertung des Altersdurchschnitts Sport-assoziiierter PHT in Deutschland von 2012 bis 2014 unterstreicht diese Annahme. Während im Alter zwischen 20 bis 29 Jahren ein nur kleiner, erster Gipfel zu verzeichnen ist, kommt es zu einem deutlichen Anstieg bei 40 bis 69-Jährigen. Das Maximum liegt im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren. Abbildung 2 verdeutlicht diese Altersverteilung (BOHM et al., 2016).

Abbildung 2: Altersverteilung des plötzlichen Herztodes



Zweigipflige Altersverteilung von Sport-assoziierten plötzlichen kardialen Todesfällen; Abkürzung: SrSDs: Sports-related sudden deaths (BOHM et al., 2016).

Für die einzelnen Altersgruppen ergeben sich jeweils verschiedene Ursachen für einen belastungsinduzierten PHT. Aufgrund dieser unterschiedlichen Ätiologie, wird in der

Literatur eine Grenze bei 35 Jahren gezogen. Es werden folglich zwei Gruppen erstellt: Sportler > 35 Jahren und Sportler \leq 35 Jahren (CORRADO, ZORZI, 2017).

Bei Athleten bis zu 35 Jahren werden als zugrundeliegende Ursachen vor allem die hypertrophe Kardiomyopathie, sowie das Sudden Arrhythmic Death Syndrome bei strukturell normalem Herzen angenommen (ASIF, HARMON, 2017; ASIF et al., 2015; CORRADO et al., 2005; FINOCCHIARO et al., 2016; MARON et al., 2009). Als weitere Ursachen sind angeborene Anomalien der Koronararterien, idiopathische linksventrikuläre Hypertrophie und/oder Fibrose, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, Myokarditis sowie Aortendissektion zu nennen (FINOCCHIARO et al., 2016; HARMON et al., 2014; HILL, SHEPPARD, 2014).

Im Gegensatz dazu, ist bei älteren Sportlern (> 35 Jahren) insbesondere eine bis dahin meist unbekannte koronare Herzerkrankung die häufigste Ursache (CHUGH, WEISS, 2015; CORRADO, ZORZI, 2017; LANDRY et al., 2017; MARON et al., 1986; WALLER, 1987).

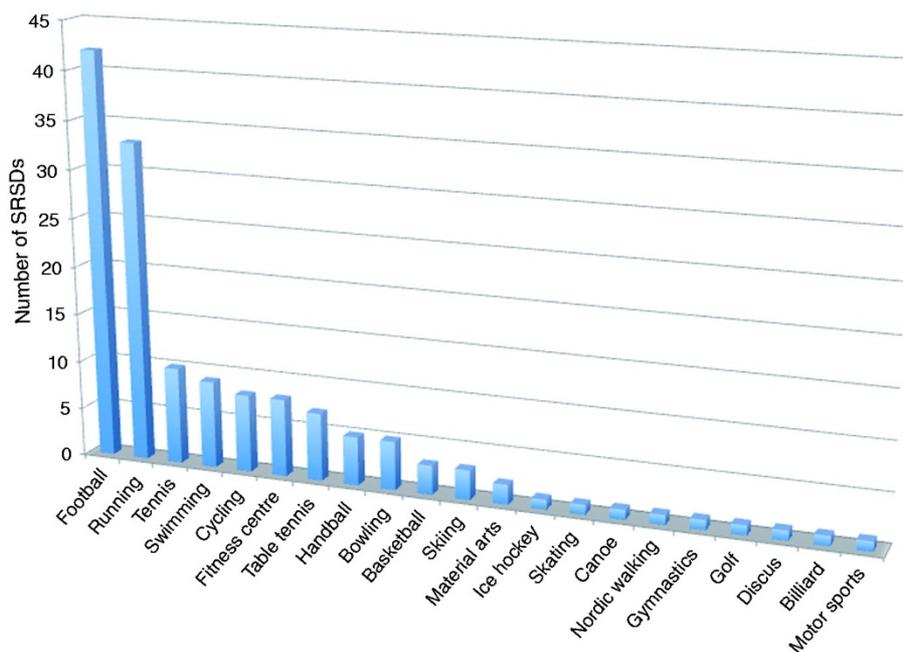
2.2 Kardiale Belastung im Fußball

Neben Geschlecht und Alter kann die Häufigkeit des PHT auch im Zusammenhang mit verschiedenen Sportarten betrachtet werden. Dabei ist zu beachten, dass die Häufigkeit je nach Popularität der verschiedenen Sportarten in den einzelnen Ländern, in denen die jeweiligen Studien durchgeführt wurden, variiert (HIGGINS, ANDINO, 2013; MARIJON et al., 2015a; SOLBERG et al., 2016). Demzufolge ereignen sich z.B. in den USA, in denen Basketball eine der beliebtesten Sportarten darstellt, in diesem Sport viele plötzliche kardiale Todesfälle (HARMON et al., 2011).

Mit mehr als 270 Millionen registrierten aktiven Teilnehmern in der Fédération Internationale de Football Association (FIFA) stellt der Fußball eine der beliebtesten und am häufigsten ausgeübten Sportarten weltweit dar (FIFA COMMUNICATIONS DIVISION, 2007). Auch in Deutschland ist Fußball mit über 7 Millionen Mitgliedern im Deutschen Fußball-Bund (DFB) der mit Abstand beliebteste Sport (DFB, 2017). Durch diese Vielzahl an Teilnehmern bedingt sich folglich eine höhere Anzahl an Fußballspielern, die einen plötzlichen kardialen Tod erleiden können.

Seit Anfang 2012 können dem bundesweiten Register zur Erhebung plötzlicher kardialer Todesfälle (SCD-Deutschland) des Instituts für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes Fälle eines PHT gemeldet werden. Bis 2014 wurden in diesem Register insgesamt 144 plötzliche kardiale Todesfälle in Zusammenhang mit Sport in Deutschland verzeichnet. Abbildung 3 verdeutlicht den hohen Anteil an Todesfällen, die sich beim Fußball ereignet haben (BOHM et al., 2016).

Abbildung 3: Häufigkeit des plötzlichen Herztodes aufgegliedert nach Sportart



Darstellung der Anzahl kardialer Todesfälle von 2012 bis 2014 in Deutschland, aufgegliedert nach Sportart; Abkürzung: SrSDs: Sports-related sudden deaths (BOHM et al., 2016).

Auch Daten aus weiteren europäischen Ländern wie Spanien und Großbritannien, in denen Fußball ähnlich beliebt ist wie in Deutschland, belegen diesen Trend. (DE NORONHA et al., 2009; SUAREZ-MIER et al., 2013).

Neben der Häufung an Vorfällen im Fußball in Deutschland ist zudem auffällig, dass sich ein Großteil der kardialen Todesfälle im Bereich des Freizeitsportes ereignet (OZDEMIR et al., 2008). So konnten Marijon et al. in einer umfassenden prospektiven Studie belegen, dass in mehr als 90 % der Fälle Freizeitsportler betroffen sind (MARIJON et al., 2011).

2.3 Aktuelle Studienlage im Altherren-Fußball

Werden die bisher gewonnenen Erkenntnisse betrachtet, rückt der Altherren-Fußball (AH-Fußball) in den Fokus. Dieser ist in Deutschland äußerst beliebt und wird von einer hohen Personenanzahl regelmäßig ausgeübt. Diese große Teilnehmeranzahl bedeutet wiederum ein höheres Risiko für das Auftreten eines plötzlichen kardialen Todes. Zudem sind in dieser Altersklasse eine Vielzahl an Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter und eine deutliche Zunahme an kardiovaskulären Erkrankungen vorhanden, was nachfolgend erneut mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen kardialen Tod einhergeht (BOHM et al., 2013; DE MATOS et al., 2011; MARIJON et al., 2015b; MARON, 2000).

Wegmann et al. konnten des Weiteren nachweisen, dass während eines AH-Fußballspiels oder -trainings eine große Belastung auf das Herz-Kreislaufsystem der Spieler einwirkt. Diese kardiovaskuläre Beanspruchung in Kombination mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil birgt das Potential belastungsinduzierte Ischämien und Arrhythmien zu provozieren (WEGMANN et al., 2016). Dies konnte in weiteren Studien beobachtet werden, die ein erhöhtes Risiko für einen PHT während sportlicher Betätigung aufzeigen konnten (MEAD et al., 1976; MITTLEMAN et al., 1993). Auslöser können verschiedene Faktoren wie Dehydration, Störungen des Elektrolythaushaltes, erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten oder eine erhöhte Freisetzung von Katecholaminen sein (BOHM et al., 2013).

2.4 Forschungsdefizit im Altherren-Fußball

Es ist deshalb überraschend, dass sich die meisten der bisher durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen fast ausschließlich mit Profisportlern beschäftigt haben und gleichzeitig nur sehr wenige Studien zu Freizeitsportarten wie bspw. dem AH-Fußball und dessen Bedeutung für die Gesundheit vorliegen (MILANOVIC et al., 2015). Zudem beschäftigten sich bisher durchgeführte Studien zum Freizeitfußball häufig nicht mit schon länger trainierenden AH-Fußballspielern, sondern in erster Linie mit dessen Auswirkungen auf zuvor vollkommen untrainierte Personen oder weisen lediglich sehr kleine Studienpopulationen auf (ANDERSEN et al., 2014; RANDERS et al., 2010; WEGMANN et al., 2016).

Umso wichtiger ist es, Daten über die kardiovaskuläre Belastung von AH-Fußballspielern zu sammeln und auszuwerten um wichtige Schlüsse für die gesundheitliche Bedeutung des AH-Fußballs und die Prävention des PHT ziehen zu können. Nach umfassender Recherche der vorhandenen Literatur wurde zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie noch keine vergleichbare Studie durchgeführt, welche die kardiale Belastung der Spieler während eines AH-Fußballspiels durch Bestimmung von belastungsinduzierten Anstiegen von Troponin und BNP erfasst.

2.5 Ziele der Studie

Ziel dieser Studie war es deshalb, das Ausmaß der kardialen Belastung im AH-Fußball zu untersuchen. Es sollte überprüft werden, ob es durch AH-Fußballspiele zu belastungsinduzierten Anstiegen der kardialen Marker Troponin und BNP kommt. Darüber hinaus sollte ein internistisch-kardiologischer Gesundheitsstatus in Kombination mit leistungsphysiologischen Kennwerten eines „typischen“ AH-Fußballspielers erhoben werden.

Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

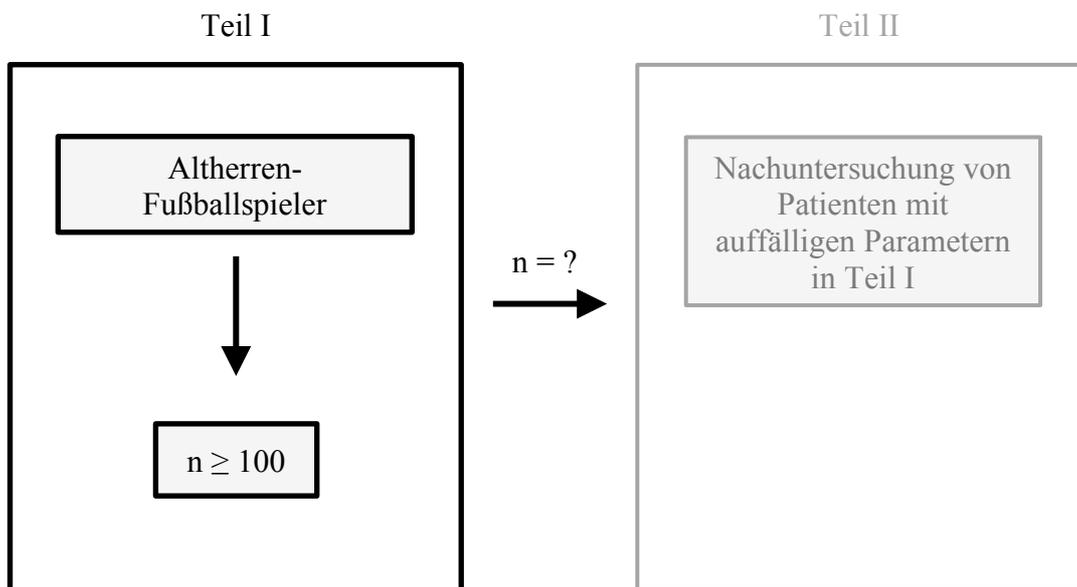
1. Intensive körperliche Belastungen eines Fußballspiels führen im AH-Fußball zu Anstiegen kardialer Marker.
2. Durch ein AH-Fußballspiel bedingte belastungsinduzierte Erhöhungen von Troponin sind unabhängig von belastungsbedingten BNP-Anstiegen.
3. Eine erhöhte Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren bei AH-Fußballspielern geht mit einem vermehrten Auftreten belastungsinduzierter Anstiege von Troponin und BNP einher.
4. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil in Kombination mit vermehrter kardialer Belastung während eines AH-Fußballspiels unterstreicht die Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen im AH-Fußball.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektive Studie, in welcher Primärdaten erhoben wurden. Die durchgeführte Studie stellte den ersten von insgesamt zwei Teilen einer Gesamtstudie zur Untersuchung der kardialen Belastung im AH-Fußball dar (vgl. Abbildung 4). In diesem ersten Teil wurden Spieler „typischer“ AH-Fußballspiele im Saarland auf belastungsinduzierte Troponin- und BNP-Anstiege untersucht. Ziel war es, die Akutbelastung des Herzens von mindestens 100 AH-Fußballspielern in dieser Studie zu untersuchen. In einem separaten zweiten Teil sollen Probanden, bei denen im ersten Teil Auffälligkeiten gefunden wurden ($n = ?$), eine umfangreiche kardiologische Nachuntersuchung erhalten.

Abbildung 4: Studienaufbau



Schematische Darstellung des Studienaufbaus: Mind. 100 Teilnehmer sollten bei AH-Fußballspielen untersucht werden ($n \geq 100$). Spieler mit Auffälligkeiten ($n = ?$) werden in einem separaten zweiten Teil kardiologisch nachuntersucht.

3.2 Untersuchungskollektiv und Ethik

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 112 Probanden im Rahmen von 6 Fußballspielen im AH-Bereich des saarländischen Fußballverbandes untersucht. Mit den Vereinen wurde telefonisch und per E-Mail Kontakt aufgenommen und nach Rücksprache mit den Spielern der AH-Mannschaften ein individuelles Datum für die Durchführung der Studie festgesetzt. Nach Möglichkeit wurden beide Mannschaften einer Partie in die Studie einbezogen, um den zeitlichen und organisatorischen Aufwand zu senken sowie anfallende Kosten zu minimieren.

Für die Teilnahme an der Studie wurden für die Probanden verschiedene Kriterien festgesetzt. Einbezogen in die Studie wurden Spieler, die in einer AH-Fußballmannschaft eines Vereines gemeldet waren. Zudem durften nur Spieler, bei denen ein gesundheitliches Risiko durch vorbestehende schwere Erkrankungen anamnestisch ausgeschlossen wurde, an der Studie teilnehmen.

Der Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes zugestimmt (Kenn-Nummer: 81/15). Alle Teilnehmer gaben für die Erfassung persönlicher Daten und für die jeweiligen Blutentnahmen wie auch deren Weiterverarbeitung mit der Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung ihre Einwilligung.

3.3 Untersuchungsablauf

Jedes AH-Fußballspiel umfasste zwei 30-minütige Spielhälften und eine 15-minütige Halbzeitpause. Pro Mannschaft standen 11 Spieler auf dem Spielfeld. Im AH-Fußball bestand kein Wechsellimit für die Mannschaften, somit konnte jederzeit frei gewechselt werden.

Die Durchführung der Studie erfolgte an den jeweiligen Fußballplätzen der Vereine. Die Räumlichkeiten der Sportheime der Heimmannschaft jedes Spieltages wurden zur Auslage von Informationsblättern, Ausfüllen der Fragebögen sowie für Blutentnahmen vor und nach dem Spiel genutzt. Die Informationsblätter dienten in Kombination mit einem persönlichen Gespräch zur Aufklärung über Hintergrund, Ablauf, Ziel und Risiken einer Teilnahme an der Studie.

3.3.1 Anamnese

Gesundheitsfragebogen

Jeder Proband erhielt zu Beginn der Studie einen Fragebogen. Dieser wurde entweder im Voraus an die jeweiligen Betreuer der Mannschaften per E-Mail gesendet oder zu Beginn des Spieltages ausgeteilt. Mit Hilfe des Fragebogens wurde eine erste Anamnese durchgeführt. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen, aktuelle kardiale Beschwerden und kardiovaskuläre Risikofaktoren gelegt. Zudem wurden Daten zu relevanten Vorerkrankungen, Voroperationen und erfolgten Interventionen sowie eine aktuelle Medikamenteneinnahme erfasst. Zur Gewährleistung einer hohen Qualität der ausgefüllten Daten und zur Vermeidung von Missverständnissen wurden alle Teilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens ärztlich unterstützt. Hierdurch konnten aufkommende Fragen beantwortet und vorliegende Unklarheiten unmittelbar beseitigt werden. Gleichzeitig konnten relevante schwere Vorerkrankungen und ein daraus eventuell resultierender Ausschluss aus der Studie festgestellt werden.

Abbildung 5: Gesundheitsfragebogen

Name: _____ Vorname: _____
Datum: _____

Gesundheitsfragebogen
(Zutreffendes bitte unterstreichen und ggf. ergänzen)

1. Sind in Ihrer Familie Herz-Kreislauf-Krankheiten bekannt oder ist jemand an einem Herzschlag verstorben (plötzlicher Herztod)? ja nein
2. Bestand bei Ihnen in der Vergangenheit jemals einer der folgenden Beschwerden: Bewusstlosigkeit, Ohnmachtszustände, Schwindel, Sehstörungen, Brustschmerz, ungewöhnliche oder plötzlich auftretende Luftnot, Herzstolpern, Herzaussetzer oder Herzrasen? ja nein
3. Wurde bei Ihnen jemals ein Herzgeräusch/Herzfehler oder ein hoher Blutdruck festgestellt? ja nein
4. Haben Sie das Gefühl, schneller zu ermüden, als Personen in Ihrem Umfeld? ja nein
5. Besteht bei Ihnen eine Körperbehinderung oder eine Erkrankung der Sinnesorgane (z.B. Brille/Kontaktlinsen, Ohrenbeschwerden, behinderte Nasenatmung)? ja nein
6. Bestehen oder bestanden chronische Erkrankungen (z.B. Zuckerkrankheit, Asthma, Epilepsie, Schilddrüsenstörung, Rheuma)? ja nein
7. Hatten Sie jemals eine Verletzung oder bestehen/bestanden bei Ihnen häufiger Beschwerden an Sehnen, Muskeln, Gelenken oder Wirbelsäule? ja nein
8. Bestehen Allergien (z.B. Heuschnupfen)? ja nein
9. Nehmen Sie Medikamente ein? ja nein
Wenn ja, welche und in welcher Dosierung?

10. Wurden Sie jemals von einem Arzt für sportuntauglich erklärt? ja nein
11. Rauchen Sie, trinken Sie regelmäßig Alkohol, nehmen oder nahmen Sie Drogen oder anabole Steroide ein? ja nein
12. Bisherige Operationen (wann, welche)? ja nein

13. Sonstige Krankenhausaufenthalte? Ggf. wann, warum? ja nein

14. Für Frauen: regelmäßige Periode? ja nein

Vor Spielbeginn ausgeteilter Gesundheitsfragebogen.

Telefonische Anamnese

Nach Durchführung des Spieltages und Auswertung des Gesundheitsfragebogens wurde jeder Teilnehmer telefonisch kontaktiert. Mit allen Probanden konnte auf diese Weise ein ergänzendes ausführliches Gespräch zu den gemachten Angaben im Fragebogen geführt werden. Gleichzeitig konnten detailliertere Informationen eingeholt, überprüft und ergänzt werden. Erneut wurde ein besonderer Fokus auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Voroperationen, Medikamenten-Einnahme und deren Dosierung gelegt. Hierbei wurden Gründe für die Einnahme bestimmter Medikamente und die Dauer deren Einnahme näher eruiert. Ferner konnte auf ungenaue Angaben eingegangen und einzelne Details diesbezüglich geklärt werden. Diese zweite, ausführliche Anamnese gewährleistete eine Kontrolle und diente der Verbesserung und Sicherung der Qualität der von den AH-Spielern angegebenen Daten.

3.3.2 EKG-Westen

Vor Beginn des Spieles wurde jeder Teilnehmer mit einer unter dem Fußballtrikot tragbaren EKG-Weste der Firma SenseCore ausgestattet. Die Weste ermöglichte mittels zweier Sensoren eine kontinuierliche 1-Kanal-EKG-Registerierung und Speicherung während des Spieles.

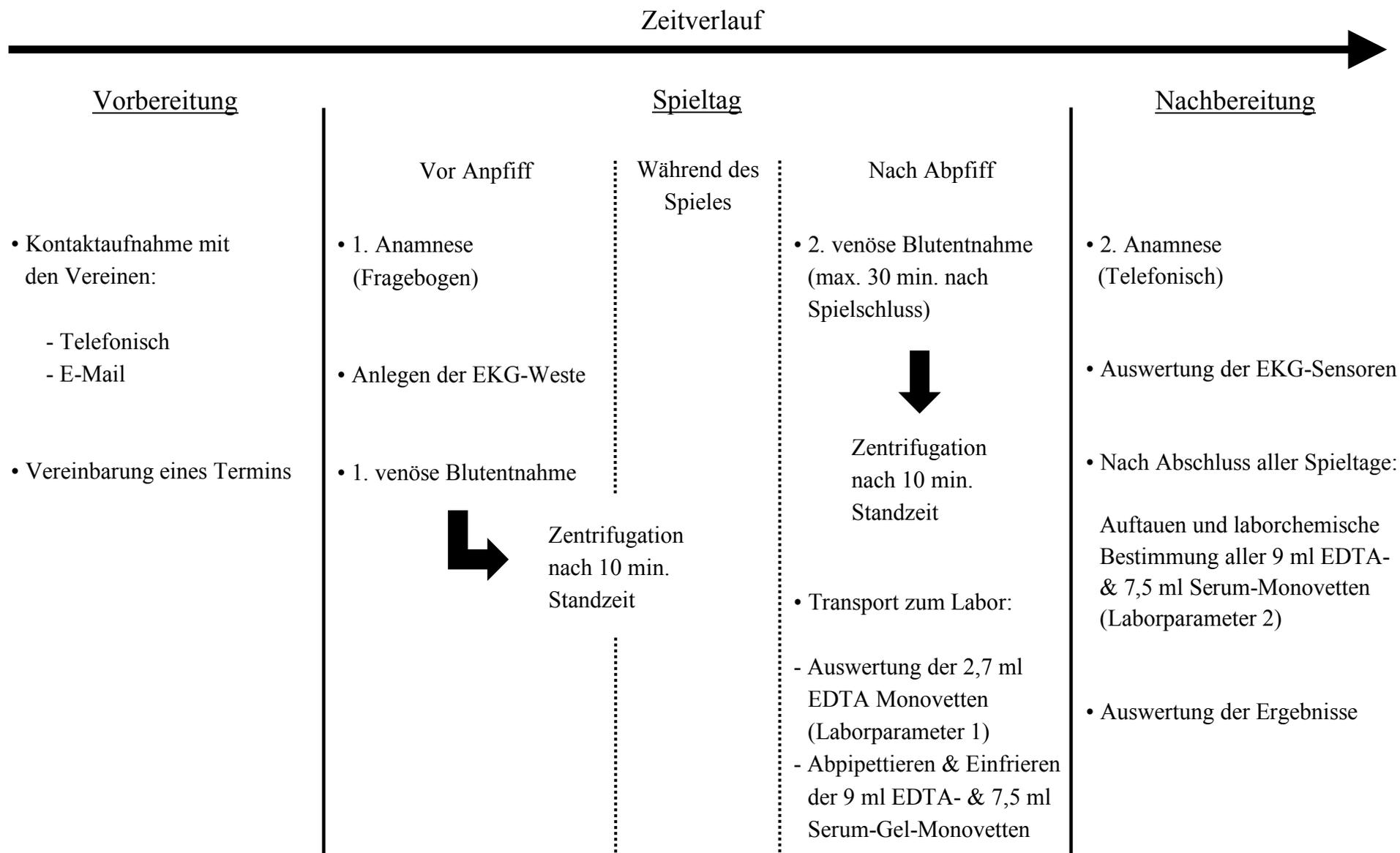
Die Eignung dieser Weste für medizinische Untersuchungen wurde im Vorfeld am Institut für Sport- und Präventionsmedizin überprüft. Es konnte eine sehr gute Qualität der Auswertung des Herzrhythmus sowie der Aufzeichnung von Herzrhythmusstörungen und signifikanten Endstreckenveränderungen festgestellt werden. Zusätzlich zur Erfassung des Herzrhythmus konnten durch Sensoren und Accelerometer weitere Parameter gemessen bzw. errechnet werden. Im Vordergrund standen u.a. die Laufstrecke, Beschleunigung, Bewegungsrichtung, Kalorienverbrauch und Hauttemperatur.

Alle notwendigen Materialien wurden von der Firma SenseCore kostenlos zur Verfügung gestellt. Ferner erfolgte eine ausführliche Einweisung vor Ort zur ordnungsgemäßen Anlage und Auswertung der Sensoren durch einen geschulten Mitarbeiter der Firma SenseCore.

3.3.3 Venöse Blutentnahmen

Jedem Spieler wurde vor und nach Absolvieren des AH-Fußballspieles aus einer Armvene Blut entnommen. Pro Spieler wurden sowohl 30 Minuten vor, als auch maximal 30 Minuten nach dem Spiel jeweils eine kleine Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovette (Sarstedt, S-Monovette, 2,7 ml, K3E), eine große Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovette (Sarstedt, S-Monovette, 9 ml, K3E) und eine Serum-Gel-Monovette (Sarstedt, S-Monovette, 7,5 ml, Z-Gel) entnommen. Für die venöse Punktion wurden Safety-Multifly®-Kanülen (Multifly-Kanüle, 21G, 80mm und Multifly-Set, 20 Gx3/4, 80mm) von Sarstedt verwendet.

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufes



3.4 Labor- und Messmethoden

3.4.1 Laborparameter 1

Die Bestimmung laborchemischer Parameter aus den 2,7 ml Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovetten erfolgte direkt im Anschluss an das jeweilige AH-Fußballspiel im Labor des Instituts für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes. Folgende Parameter wurden bestimmt: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit. Für die Auswertung dieser laborchemischen Parameter wurde der Coulter® A^c•T 5diff AL (Autoloader) Hämatologie Analysator von Beckman Coulter® verwendet.

Tabelle 1: Messmethoden Laborparameter 1

Laborparameter	Messmethode
Leukozyten	Widerstandsmessprinzip (Coulter-Prinzip)
Erythrozyten	Widerstandsmessprinzip (Coulter-Prinzip)
Thrombozyten	Widerstandsmessprinzip (Coulter-Prinzip)
Hämoglobin (Hb)	Spektralphotometrie
Hämatokrit (Hkt)	Kumulative Pulshöhensummierung

3.4.2 Laborparameter 2

Die Zentrifugation der 9 ml Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovette und der 7,5 ml Serum-Gel-Monovette erfolgte direkt vor Ort. Die vor und nach dem Spiel entnommenen Monovetten wurden jeweils nach einer 10-minütigen Standzeit in aufrechter Position bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Für die Zentrifugation wurde eine mobile Zentrifuge vom Typ Universal der Firma Hettich verwendet.

Anschließend wurden von beiden Monovetten jeweils 2000 µl mit einer Eppendorf Reference® Pipette abpipettiert und in Reaktionsgefäße (Eppendorf Tubes® 3810X, 1,5 ml) umgefüllt. Die befüllten Reaktionsgefäße wurden daraufhin bei - 18 °C eingefroren. Nach Abschluss der Studie und Zusammentragen aller Probandenproben wurden alle Reaktionsgefäße zeitgleich aufgetaut und die vorgesehenen Labormessungen

durchgeführt. So konnten durch eine gleichzeitige laborchemische Messung Schwankungen aufgrund unterschiedlicher Bestimmungszeitpunkte vermieden werden. Gemessen wurden folgende Parameter: Kreatinkinase (CK), Harnstoff, Kreatinin, cTnI und BNP.

Bestimmung von Kreatinkinase, Harnstoff und Kreatinin

Zur Messung der laborchemischen Parameter Kreatinkinase, Harnstoff und Kreatinin wurde das UniCel® DxС 600 Synchron® Clinical System von Beckman Coulter® verwendet.

Tabelle 2: Messmethoden Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin

Laborparameter	Messmethode
Kreatinkinase (CK)	Enzymat. Bestimmungsmethode mit HK und G6PDH
Harnstoff (Urea)	Enzymat. Bestimmungsmethode mit Urease und GLDH
Kreatinin	Modifizierte Jaffé-Methode mit Pikrinsäure

Abkürzungen: HK: Hexokinase; G6PDH: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase; GLDH: Glutamat-Dehydrogenase.

Troponin-Bestimmung

Die Messung von Troponin I (cTnI) erfolgte mit dem Access® AccuTnI™+3 Troponin I-Assay und dem Access® 2 Immunoassay System von Beckman Coulter.

Tabelle 3: Messmethode Troponin

Laborparameter	Messmethode
Troponin I (cTnI)	Immunoenzymatischer Assay mit zwei Bindungsstellen („Sandwich-Assay“)

Der Access® AccuTnI™+3 Troponin I-Assay ist ein Enzymimmunoassay mit einem „Sandwich-Prinzip“. Eine Probe wird zunächst mit einem tensidhaltigen Puffer und einem Konjugat aus alkalischer Phosphatase und monoklonalen Anti-cTnI-Antikörpern in einem Reaktionsbehältnis vermischt. Im Anschluss an eine kurze Inkubationsperiode

werden mit monoklonalen Anti-cTnI-Antikörpern beschichtete paramagnetische Partikel beigemischt. Daraufhin reagieren bestimmte Antigenbereiche der cTnI-Moleküle mit der alkalischen Phosphatase, während das Human-cTnI an die Anti-cTnI-Antikörper der Festphase gebunden wird. Nach erneuter Inkubation in einem weiteren Reaktionsbehälter werden im nächsten Schritt ungebundene Stoffe durch Waschen entfernt. Stoffe, die an die Festphase gebunden sind, bleiben dort jedoch magnetisch gebunden. In einem letzten Schritt wird ein chemilumineszentes Substrat (Lumi-Phos 530) hinzugegeben. Dieses reagiert mit den vorhandenen Stoffen und führt zu Bildung von Licht, welches mit einem Luminometer quantifiziert wird. Die durch diese Reaktion erzeugte Lichtmenge ist direkt proportional zur vorhandenen cTnI-Konzentration. Der Access® AccuTnI™+3 Troponin I-Assay wird deshalb als Chemilumineszenz-Immunoassay bezeichnet (BECKMAN-COULTER, 2016).

Zur Bestimmung einer eventuell vorhandenen Kreuzreaktivität des Assays mit Proteinen anderer Muskelfasern erfolgte vom Hersteller eine Beisetzung dieser Substrate mit nachfolgender Analyse. Dieses Verfahren konnte darlegen, dass keine signifikante Kreuzreaktivität zu anderen Muskelfaserproteinen besteht (< 1 %) (BECKMAN-COULTER, 2016).

Tabelle 4: Daten des Access AccuTnI+3-Assays

Charakteristikum des Assays	Beschreibung
Obere Referenzbereichsgrenze (URL = 99. Perzentil)	0,02 ng/ml (95 % - VB: 0,01 - 0,05) im Altersbereich von 18 bis 94 Jahren (US-Population)
	0,04 ng/ml (95 % - VB: 0,03 - 0,09) im Altersbereich von 40 bis 99 Jahren (europäische Population)
Leerwertgrenze (LoB)	< 0,01 ng/ml (µg/l)
Nachweisgrenze (LoD)	0,01 ng/ml (µg/l)
Quantifizierungsgrenze (LoQ)	0,04 ng/ml (µg/l) bei einem VK von 10%
	0,02 ng/ml (µg/l) bei einem VK von 20%

Abkürzungen: VB: Vertrauensbereich; VK: Variationskoeffizient; LoB: Limit of Blank; LoD: Limit of Detection; LoQ: Limit of Quantification.

Tabelle 5: Diagnostische Sensitivität und Spezifität des Access AccuTnI+3-Assays

cTnI-Schwellenwert für AMI-Diagnose (\geq) [ng/ml]	Stunden [h] nach Aufnahme in die Notaufnahme	Sensitivität (korrekt diagnostizierte AMI-Patienten)			Spezifität (korrekt diagnostizierte „Nicht-AMI“-Patienten)		
		%	n/N	95%CI	%	n/N	95%CI
0,02	Basislinie	92	233/253	88 - 95	84	1412/1675	83 - 86
	≥ 1 bis 3	98	122/124	94 - 100	86	867/1014	83 - 88
	≥ 3 bis 6	98	154/157	95 - 100	81	762/941	78 - 83
	≥ 6 bis 9	93	40/43	81 - 99	76	188/246	71 - 82
0,03	Basislinie	87	221/253	83 - 91	89	1495/1675	88 - 91
	≥ 1 bis 3	96	119/124	91 - 99	89	907/1014	87 - 91
	≥ 3 bis 6	95	149/157	90 - 98	87	816/941	84 - 89
	≥ 6 bis 9	91	39/43	78 - 97	87	214/246	82 - 91
0,04	Basislinie	77	195/253	71 - 82	94	1572/1675	93 - 95
	≥ 1 bis 3	90	111/124	83 - 94	94	948/1014	92 - 95
	≥ 3 bis 6	87	137/157	81 - 92	93	875/941	91 - 95
	≥ 6 bis 9	91	39/43	78 - 97	93	229/246	89 - 96

Abkürzungen: AMI: Akuter Myokardinfarkt; CI: Konfidenzintervall.

Tabelle 6: PPV und NPV des Access AccuTnI+3-Assays

AccuTnI-Schwellenwert [ng/ml]	Stunden [h] nach Aufnahme in die Notaufnahme	Positiver Vorhersagewert (Patienten über dem Schwellenwert, als AMI diagnostiziert)			Negativer Vorhersagewert (Patienten unter dem Schwellenwert, als „Nicht-AMI“ diagnostiziert)		
		%	n/N	95%CI	%	n/N	95%CI
0,02	Basislinie	47	233/496	43 - 51	99	1412/1432	98 - 99
	≥ 1 bis 3	45	122/269	39 - 52	100	867/869	100 - 100
	≥ 3 bis 6	46	154/333	41 - 52	100	762/765	99 - 100
	≥ 6 bis 9	41	40/98	31 - 51	98	188/191	95 - 100

AccuTnI Schwellenwert [ng/ml]	Stunden [h] nach Aufnahme in die Notaufnahme	Positiver Vorhersagewert (Patienten über dem Schwellenwert, als AMI diagnostiziert)			Negativer Vorhersagewert (Patienten unter dem Schwellenwert, als „Nicht- AMI“ diagnostiziert)		
		%	n/N	95%CI	%	n/N	95%CI
0,03	Basislinie	55	221/401	50 - 60	98	1495/1527	97 - 99
	≥ 1 bis 3	53	119/226	46 - 59	100	907/912	99 - 100
	≥ 3 bis 6	54	149/274	48 - 60	99	816/824	98 - 100
	≥ 6 bis 9	55	39/71	43 - 67	98	214/218	95 - 100
0,04	Basislinie	65	195/298	60 - 71	96	1572/1630	95 - 97
	≥ 1 bis 3	63	111/177	55 - 70	99	948/961	98 - 99
	≥ 3 bis 6	68	137/203	61 - 74	98	875/895	97 - 99
	≥ 6 bis 9	70	39/56	56 - 81	98	229/233	96 - 100

Abkürzungen: PPV: Positiver Vorhersagewert; NPV: Negativer Vorhersagewert; CI: Konfidenzintervall; AMI: Akuter Myokardinfarkt; Angaben des Herstellers (BECKMAN-COULTER, 2016).

Bei den in Tabelle 5 und 6 wiedergegebenen Daten handelt es sich um die vom Hersteller festgelegten Grenzwerte. Gemäß der in der Einleitung ausführlich dargelegten Studienlage wurde bei der Auswertung der Troponin I-Konzentration in dieser Studie der empfohlene Grenzwert von 5 ng/l verwendet.

BNP-Bestimmung

Die Bestimmung von BNP erfolgte mit dem Triage® BNP-Test der Firma Inverness Medical (heute: Abbott) und dem Access® 2 Immunoassay System von Beckman Coulter.

Tabelle 7: Messmethode BNP

Laborparameter	Messmethode
B-Typ Natriuretisches Peptid	Immun-enzymatischer Test mit Doppelantikörpertechnik („Sandwich-Methode“)

Das Verfahren des Triage® BNP-Tests bedient sich ebenfalls der „Sandwich-Methode“. Eine zu messende Probe wird zusammen mit paramagnetischen Partikeln, die mit (Maus)-omniklonalem anti-humanem BNP-Antikörper überzogen sind, sowie einem Konjugat aus (Maus)-monoklonalem anti-humanem BNP-Antikörpern und Alkaliphosphatase in einem Gefäß gemischt. Es kommt zur Bindung des im humanen Plasmas enthaltenen BNP mit dem immobilisierten anti-BNP in der Festphase. Gleichzeitig kommt es zu einer spezifischen Reaktion zwischen dem (Maus)-anti-BNP-Konjugat und dem gebundenen BNP. Nach einer Inkubationsphase werden ungebundene Anteile durch Waschen beseitigt, während in der Festphase gebundene Anteile magnetisch gehalten werden. Zuletzt wird das chemilumineszente Substrat Lumi-Phos 530 hinzugefügt und das durch eine Reaktion erzeugte Licht mit einem Luminometer gemessen. Auch hier ist die Quantität des erzeugten Lichts direkt proportional zu der in der Probe enthaltenen BNP-Konzentration (INVERNESS-MEDICAL, 2009).

Sowohl für Medikamente, als auch für Proteine und Peptide konnte eine Kreuzreaktivität ausgeschlossen werden. Lediglich während Infusionen mit Nesiritid, einer synthetischen BNP-Form, sollte laut Hersteller keine BNP-Bestimmung erfolgen. Das Testergebnis wird zudem nicht beeinflusst durch Bilirubin (konjugiert bis 20 mg/dl), humanes Serum-Albumin (bis 1500 mg/dl), Triglyceride (Triolein bis 3000 mg/dl), Hämoglobin (bis 500 mg/dl) und Fibrinogen (bis 800 mg/dl) (INVERNESS-MEDICAL, 2009).

Tabelle 8: Daten des Triage® BNP-Tests

Charakteristikum des Tests	Beschreibung
Messbereich	5 - 5000 pg/ml
Cut-Off-Wert für Herzinsuffizienz	> 100 pg/ml

Tabelle 9: Klinische Sensitivität und Spezifität des Triage® BNP-Tests

Parameter	< 45 J.	45 – 54 J.	55 – 64 J.	65 – 74 J.	≥ 75 J.
Klin. Sens.	81,6 %	76,0 %	75,6 %	79,3 %	82,4 %
95 % CI	70,8 - 92,5 %	67,5 - 84,6 %	68,2 - 82,9 %	72,6 - 86 %	76,1 - 88,7 %
Klin. Spez.	98,9 %	99,5 %	98,3 %	98,9 %	95,8 %
95 % CI	97,4 - 100 %	98,5 - 100 %	97,7 - 98,9 %	98,4 - 99,4 %	94,7 - 96,9 %

Alle Angaben gelten für männliche Probanden; Abkürzungen: Klin. Sens.: Klinische Sensitivität; Klin. Spez.: Klinische Spezifität; CI: Konfidenzintervall; J.: Jahre; Angaben des Herstellers (INVERNESS-MEDICAL, 2009).

3.5 Statistik

Die Dateneingabe und die statistischen Auswertungen erfolgten mit den Programmen Microsoft® Excel (Microsoft®, Redmond, USA, Version 15.40 für Mac) und SPSS® Statistics (IBM®, Armonk, USA, Version 25 für Mac).

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sofern eine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte. Bei fehlender Normalverteilung sind die Ergebnisse als Median (25 %- / 75 %-Quantil) angegeben.

Unterschiedlichkeitshypothesen wurden bei gegebener Normalverteilung mittels t-test für gepaarte Stichproben untersucht. Bei fehlender Normalverteilung wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf Unterschiedlichkeit geprüft.

Für alle durchgeführten statistischen Tests wurde folgendes Signifikanzniveau festgesetzt:

$p > 0,05$ = nicht signifikant	(n.s.)
$p \leq 0,05$ = signifikant	(*)
$p \leq 0,01$ = hoch signifikant	(**)
$p \leq 0,001$ = höchst signifikant	(***)

Zur Überprüfung von signifikanten Zusammenhängen wurde je nach vorliegendem Messniveau die Spearman'sche Rangkorrelation oder die Punktbiseriale Korrelation angewandt. Bei Anwendung der Punktbiserialen Korrelation wurden errechnete Ergebnisse durch eine Bootstrap Analyse überprüft, um eine mögliche Verzerrung durch schiefe Verteilungsmuster zu beachten. Zur Interpretation des Korrelationskoeffizienten r wurde unter Berücksichtigung des genannten Signifikanzniveaus folgende Einstufung festgelegt:

$ r = 0$	Keine Korrelation
$0 < r \leq 0,3$	Schwache Korrelation
$0,3 < r \leq 0,6$	Moderate Korrelation
$0,6 < r \leq 0,8$	Starke Korrelation
$0,8 < r \leq 1,0$	Sehr starke Korrelation
$ r = 1,0$	Absolute Korrelation

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchungskollektiv

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 112 männliche Probanden untersucht. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten der Teilnehmer dargelegt.

4.1.1 Anthropometrische Daten

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die anthropometrischen Daten der untersuchten AH-Fußballspieler. Der Body Mass Index (BMI) und die Körperoberfläche (KOF) wurden aus den anamnestisch gewonnenen Werten berechnet.

Tabelle 10: Anthropometrische Daten der Teilnehmer

Parameter	MW \pm SD	Min. - Max.
Alter [Jahre]	51,4 \pm 9,9	31 - 78
Größe [cm]	176,4 \pm 6,8	163 - 198
Gewicht [kg]	82,7 \pm 10,9	60 - 118
BMI [kg/m ²]	26,5 \pm 2,7	21,6 - 37,2
KOF [m ²]	1,99 \pm 0,15	1,64 - 2,48

Gesamtanzahl: n = 112; Angaben: Mittelwert \pm Standardabweichung; Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; BMI: Body Mass Index (Gewicht [kg] / Größe² [m²]); KOF: Körperoberfläche ($0,007184 \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Größe [cm]}^{0,725}$ (DU BOIS, DU BOIS, 1915).

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tabelle 11: Anzahl der berichteten kardiovaskulären Risikofaktoren

Anzahl der Risikofaktoren	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
0	39	34,8
1	44	39,3
2	15	13,4
3	8	7,1
4	6	5,4
Gesamt	112	100

Die Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren im untersuchten Kollektiv wird in Tabelle 11 veranschaulicht. Insgesamt lagen bei 65,2 % des Untersuchungskollektives ein einzelner Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vor. Eine genaue Verteilung der jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren der untersuchten AH-Fußballspieler kann Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

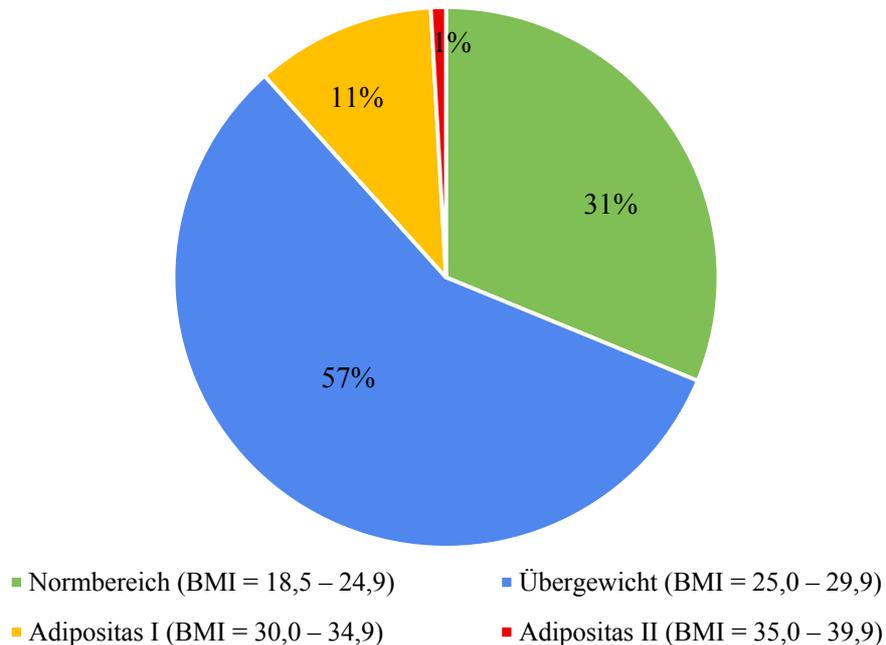
Risikofaktor	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
Diabetes mellitus	5	4,5
Arterielle Hypertonie (RR > 140/90 mmHg)	17	15,2
Hypercholesterinämie	19	17,0
Nikotinkonsum	28	25,0
Ex-Nikotinkonsum	21	18,8
Adipositas (BMI \geq 30 kg/m ²)	13	11,6
Positive Familienanamnese	20	17,9

Abkürzungen: RR: Riva-Rocci; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; BMI: Body Mass Index.

Ein regelmäßiger Nikotinkonsum wurde von 25 % der Teilnehmer angegeben und stellte damit den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktor der Probandengruppe dar. Im Durchschnitt gaben die Probanden $19,0 \pm 10,1$ Pack Years (PY) an. Der Anteil an ehemaligen Rauchern (Ex-Nikotin) beträgt 18,8 % des Untersuchungskollektives. In dieser Gruppe lag ein Konsum von durchschnittlich $14,3 \pm 10,7$ PY vor. Beide Gruppen zusammen stellten 43,8 % des Gesamtkollektives dar.

Die Familienanamnese wurde als positiv betrachtet, wenn in der Familie eines Teilnehmers bei entweder weiblichen Familienangehörigen unter 65 Jahren oder männlichen Familienangehörigen unter 55 Jahren ein Myokardinfarkt oder zerebraler Insult anamnestisch eruiert werden konnte.

Abbildung 7: Verteilung des Body Mass Index



Abkürzungen: BMI: Body Mass Index.

Der BMI lag bei 31 % der AH-Fußballspieler im Normbereich (BMI = 18,5 – 24,9), während sich 57 % der Teilnehmer im übergewichtigen Bereich (BMI = 25,0 – 29,9) befanden. Bei 11 % wurde Adipositas I (BMI = 30,0 – 34,9) und bei 1 % Adipositas II (BMI = 35,0 – 39,9) festgestellt. Im untersuchten Kollektiv befinden sich somit insgesamt 69 % im prä-adipösen oder adipösen Bereich. Abbildung 7 veranschaulicht diese Verteilung.

4.1.3 Relevante Vorerkrankungen

Tabelle 13: Verteilung kardialer Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
KHK	5	4,5
Z.n. Myokardinfarkt	2	1,8
Z.n. Myokarditis	3	2,7
Herzrhythmusstörung	2	1,8
PFO	1	0,9
Aortenstenose	1	0,9
Karotisstenose	1	0,9

Abkürzungen: KHK: Koronare Herzkrankheit; Z.n.: Zustand nach, PFO: Persistierendes Foramen ovale.

In der Studienpopulation gaben 5 Teilnehmer eine koronare Herzkrankheit (KHK) an. In 2 dieser 5 Fälle bestand die Diagnose einer KHK ohne interventionsbedürftige Stenosen zum Zeitpunkt der Herzkatheter-Untersuchung. Bei einem Probanden lag eine KHK vor, die im Jahr 2005 mit Stents im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung versorgt wurde. Beim Vierten dieser 5 Probanden ereignete sich 2007 bei bestehender KHK ein Myokardinfarkt, welche nachfolgend mit einer 5-fach Bypass-Operation versorgt wurde. Beim letzten Teilnehmer dieser Gruppe erfolgte die Versorgung einer bestehenden KHK im Rahmen eines Myokardinfarkts der Vorder- und Seitenwand des Herzens im Jahr 2013 eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit Einsetzen von 2 Stents.

Insgesamt 2 Probanden des Untersuchungskollektives gaben anamnestisch an, die Diagnose einer Herzrhythmusstörung gestellt bekommen zu haben. Im ersten Fall handelte es sich um einen Linksschenkelblock, der sich in Folge eines Myokardinfarktes ausbildete. Im zweiten Fall war ein asymptomatisches Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) bekannt.

Tabelle 14: Verteilung weiterer relevanter Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
Asthma bronchiale	7	6,3
Hypothyreose	5	4,4
Hyperthyreose	1	0,9

4.1.4 Eingenommene Medikamente

Tabelle 15: Anzahl eingenommener blutdrucksenkender Medikamente

Anzahl eingenommener blutdrucksenkender Medikamente	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
0	98	87,5
1	12	10,7
2	2	1,8
Gesamt	112	100

Mit 87,5 % nahm der Großteil der AH-Fußballspieler keine blutdrucksenkenden Medikamente ein. Zur Therapie einer arteriellen Hypertonie nahmen insgesamt 12,5 % der Probanden ein blutdrucksenkendes Medikament oder mehrere blutdrucksenkende Medikamente gleichzeitig ein. 17,7 % der Probanden, bei denen eine arterielle Hypertonie vorlag, nahmen keine blutdrucksenkenden Medikamente ein.

Tabelle 16: Verteilung eingenommener blutdrucksenkender Medikamente

Medikament	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
ACE-Hemmer	9	8,0
AT1-Rezeptor-Antagonist	3	2,7
Beta-Blocker	3	2,7
Diuretikum	1	0,9

Abkürzungen: ACE-Hemmer: Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer; AT1-Rezeptor-Antagonist: Angiotensin-Rezeptor Antagonist.

Tabelle 17: Verteilung weiterer relevanter eingenommener Medikamente

Medikament	Anzahl der Probanden	[%] von der Gesamtanzahl der Probanden
Antiarrhythmikum	1	0,9
Statine	10	8,9
Acetylsalicylsäure (ASS)	5	4,5
Clopidogrel	1	0,9
Marcumar	1	0,9
Metformin	4	3,6
L-Thyroxin	5	4,5

Insgesamt präsentierten sich 19 Teilnehmer mit einer Hypercholesterinämie. Gleichzeitig nahmen aus dieser Gruppe insgesamt 10 Probanden cholesterinsenkende Medikamente ein. Somit nahmen 47,4 % der Teilnehmer mit vorhandener Hypercholesterinämie keine cholesterinsenkenden Medikamente ein.

4.2 Ergebnisse der EKG-Westen

Die Speicherung aller Daten, die mit Hilfe der EKG-Westen der Firma SenseCore während der AH-Fußballspiele gesammelt wurden, erfolgte auf einem zentralen Server der Firma SenseCore in Athen. Aufgrund einer im November 2015 angemeldeten Insolvenz der Firma SenseCore ist nach Rücksprache mit dem Insolvenzverwalter kein Zugriff auf diese Daten mehr möglich gewesen. Eine Auswertung dieser gesammelten Daten war deshalb nicht möglich. Davon betroffen waren auch professionelle Fußballvereine.

4.3 Ergebnisse der laborchemischen Parameter

4.3.1 Laborparameter 1

Tabelle 18: Ergebnisse Laborparameter 1

Laborparameter	Vor Spielbeginn	Nach Spielschluss
Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	7,0 (5,8 / 8,0)	7,5 (6,6 / 9,2)
Erythrozyten [$10^6/\mu\text{l}$]	$4,8 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,3$
Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	$254,6 \pm 51,7$	$264,3 \pm 51,8$
Hämoglobin [g/dl]	$14,8 \pm 0,9$	$14,6 \pm 0,9$
Hämatokrit [%]	$44,3 \pm 2,4$	$43,0 \pm 2,3$

Angaben: Mittelwert \pm Standardabweichung bei Normalverteilung der Variablen; Median (25 %- / 75 %-Quantil) bei nicht normalverteilten Variablen.

Zur Berücksichtigung von durch Dehydratation entstandenen Veränderungen von Blut-, Plasma- und Zellvolumen, erfolgte für alle unmittelbar nach dem Spiel gemessenen Laborparameter eine Korrektur nach der Formel von Dill und Costill (DILL, COSTILL, 1974). Der errechnete Korrekturfaktor betrug 0,98. Die ausführliche Herleitung der Formel nach Dill und Costill kann dem Anhang entnommen werden (DILL, COSTILL, 1974).

Es konnte ein höchst signifikanter Anstieg der Leukozyten-Konzentration nach dem Spiel nachgewiesen werden (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $Z = -6,115$; $p < 0,001$). Die Konzentration der Erythrozyten nahm nach dem Spiel ab und lag höchst signifikant unter dem Ausgangswert vor Spielbeginn ($t(111) = -5,111$; $p < 0,001$). Die Thrombozyten-Konzentration stieg nach dem Spiel höchst signifikant an ($t(111) = 4,749$; $p < 0,001$). Sowohl die Hämoglobin-Konzentration ($t(111) = -5,031$; $p < 0,001$), als auch der Hämatokrit ($t(111) = -8,650$; $p < 0,001$) nahmen nach dem Spiel höchst signifikant ab, wobei dies klinisch irrelevant ist.

4.3.2 Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin

Tabelle 19: Ergebnisse Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin

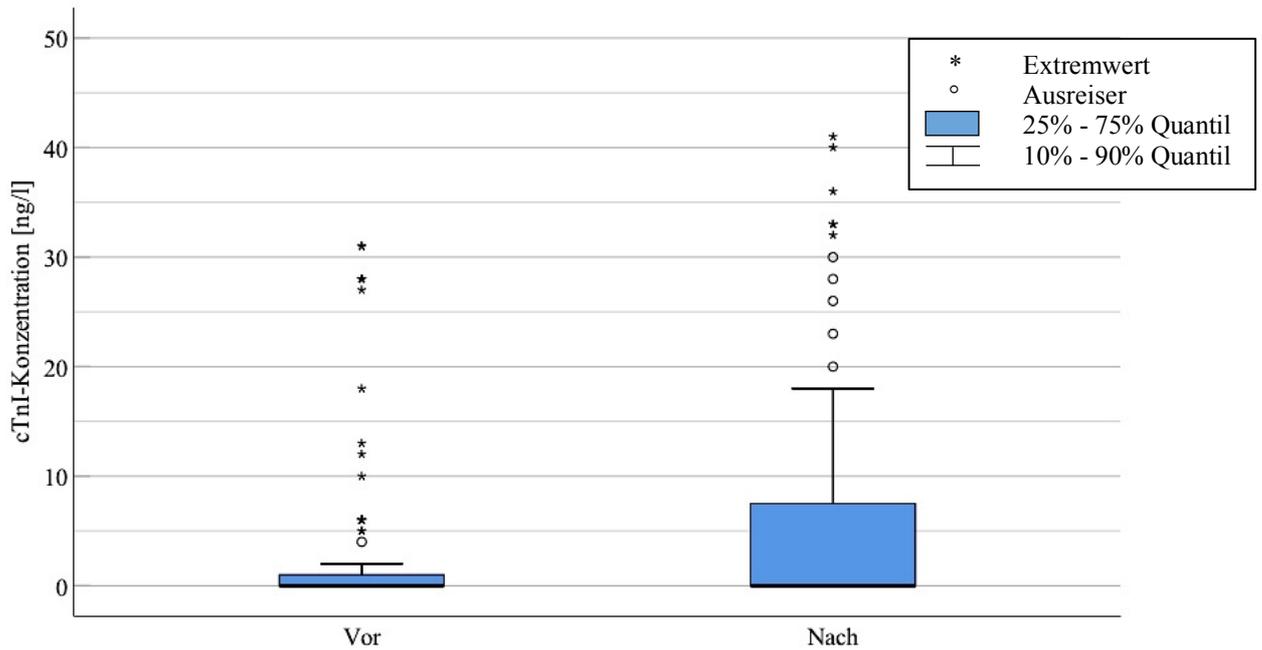
Laborparameter	Vor Spielbeginn	Nach Spielschluss
Kreatinkinase [IU/l]	154 (108 / 237)	203 (142 / 303)
Harnstoff [mg/dl]	37,2 ± 7,2	39,9 ± 8,0
Kreatinin [mg/dl]	0,98 ± 0,14	1,19 ± 0,20

Angaben: Mittelwert ± Standardabweichung bei Normalverteilung der Variablen; Median (25 %- / 75 %-Quantil) bei nicht normalverteilten Variablen.

Die Kreatinkinase-Konzentration stieg nach dem Spiel höchst signifikant an ($Z = -9,110$; $p < 0,001$). Die Harnstoff-Konzentration stieg ebenfalls an und lag nach Spielschluss höchst signifikant über dem Ruhewert vor Spielbeginn ($t(111) = 11,795$; $p < 0,001$). Zudem kam es zu einem höchst signifikanten Anstieg der Konzentration des Kreatinins nach Spielschluss ($t(110) = 18,259$; $p < 0,001$).

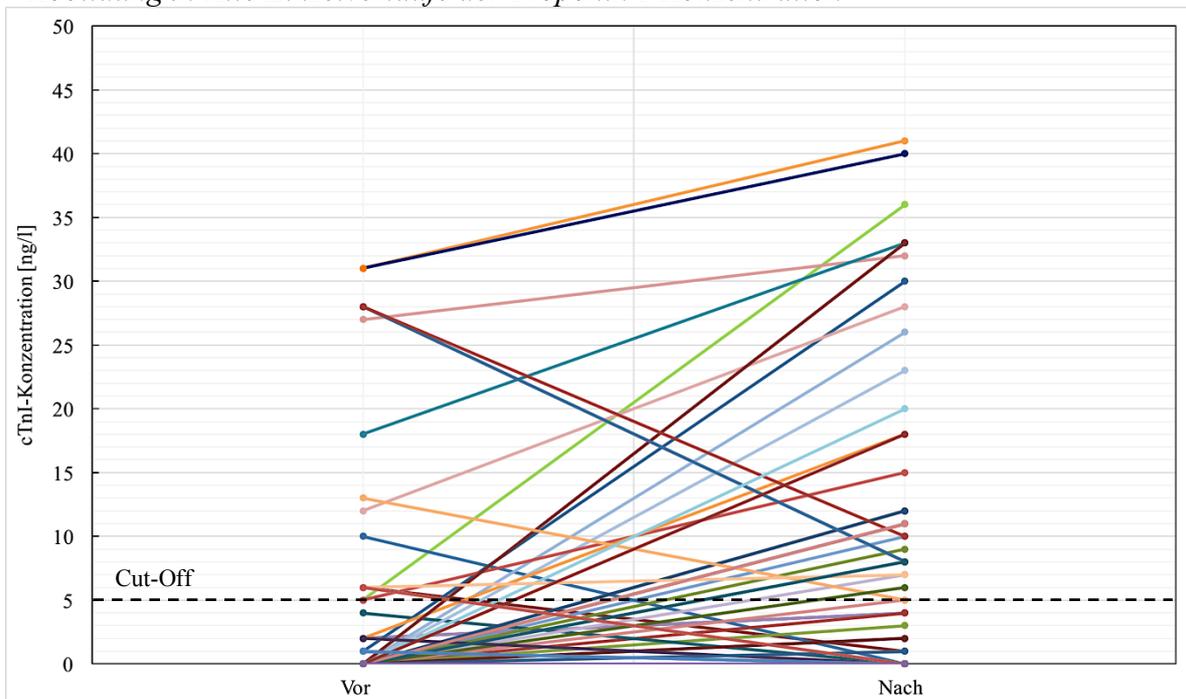
4.3.3 Troponin I

Abbildung 8: Box-Whisker-Plot der Troponin I-Konzentration vor Spielbeginn und nach Spielschluss



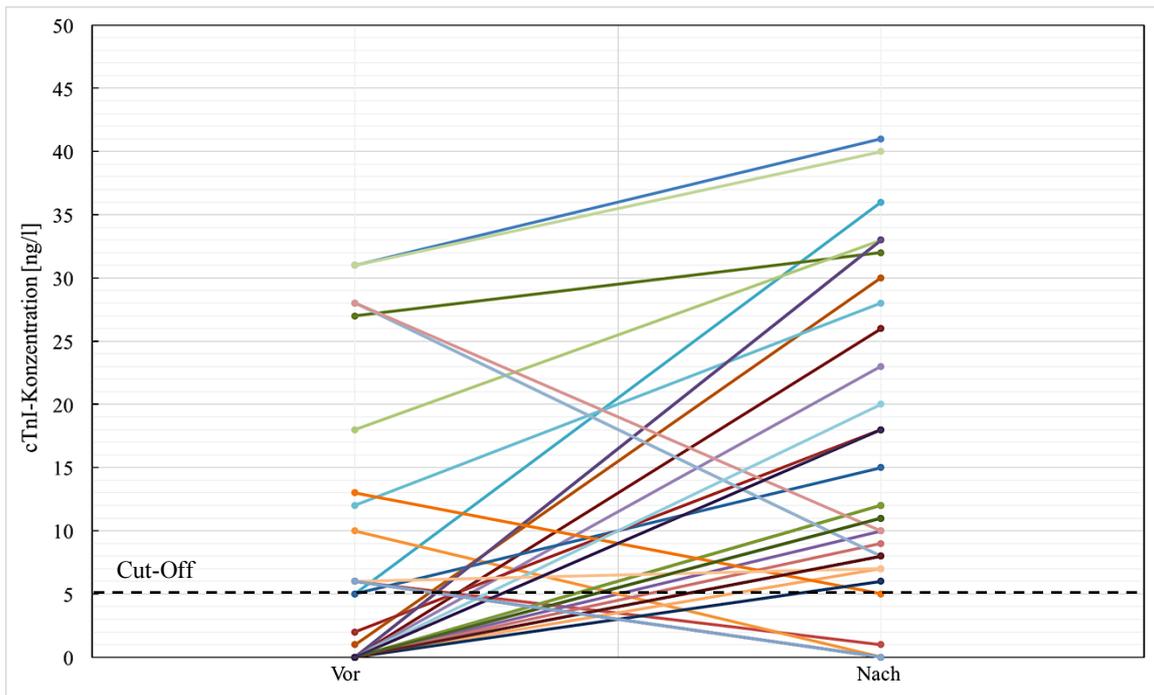
Abkürzungen: cTnI: Kardiales Troponin I; Vor: cTnI-Konzentration vor Spielbeginn; Nach: cTnI-Konzentration nach Spielschluss.

Abbildung 9: Alle Einzelverläufe der Troponin I-Konzentration



Abkürzungen: cTnI: Kardiales Troponin I; Vor: cTnI-Konzentration vor Spielbeginn; Nach: cTnI-Konzentration nach Spielschluss; Cut-Off: Cut-Off-Wert in der Herzinfarkt-Diagnostik.

Abbildung 10: Einzelverläufe der höchsten Troponin I-Anstiege



Abkürzungen: cTnI: Kardiales Troponin I; Vor: cTnI-Konzentration vor Spielbeginn; Nach: cTnI-Konzentration nach Spielschluss; Cut-Off: Cut-Off-Wert in der Herzinfarkt-Diagnostik.

Tabelle 20: Ergebnisse Troponin I

Parameter	Median	25% Quantil	75% Quantil	Minimum	Maximum
cTnI vor [ng/l]	0	0	1	0	176
cTnI nach [ng/l]	0	0	8	0	185

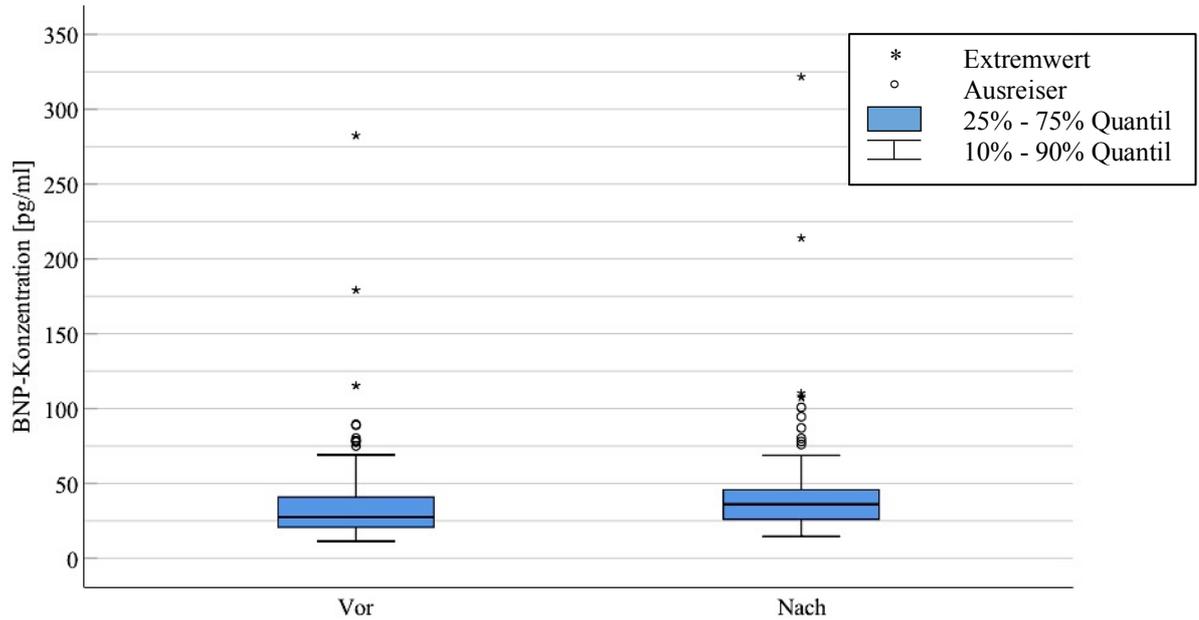
Abkürzungen: cTnI: kardiales Troponin I; cTnI vor: cTnI-Konzentration vor Spielbeginn; cTnI nach: cTnI-Konzentration nach Spielschluss.

Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die Verteilung der vor und nach dem Spiel gemessenen cTnI-Konzentrationen. Abbildung 9 veranschaulicht die Einzelverläufe aller Teilnehmer, während Abbildung 10 die Einzelverläufe der Teilnehmer mit den höchsten cTnI-Anstiegen aufzeigt. Für eine übersichtlichere Darstellung wurde der höchste Extremwert (vor: 176 ng/l; nach: 185 ng/l) jeweils nicht mit abgebildet. Bereits vor Spielbeginn zeigten 18 Spieler eine cTnI-Konzentration über dem Cut-Off-Wert von 5 ng/l. Nach Spielschluss stieg die Zahl der Fußballspieler mit einer cTnI-Konzentration über 5 ng/l auf insgesamt 33 an. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der

deskriptiven Statistik gibt Tabelle 20 wieder. Die cTnI-Konzentration zeigte nach dem Spiel einen höchst signifikanten Anstieg (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $Z = -3,404$; $p = 0,001$).

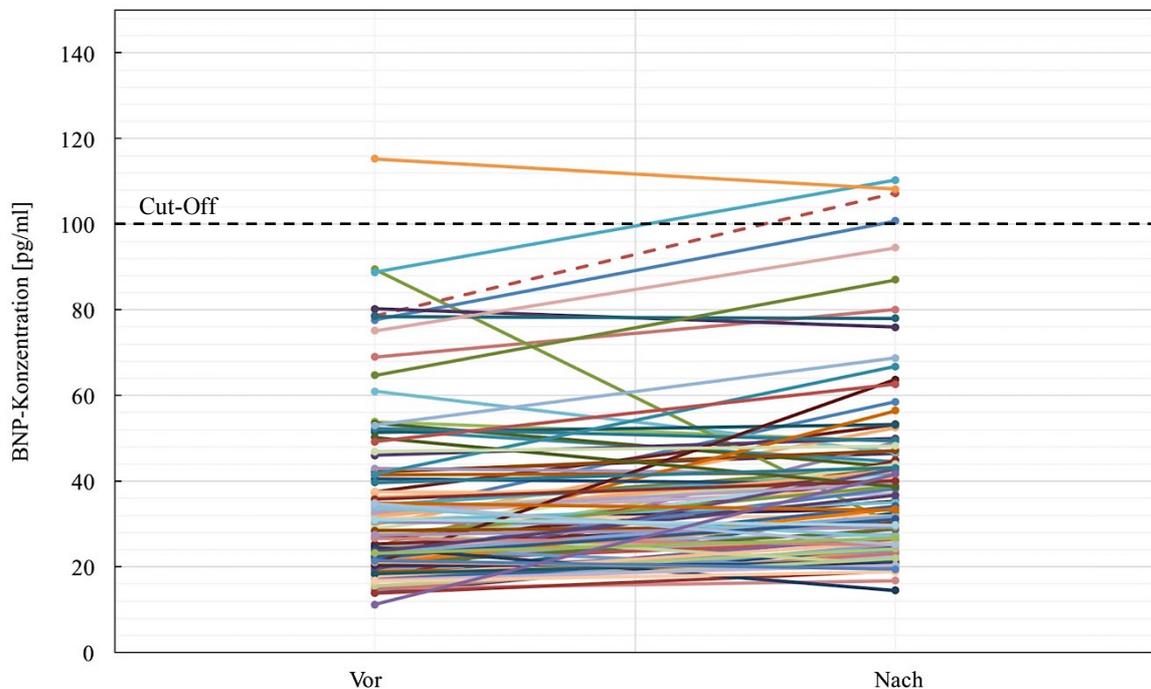
4.3.4 B-Typ Natriuretisches Peptid

Abbildung 11: Box-Whisker-Plot der BNP-Konzentration vor Spielbeginn und nach Spielschluss



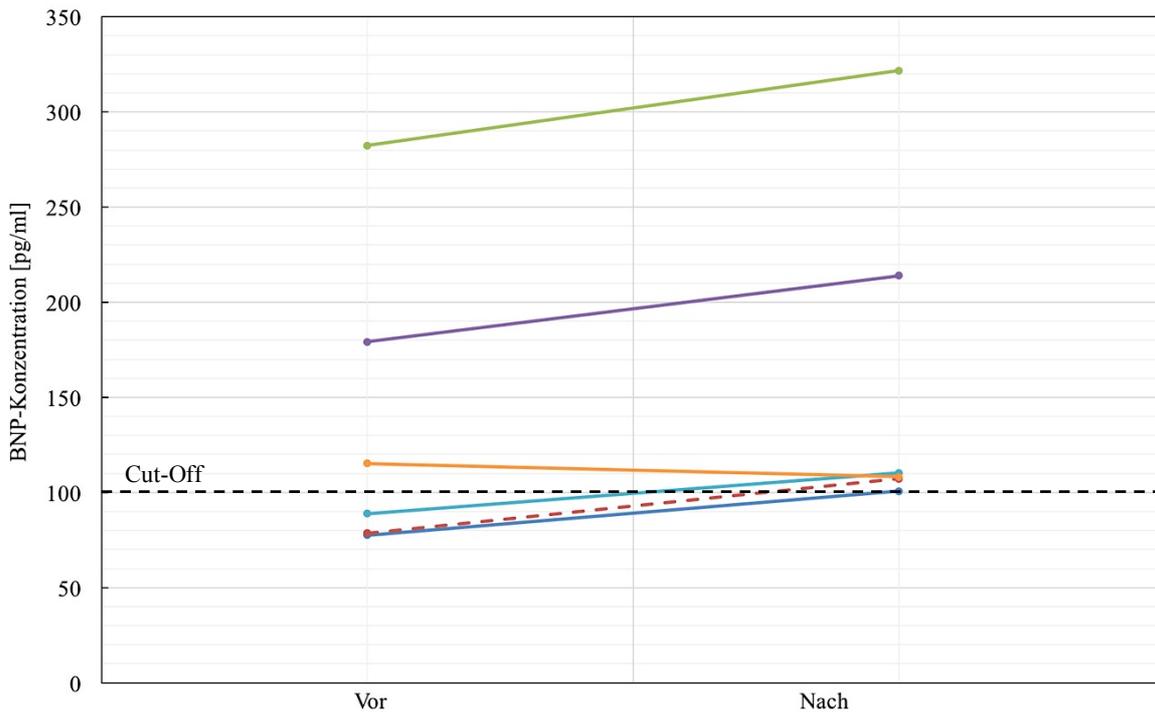
Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; Vor: BNP-Konzentration vor Spielbeginn; Nach: BNP-Konzentration nach Spielschluss.

Abbildung 12: Alle Einzelverläufe der BNP-Konzentration



Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; Vor: BNP-Konzentration vor Spielbeginn; Nach: BNP-Konzentration nach Spielschluss; Cut-Off: Cut-Off-Wert für Herzinsuffizienz; (INVERNESS-MEDICAL, 2009).

Abbildung 13: Einzelverläufe der höchsten BNP-Anstiege



Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; Vor: BNP-Konzentration vor Spielbeginn; Nach: BNP-Konzentration nach Spielschluss; Cut-Off: Cut-Off-Wert für Herzinsuffizienz; (INVERNESS-MEDICAL, 2009).

Tabelle 21: Ergebnisse BNP

Parameter	Median	25% Quantil	75% Quantil	Minimum	Maximum
BNP vor [pg/ml]	27	21	41	11	282
BNP nach [pg/ml]	36	26	46	15	322

Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; BNP vor: BNP-Konzentration vor Spielbeginn; BNP nach: BNP-Konzentration nach Spielschluss.

Abbildungen 11 und 12 veranschaulichen die Verteilung der BNP-Konzentration, die vor Spielbeginn und nach Spielschluss gemessen wurde. Für eine bessere Übersicht wurden in Abbildung 12 die beiden höchsten gemessenen Werte nicht mit abgebildet. Abbildung 13 gibt die Einzelverläufe der Teilnehmer mit den höchsten BNP-Werten wieder. Bereits vor Beginn des Spiels zeigten sich bei 3 Sportlern erhöhte Werte über dem Cut-Off-Wert von 100 pg/ml (115 pg/ml, 179 pg/ml und 282 pg/ml). Bei 2 dieser Spieler stieg die BNP-

Konzentration nach dem Spiel weiter an, während es bei dem dritten Spieler zu einer geringen Abnahme der Konzentration nach dem Spiel kam. Insgesamt 6 Fußballspieler wiesen nach Spielschluss eine BNP-Konzentration über dem Cut-Off-Wert einer Herzinsuffizienz von 100 pg/ml auf. Tabelle 21 sind die wichtigsten Kennwerte der deskriptiven Statistik der BNP-Konzentration zu entnehmen. Die BNP-Konzentration des Untersuchungskollektives stieg im Median an und lag nach Spielschluss höchst signifikant über dem Ausgangswert vor Spielbeginn (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $Z = - 6,284$; $p < 0,001$).

4.3.5 Einzelheiten der Probanden mit den höchsten Werten der Troponin- und BNP-Konzentration

Tabelle 22 stellt nachfolgend Einzelheiten der Studienteilnehmer mit gemessenen maximalen Werten der Troponin I- oder BNP-Konzentration dar.

Tabelle 22: Einzelheiten der Probanden mit Erhöhung der Troponin I- oder BNP-Konzentration

Proband	cTnI vor [ng/l]	cTnI nach [ng/l]	BNP vor [pg/ml]	BNP nach [pg/ml]	Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	Details zu kardiovaskulären Risikofaktoren	Relevante / internistische Vorerkrankungen
6	31	41	20	23	1	Nikotinkonsum (10PY)	Asthma bronchiale
8	6	1	38	53	1	Nikotinkonsum (30PY)	Asthma bronchiale
12	28	8	41	42	2	Arterielle Hypertonie, Ex- Nikotinkonsum (3PY)	-
13	0	10	20	24	4	Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Ex- Nikotinkonsum (13PY), Adipositas	-
17	5	36	61	47	4	Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum (15PY), Adipositas	KHK, Z.n. Myokardinfarkt 2013 (Vorder-und Seitenwand, 2 Stents)
19	10	0	17	22	3	Arterielle Hypertonie, pos. FA, Ex-Nikotinkonsum (20PY)	-

Proband	cTnI vor [ng/l]	cTnI nach [ng/l]	BNP vor [pg/ml]	BNP nach [pg/ml]	Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	Details zu kardiovaskulären Risikofaktoren	Relevante / internistische Vorerkrankungen
22	0	0	77,61	100,80	4	Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum (15PY)	Aortenstenose
23	0	11	52	45	0	-	Morbus Crohn, Morbus Parkinson
24	0	0	79	107	1	Arterielle Hypertonie	Z.n. Prostata-Karzinom
25	0	26	25	28	2	Arterielle Hypertonie, Ex- Nikotinkonsum (13PY)	-
26	27	32	33	38	0	-	-
29	0	0	282	322	2	Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie	KHK, Z.n. Myokardinfarkt 2007 (5 Bypässe)
36	0	12	42	47	1	Pos. FA	-
38	0	5	15	17	0	-	Asthma bronchiale
41	0	33	32	42	0	-	-
43	1	30	179	214	1	Nikotinkonsum (25PY)	Z.n. Myokarditis 2004
44	0	11	17	45	2	Nikotinkonsum (10PY), Adipositas	-

Proband	cTnI vor [ng/l]	cTnI nach [ng/l]	BNP vor [pg/ml]	BNP nach [pg/ml]	Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	Details zu kardiovaskulären Risikofaktoren	Relevante / internistische Vorerkrankungen
45	0	9	34	43	0	-	-
47	18	33	52	50	3	Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum (15PY), pos. FA	-
49	0	23	16	23	2	Hypercholesterinämie, pos. FA	-
50	12	28	25	25	0	-	-
52	0	7	34	37	2	Ex-Nikotinkonsum (20PY), Adipositas, pos. FA	Hypothyreose
56	5	15	21	26	3	Nikotinkonsum (20PY), pos. FA, Adipositas	-
57	1	0	89	110	1	Ex-Nikotinkonsum (10- 15PY)	-
60	2	18	22	31	1	Nikotinkonsum (25PY)	-
61	0	12	41	39	0	-	-
62	0	33	25	30	1	Nikotinkonsum (20PY)	-
70	0	8	31	30	1	Pos. FA	Z.n. Myokarditis

Proband	cTnI vor [ng/l]	cTnI nach [ng/l]	BNP vor [pg/ml]	BNP nach [pg/ml]	Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	Details zu kardiovaskulären Risikofaktoren	Relevante / internistische Vorerkrankungen
72	13	5	32	42	2	Diabetes mellitus, Nikotinkonsum (45PY)	-
73	28	8	22	34	1	Adipositas	-
74	28	10	14	19	3	Hypercholesterinämie, Ex- Nikotinkonsum (5PY), pos. FA	-
78	31	40	21	34	0	-	-
81	6	0	28	21	4	Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum (1PY), Adipositas	-
83	0	20	115	108	1	Nikotinkonsum (5PY)	-
84	6	7	18	26	0	-	-
87	0	6	50	39	0	-	-
89	0	8	18	22	0	-	-
92	0	11	27	25	0	-	-
98	0	18	36	40	1	Pos. FA	-

Proband	cTnI vor [ng/l]	cTnI nach [ng/l]	BNP vor [pg/ml]	BNP nach [pg/ml]	Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	Details zu kardiovaskulären Risikofaktoren	Relevante / internistische Vorerkrankungen
102	176	185	35	33	2	Hypercholesterinämie, pos. FA	-
105	6	0	47	48	0	-	-
110	6	0	49	63	1	Arterielle Hypertonie	Z.n. Perikarderguss 2010

Gemessene Werte über dem Cut-Off-Wert der cTnI- bzw. der BNP-Konzentration sind hervorgehoben; Abkürzungen: cTnI vor: Troponin I-Konzentration vor Spielbeginn; cTnI nach: Troponin I-Konzentration nach Spielschluss; BNP vor: BNP-Konzentration vor Spielbeginn; BNP nach: BNP-Konzentration nach Spielschluss; Pos. FA: Positive Familienanamnese; PY: Pack-Year.

4.4 Zusammenhänge der laborchemischen Parameter

Untersucht wurden Zusammenhänge zwischen den nach Spielschluss gemessenen Konzentrationen der laborchemischen Parameter untereinander sowie Zusammenhänge zu weiteren gemessenen Variablen.

4.4.1 Zusammenhänge zwischen Troponin I und weiteren Laborparametern

Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten von Troponin I und weiteren Laborparametern

Laborparameter	Troponin I
BNP	$r = -0,004$; $p = 0,967$
Kreatinkinase	$r = 0,113$; $p = 0,239$
Harnstoff	$r = -0,014$; $p = 0,888$
Kreatinin	$r = -0,019$; $p = 0,844$

Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; r: Korrelationskoeffizient, p: Signifikanzwert.

Die Berechnung mittels Spearman'schen Rangkorrelation zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der cTnI- und BNP-Konzentration nach dem Spiel. Zudem bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der cTnI-Konzentration nach Spielschluss und den Konzentrationen von Kreatinkinase, Harnstoff und Kreatinin.

4.4.2 Zusammenhänge zwischen Troponin I und weiteren Variablen

Tabelle 24: Korrelationskoeffizienten von Troponin I und weiteren Variablen

Parameter	Troponin I
Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	$r = 0,088$; $p = 0,359$
Diabetes mellitus	$r = - 0,044$; $p = 0,643$
Arterielle Hypertonie	$r = - 0,050$; $p = 0,601$
Dyslipidämie	$r = 0,186$; $p = 0,051$
Nikotinkonsum	$r = 0,065$; $p = 0,497$
Ehemaliger Nikotinkonsum	$r = - 0,090$; $p = 0,348$
Adipositas	$r = - 0,006$; $p = 0,947$
Positive Familienanamnese	$r = 0,207$; $p = 0,029^1$
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	$r = 0,055$; $p = 0,565$

Anmerkungen: ¹: Nach Überprüfung mittels Bootstrap Analyse als nicht signifikant gewertet;
Abkürzungen: r : Korrelationskoeffizient, p : Signifikanzwert.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen cTnI und der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren nachgewiesen werden. Es wurde zudem kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von cTnI und der Präsenz von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinkonsum, ehemaligem Nikotinkonsum, Adipositas oder einer positiven Familienanamnese beobachtet. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der cTnI-Konzentration und dem Vorkommen kardiovaskulärer Vorerkrankungen.

4.4.3 Zusammenhänge zwischen B-Typ Natriuretischem Peptid und weiteren Laborparametern

Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten von BNP und weiteren Laborparametern

Laborparameter	BNP
Kreatinkinase	$r = -0,104$; $p = 0,274$
Harnstoff	$r = 0,069$; $p = 0,472$
Kreatinin	$r = 0,056$; $p = 0,555$

Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; r: Korrelationskoeffizient, p: Signifikanzwert.

Mittels Spearman'scher Rangkorrelation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der gemessenen BNP-Konzentration und den Konzentrationen von Kreatinkinase, Harnstoff und Kreatinin nach Spielschluss beobachtet werden.

4.4.4 Zusammenhänge zwischen B-Typ Natriuretischem Peptid und weiteren Variablen

Tabelle 26: Korrelationskoeffizienten von BNP und weiteren Variablen

Parameter	BNP
Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren	$r = 0,016$; $p = 0,866$
Diabetes mellitus	$r = - 0,005$; $p = 0,958$
Arterielle Hypertonie	$r = 0,186$; $p = 0,050^1$
Dyslipidämie	$r = 0,126$; $p = 0,186$
Nikotinkonsum	$r = 0,029$; $p = 0,765$
Ehemaliger Nikotinkonsum	$r = - 0,024$; $p = 0,803$
Adipositas	$r = - 0,106$; $p = 0,266$
Positive Familienanamnese	$r = - 0,080$; $p = 0,400$
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	$r = 0,373$; $p < 0,001$

Anmerkungen: ¹: Nach Überprüfung mittels Bootstrap Analyse als nicht signifikant gewertet;
 Abkürzungen: BNP: B-Typ Natriuretisches Peptid; r: Korrelationskoeffizient, p: Signifikanzwert.

Es konnte ein moderater positiver Zusammenhang zwischen der BNP-Konzentration und dem Vorkommen kardiovaskulärer Vorerkrankungen nachgewiesen werden, der sich als höchst signifikant herausstellte ($r = 0,373$; $p < 0,001$). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von BNP nach Spielschluss und der Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren. Es konnte zudem kein signifikanter Zusammenhang zwischen der BNP-Konzentration und dem Auftreten von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinkonsum, ehemaligem Nikotinkonsum, Adipositas oder einer positiven Familienanamnese nachgewiesen werden.

4.4.5 Zusammenhänge weiterer laborchemischer Parameter

Tabelle 27: Korrelationskoeffizient von Kreatinin und Harnstoff

Laborparameter	Kreatinin
Harnstoff	$r = 0,114$; $p = 0,233$

Abkürzungen: r: Korrelationskoeffizient, p: Signifikanzwert.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kreatinin- und Harnstoff-Konzentration nach dem Spiel beobachtet werden.

5 Diskussion

Plötzliche kardiale Todesfälle, die sich im Sport ereignen, stellen immer ein tragisches Ereignis dar und führen regelmäßig zu öffentlichen und wissenschaftlichen Diskussionen über die Gefahren einer sportlichen Betätigung für das Herz-Kreislaufsystem. Insbesondere dem AH-Fußball sollte aufgrund einer großen Teilnehmerzahl in Deutschland, eines erhöhten Alters der Spieler und einem mit diesem einhergehenden größeren kardiovaskulären Risikoprofil ein besonderes Augenmerk zukommen. Umso überraschender ist es, dass zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Untersuchung noch keine Vorstudien zur kardiovaskulären Belastung im AH-Fußball existierten. Ziel dieser Studie war es deshalb, Fußballspieler im AH-Bereich durch eine umfangreiche Anamnese von kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen, Überwachung des Herzrhythmus während eines Fußballspieles mittels EKG-Weste und zudem Messung laborchemischer kardialer Marker vor und nach erfolgter Belastung zu untersuchen.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass intensive körperliche Anstrengungen während der Teilnahme eines Fußballspieles im AH-Bereich zu einem Anstieg der kardialen Marker Troponin I und BNP führen. Zudem wurde erwartet, dass Troponin I-Anstiege unabhängig von BNP-Erhöhungen auftreten. Gleichzeitig wurde vermutet, dass eine erhöhte Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren bei AH-Fußballspielern mit einem vermehrten Auftreten belastungsinduzierter Anstiege von Troponin und BNP einhergeht. Zuletzt wurde postuliert, dass die Kombination aus einer vermehrten körperlichen Belastung mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil die Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen im AH-Fußball unterstreicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten zeigen, dass intensive körperliche Belastungen während eines Fußballspieles im AH-Bereich zu Anstiegen der kardialen Marker Troponin I und BNP führen können. Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen einem Anstieg der BNP-Konzentration und einer Erhöhung der Troponin-Konzentration festgestellt werden.

5.1 Bedeutung von Troponin-Anstiegen nach Belastung

Die vorliegende Arbeit stellte zum Zeitpunkt der Durchführung die erste Untersuchung dar, bei welcher die Auswirkungen eines Fußballspieles auf die Troponin-Konzentration von Spielern im AH-Bereich evaluiert wurden. Durch die kardiale Belastung während eines AH-Fußballspieles zeigte sich die nach Belastungsende gemessene Troponin I-Konzentration der AH-Fußballspieler signifikant erhöht. Bei insgesamt 30 % der Spieler kam es zudem nach Spielschluss zu einem Überschreiten der Troponin I-Konzentration über den von Chapman et al. und Shah et al. empfohlenen Grenzwert von 5 ng/l, in Folge dessen Nachkontrollen des Troponin-Wertes zum Ausschluss eines AMI durchgeführt werden sollten.

Diese Beobachtung liegt damit auf einer Linie mit zahlreichen Studien, die sich mit den Auswirkungen körperlicher Anstrengung auf kardiale Marker in verschiedenen Sportarten beschäftigt haben. Insbesondere für Ausdauersportarten wurde eine Erhöhung der Troponin-Konzentration vielfach beschrieben (REGWAN et al., 2010). So wurde von Fortescue et al. in einer Untersuchung von 482 Teilnehmern des Boston Marathons im Jahr 2002 bei 68 % der Teilnehmer moderate Erhöhungen und bei 11 % der Läufer signifikante Erhöhungen der Troponin-Konzentration festgestellt (FORTESCUE et al., 2007). Auch eine umfassende Meta-Analyse von Shave et al., die mehr als 1000 Athleten in verschiedenen Ausdauersportarten untersuchte, konnte eine Erhöhung der Troponin T-Konzentration nach Belastungsende bei 47 % der Teilnehmer beobachten (SHAVE et al., 2007).

Die Einführung der sensibleren hochsensitiven Troponin-Assays führte zu einer verbesserten Genauigkeit der Messung der Troponin-Konzentration und zu einer Herabsetzung der Nachweisgrenze (MINGELS et al., 2009; WU, JAFFE, 2008). Metastudien, die nachfolgend durch hs-Assays erhobene Daten ausgewertet haben, konnten zeigen, dass Anstiege der Troponin-Konzentration bei Läufern deutlich häufiger vorkommen, als zunächst angenommen (SEDAGHAT-HAMEDANI et al., 2015; VILELA et al., 2014). Es wird mittlerweile deshalb davon ausgegangen, dass ein Großteil der Athleten, die solchen Belastungen ausgesetzt sind, einen vorübergehenden Anstieg der Troponin-Konzentration aufweisen (SCHARHAG et al., 2013).

Ein wichtiger Unterschied zu den vorangeführten Untersuchungen in Ausdauersportarten ist jedoch die Art der Belastung, der die Athleten in der vorliegenden Studie während

eines AH-Fußballspieles ausgesetzt waren. So führte in dieser Untersuchung eine vergleichsweise kurze Belastung in Form von zwei 30-minütigen Spielhälften, unterbrochen durch eine 15-minütige Halbzeitpause, zu einem signifikanten Anstieg der Troponin-Konzentration. Im Vergleich zu Ausdauersportarten wie Marathon- oder Triathlon-Läufen liegt somit bei einem AH-Fußballspiel eine vielfach kürzere Belastungsdauer vor. Es lässt sich jedoch annehmen, dass gleichzeitig eine höhere Belastungsintensität in einem AH-Fußballspiel vorhanden ist. Zudem konnten Wegmann et al. aufzeigen, dass sowohl Trainingseinheiten, als auch Fußballspiele im AH-Bereich mit einer hohen Belastungsintensität einhergehen (WEGMANN et al., 2016).

Diese Annahme ist zudem sehr gut mit den Ergebnissen einer Untersuchung von Shave et al. zu vereinbaren, in der nachgewiesen werden konnte, dass Troponin-Anstiege häufiger nach einer kürzeren Belastung auftreten, die vermutlich mit einer höheren Belastungsintensität ausgeführt werden (SHAVE et al., 2007). Es ist deshalb anzunehmen, dass Troponin-Anstiege in Folge körperlicher Anstrengung primär von der Intensität und sekundär von der Dauer der erfolgten Belastung abhängig sind (SCHARHAG et al., 2011). Diese Annahme konnte durch weitere Studien bestätigt werden (EIJSSVOGELS et al., 2014; FU et al., 2009; LEGAZ-ARRESE et al., 2011).

Als weiterer Faktor für einen Anstieg der Troponin-Konzentration wurde zu Beginn die Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren der Teilnehmer diskutiert. Die aufgestellte Hypothese, dass eine erhöhte Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem vermehrten Anstieg der Troponin-Konzentration einhergeht, bestätigte sich jedoch in dieser Studie nicht.

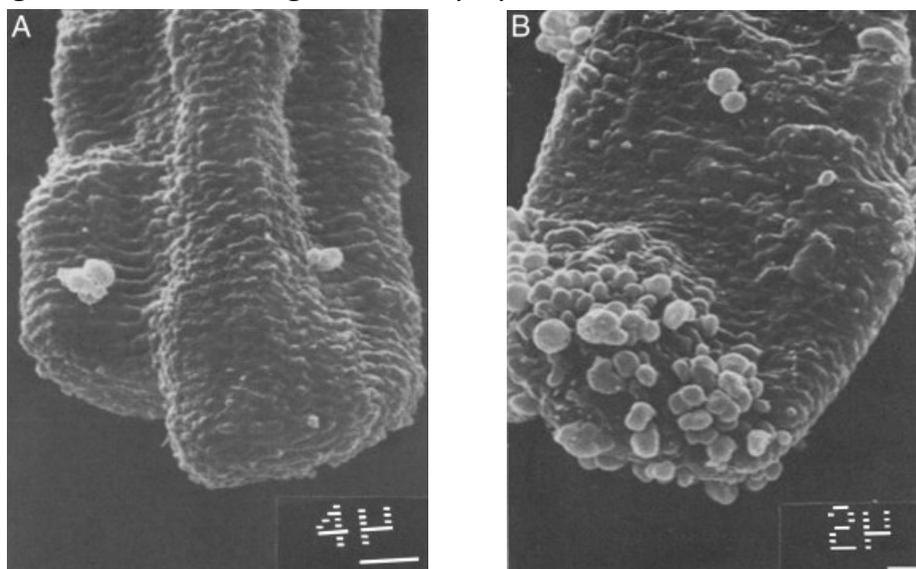
Dass es durch Sport zu einem Anstieg der Troponin-Konzentration kommen kann, ist ausführlich belegt. Jedoch ist nachfolgend die Frage zu stellen, wie es zu diesen Erhöhungen kommt. Lange wurde angenommen, dass es sich bei der Freisetzung von Troponin nach sportlicher Betätigung, genau wie bei einem akuten Koronarsyndrom, um eine Nekrose der Kardiomyozyten handelt. Allerdings spricht die unterschiedliche Freisetzungskinetik von Troponin nach Belastung im Vergleich zur Freisetzung im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms gegen diesen Ansatz (MIDDLETON et al., 2008; SCHARHAG et al., 2006; SHAVE et al., 2010).

Seit einiger Zeit steht dieser Theorie deshalb eine weitere denkbare Erklärung für belastungsbedingte Troponin-Anstiege gegenüber. Es konnte nachgewiesen werden, dass körperliche Anstrengungen eine passagere Erhöhung der Membranpermeabilität der

Kardiomyozyten bedingen können, die nachfolgend zu einer Freisetzung von Troponin aus dem zytoplasmatischen Pool führt (SCHARHAG et al., 2008; SHAVE et al., 2010). Als Ursache für diese Freisetzung kommen verschiedene Mechanismen in Frage, wie mechanischer Stress, Auswirkungen freier Radikale, Änderungen des pH-Wertes, belastungsinduzierte Änderungen des Fett- und Glukosestoffwechsels, inflammatorische Prozesse, Spasmen der Koronargefäße und Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration (GOETTE et al., 2009; KORFF et al., 2006; MCNEIL, KHAKEE, 1992; SCHARHAG, 2012; SCHARHAG et al., 2008; SCHARHAG et al., 2011; SHAVE et al., 2010).

Eine weitere mögliche Erklärung, die der Theorie einer Nekrose der Kardiomyozyten gegenübersteht, bieten Hessel et al. Sie konnten nachweisen, dass Integrine auf Dehnung durch körperliche Anstrengung reagieren und eine Freisetzung von Troponin aus den Kardiomyozyten ohne Auftreten einer Nekrose herbeiführen können (HESSEL et al., 2008). Ein anderer, etwas neuerer Erklärungsansatz, ist die Theorie einer Bläschenbildung in der Membran der Kardiomyozyten in Folge einer temporären Ischämie. Auf diese Weise ausgebildete Bläschen können nach einer Reoxigenierung entweder wieder in die Zellen resorbiert oder in den Kreislauf entlassen werden und hierdurch zytoplasmatische Inhalte, wie Troponin, freisetzen (LIPPI, BANFI, 2010). Es wird davon ausgegangen, dass es durch sportliche Belastung zu einer passageren Ischämie kommen kann, und es nach Beendigung der Belastung zu einer Reoxigenierung mit nachfolgender Freisetzung der Bläschen kommt (GRESSLIEN, AGEWALL, 2016).

Abbildung 14: Bläschenbildung in Kardiomyozyten



A: Grundzustand; B: Bläschenbildung nach 30-minütiger Anoxie (SCHWARTZ et al., 1984).

Zudem könnten Troponin-Anstiege nach sportlicher Betätigung Ausdruck einer Anpassung auf die erfolgte Belastung und eines physiologischen Remodelings des Myokards sein. Diese Adaption könnte erklären, warum es bei wiederholter Belastung innerhalb weniger Tage zu einem verminderten Troponin-Anstieg bei Sportlern kommt (GRESSLIEN, AGEWALL, 2016; MEHTA et al., 2012; MIDDLETON et al., 2007; MINGELS et al., 2010). In einem letzten Ansatz wird argumentiert, dass eine Verminderung der Nierenfunktion, eine Dehydration oder eine Troponin-Expression in der quergestreiften Muskulatur zu einer fälschlichen Troponin-Erhöhung nach Belastung führen könnte. Während ein Zusammenhang zwischen einem Anstieg von Troponin und Kreatinin in verschiedenen Studien beobachtet wurde, konnte diese in weiteren Untersuchungen allerdings nicht reproduziert werden (GRESSLIEN, AGEWALL, 2016; KNEBEL et al., 2009; PLANER et al., 2012; SAHLEN et al., 2009). Auch in dieser Studie spricht eine fehlende Korrelation zwischen Anstiegen von Troponin und Kreatinin gegen diese Hypothese.

Endgültige Nachweise, dass es sich bei Troponin-Anstiegen nach körperlicher Anstrengung mit Sicherheit um eine physiologische Anpassung und Adaption an eine gegebene Belastung mit Freisetzung aus dem zytoplasmatischen Pool handelt, fehlen zum jetzigen Standpunkt noch. Jedoch sprechen mit der vielfach beobachteten Freisetzungskinetik, der hohen Anzahl an gesunden Teilnehmern mit Anstiegen nach erfolgter Belastung sowie dem häufigen Fehlen von Symptomen, viele Faktoren für eine physiologische Freisetzung von Troponin und gegen eine Nekrose der Kardiomyozyten als zugrundeliegende Ursache. Die große Mehrheit der aktuellen Untersuchungen weist eindeutig in diese Richtung, sodass zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden kann, dass es sich um einen physiologischen Vorgang handelt (DONNELLAN, PHELAN, 2018; GRESSLIEN, AGEWALL, 2016).

5.2 Bedeutung von BNP-Anstiegen nach Belastung

Neben dem Einfluss auf die Troponin-Konzentration wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls erstmals die Auswirkung körperlicher Anstrengung während eines Fußballspiels im AH-Bereich auf die BNP-Konzentration der Spieler untersucht. In der Probandengruppe stieg die BNP-Konzentration in Folge der Belastung im Median signifikant an. Bei insgesamt 5,4 % der Teilnehmer konnte zudem eine BNP-

Konzentration über dem Cut-Off-Wert einer Herzinsuffizienz von 100 pg/ml beobachtet werden. Die Hypothese, dass es keinen Zusammenhang zwischen einem Anstieg der BNP-Konzentration und einer Erhöhung der Troponin-Konzentration nach erfolgter Belastung gibt, bestätigte sich in dieser Studie auch für AH-Fußballer. Diese Beobachtung stützt damit ein Ergebnis, zu dem auch viele vorangegangene Untersuchungen in verschiedenen anderen Sportarten gelangt sind (KNEBEL et al., 2009; SCHARHAG, 2012; SCHARHAG et al., 2005; SCHERR et al., 2011).

Auch mit einer Erhöhung der BNP-Konzentration nach Fußballspielen im AH-Bereich, präsentiert sich in dieser Untersuchung ein ähnliches Ergebnis, das zuvor in verschiedenen Untersuchungen für andere Sportarten vorgebracht wurde. So sind Erhöhungen der BNP-Konzentration nach Belastung, ähnlich zu den beschriebenen belastungsinduzierten Troponin-Anstiegen, insbesondere für Ausdauersportarten vorbeschrieben worden (SCHARHAG et al., 2008; SCHARHAG et al., 2005; VILELA et al., 2015). Inzwischen konnten in unterschiedlichen Studien einzelne Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf den Anstieg der BNP-Konzentration nehmen.

Wie bereits erwähnt, scheint sowohl die Belastungsintensität als auch die Belastungsdauer einen Einfluss auf BNP-Anstiege auszuüben (SCHARHAG, 2012; SCHARHAG et al., 2013). Im Gegensatz zu Troponin-Anstiegen ist ein Anstieg von BNP und NT-proBNP in Folge einer körperlichen Anstrengung jedoch primär durch die Dauer und nur sekundär durch die Intensität der erfolgten Belastung bedingt (SCHARHAG et al., 2011).

Zudem scheint es neben Dauer und Intensität der Belastung entscheidend zu sein, wie lange ein Teilnehmer eine bestimmte Sportart ausübt und dementsprechend welchen Trainingszustand der Proband zum Zeitpunkt der Untersuchung aufweist. Neilan et al. konnten bspw. aufzeigen, dass der Anstieg der BNP-Konzentration nach dem Boston Marathon im Jahr 2005 und 2006 invers mit dem Umfang zuvor erfolgten Lauftrainings korreliert (NEILAN et al., 2006). Als weitere Einflussfaktoren auf die BNP- und NT-proBNP-Konzentration konnten in verschiedenen Studien das Alter und Geschlecht der Teilnehmer identifiziert werden (HERRMANN et al., 2003; NIE et al., 2011; VIDOTTO et al., 2005). Die vor Durchführung der Studie aufgestellte Hypothese, dass eine erhöhte Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem vermehrten Auftreten belastungsinduzierter Anstiege von BNP einhergeht, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen

schon vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen und einem Anstieg der BNP-Konzentration in Folge der Belastung.

Neben den verschiedenen Faktoren, die zu einer Erhöhung der BNP-Konzentration führen können, ist der zugrundeliegende Mechanismus des Anstieges von Bedeutung. Während von einer Arbeitsgruppe zeitweise eine belastungsinduzierte Immunreaktion als Ursache des BNP-Anstiegs nach körperlicher Betätigung angenommen wurde, wird mittlerweile davon ausgegangen, dass eine belastungsbedingte Erhöhung der myokardialen Wandspannung zu einer Ausschüttung von BNP führt (MCLACHLAN, MOSSOP, 2006; SCHARHAG et al., 2008). Ein Blick auf die physiologischen Effekte des Hormons BNP macht diese Erklärung sehr plausibel. Wie zu Beginn der Arbeit angesprochen, führt BNP zu einer Hemmung der Sympathikus-Aktivität, Vasodilatation, Natriurese und Diurese. Durch diese Mechanismen wird über eine Verminderung der myokardialen Wandspannung ein kardioprotektiver Effekt erzielt. Somit kann es sich bei der vermehrten Freisetzung von BNP nach längerer, oder kürzerer und dafür umso intensiverer, Belastung um eine myokardiale Antwort auf bzw. eine Adaption an eine Mehrbelastung durch körperliche Arbeit handeln. Das zuvor diskutierte inverse Verhältnis des belastungsinduzierten BNP-Anstieges zum Trainingszustand bzw. dem zuvor erfolgten Trainingsumfang scheint diese Annahme zu bestätigen (SCHARHAG et al., 2008). Dieser Ansatz kann somit erklären, wie es bei gesunden Sportlern nach längerer körperlicher Anstrengung zu Anstiegen der BNP-Konzentration kommen kann, ohne, dass gleichzeitig eine pathologische Ursache vorliegen muss.

5.3 Vorsorgeuntersuchungen im Sport

Das frühzeitige Erkennen von Sportlern, die ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen kardialen Tod haben, stellt die wirksamste Methode dar, um diesem vorbeugen zu können (CORRADO et al., 2006). Denn ein Großteil der Sportler mit erhöhtem Risiko präsentiert vor dem Ereignen eines PHT keine auffälligen Symptome, die zu einem frühen Erkennen führen würden (TÖNNIS et al., 2015). Gleichzeitig existieren bei diesen Athleten häufig einzelne Hinweise, die im Rahmen einer körperlichen Untersuchung auffallen können (THOMPSON et al., 2007).

Die Wirksamkeit von Screening-Untersuchungen spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen verschiedener Organisationen wider. Sowohl die ESC, als auch die AHA

empfehlen zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse im Leistungssport eine Screening-Untersuchung (MARON et al., 2007; MONT et al., 2017). Auch das International Olympic Committee (IOC) empfiehlt vor Ausübung des Sportes ein Screening (LJUNGQVIST et al., 2009). Zudem wurde von der FIFA und der Union of European Football Associations (UEFA) eine Screening-Untersuchung der Fußballspieler sogar als obligate Voraussetzung für die Teilnahme an offiziellen Wettbewerben festgelegt (TÖNNIS et al., 2015). Man ist sich somit einig, dass Screening-Untersuchungen sinnvoll sind. Uneinigkeit herrscht jedoch über den Umfang und Inhalt des Screenings.

Die ESC empfiehlt mindestens die Erhebung einer Anamnese/Familienanamnese in Kombination mit der Durchführung einer körperlichen Untersuchung sowie eines Ruhe-12-Kanal-EKGs (MONT et al., 2017). Die Durchführung eines EKGs wird damit begründet, dass auf diese Weise viele kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt werden, die einen PHT vor allem bei jungen Athleten verursachen können. Dabei wird sich auf die positiven Ergebnisse berufen, die in Italien durch Einführung eines Screening-Programmes erzielt werden konnten (MARON et al., 2007). Seit Start dieses Programmes sind alle Athleten im Alter von 12 bis 25 Jahren, die in einem organisierten Sport antreten, dazu verpflichtet, sich jährlich einer Untersuchung eines Sportmediziners zu unterziehen um eine Freigabe für diesen Sport zu erhalten (PELLICCIA, MARON, 1995). Auf diese Weise konnte in der Region Venetien seit Einführung der obligaten Untersuchung 1979 das Auftreten eines plötzlichen kardialen Todes um 89 % gesenkt werden (CORRADO et al., 2006). Es ist jedoch zu beachten, dass in dieser Region arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien (ARVC) überdurchschnittlich häufig vorkommen, die in einem Ruhe-EKG gut zu erkennen sind (CORRADO et al., 2003). Vergleichbar eindruckliche Ergebnisse sind deshalb in anderen Regionen nicht zu erwarten (LASZLO et al., 2018).

Im Vergleich dazu, gibt die AHA in den USA keine Empfehlung zur Durchführung eines Ruhe-EKGs in Screening-Untersuchungen. In der Begründung dieser Entscheidung werden verschiedene Faktoren aufgeführt. Einerseits sind die für dieses Konzept notwendigen Rahmenbedingungen in den USA aktuell nicht vorhanden. Andererseits wäre ein Neuaufbau eines solchen Programmes aufgrund der hohen Bevölkerungszahl sehr teuer und zudem durch eine große geographische Verteilung der Menschen sehr aufwendig. Unabhängig von den entstehenden Kosten wäre aber insbesondere das ohnehin schon überlastete Gesundheitssystem der USA nicht in der Lage, die

notwendigen medizinischen Ressourcen, wie bspw. medizinisches Personal zur Durchführung der Screening-Untersuchungen, zu stellen (MARON et al., 2007).

In Deutschland sind die Empfehlungen für Vorsorgeuntersuchungen im Sport von der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) erarbeitet worden und lehnen sich an den Empfehlungen der ESC an (DGSP, 2007). Auch die DGSP empfiehlt mindestens eine Anamnese, körperliche Untersuchung und ein Ruhe-EKG. Je nach Risikogruppe ist anschließend eine weitergehende sportmedizinische Diagnostik (Ergometrie, Echokardiographie oder Spiroergometrie) entweder obligat durchzuführen oder fakultativ empfohlen. Personen mit vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen sollten sich vor Aufnahme einer körperlichen Belastung einer solchen sportmedizinischen Untersuchung unterziehen (DGSP, 2007). Gesunde Sportler unter 35 Jahren sollten zumindest einmalig sportmedizinisch untersucht werden. Sportlern ab 35 Jahren wird dagegen ein regelmäßiger Check-up alle 2 Jahre empfohlen (DGSP, 2007). Gleichzeitig sind für diese Gruppe spezifische Untersuchungsempfehlungen vorhanden (vgl. Tabelle 27). Zuletzt wird Athleten, die entweder sehr leistungsorientiert trainieren oder an Wettkämpfen teilnehmen, eine jährliche sportmedizinische Untersuchung empfohlen (DGSP, 2007; LASZLO et al., 2018).

Tabelle 28: Untersuchungsempfehlungen der DGSP

	Empfehlung zur sportmedizinischen Vorsorgeuntersuchung für Personen über 35 Jahre - Internistischer Teil	
Anamnese	Erhebungsbogen (Sportärztliche Vorsorgeuntersuchung), vom Patienten auszufüllen, Ergänzung durch den Arzt	
Klinische Untersuchung	Erhebungsbogen (Klinischer Untersuchungsbogen), vom Arzt auszufüllen	
Bestimmung der Risikofaktoren	Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Blutzucker, Blutdruck, Rauchen	
Laborchemische Untersuchungen	Gesamtcholesterin LDL HDL HDL Nüchtern-Blutzucker HbA _{1c}	<u>Pathologisch</u> > 200 mg/dl > 130 mg/dl < 40 mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen) > 126 mg/dl > 6 %

	Empfehlung zur sportmedizinischen Vorsorgeuntersuchung für Personen über 35 Jahre - Internistischer Teil
Apparative Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Ruhe-EKG <ul style="list-style-type: none"> ○ Obligate Untersuchung • Ergometrie/Belastungs-EKG <ul style="list-style-type: none"> ○ Jedes Alter bei Symptomen ○ Älter als 65 Jahre auch ohne Risikofaktoren ○ Männer > 40 Jahre, Frauen > 50 Jahre, wenn ≥ 1 Risikofaktor und vor dem Beginn intensiver Belastungen ○ Nicht obligatorisch bei Gesunden ohne Risikofaktoren • Echokardiographie <ul style="list-style-type: none"> ○ Jährlich bei Familien mit HOCM ○ Bei Verdacht auf Klappenerkrankung ○ Strukturelle Herzerkrankung
Beurteilung	Befunde unauffällig \longrightarrow Sportgesund Befunde pathologisch \longrightarrow Weiterführende internistische Untersuchungen

Abkürzungen: HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein HOCM: Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie; (DGSP, 2007).

Bezüglich der Durchführung eines EKGs im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung im Sport gibt es jedoch auch Kritik. So kann die regelmäßige Ausübung von Sport zu strukturellen und funktionellen Adaptionen des Herzens führen, die Veränderungen im EKG bedingen können (LASZLO et al., 2018). In diesen Fällen kann die Auswertung eines solchen EKGs erschwert sein und zu einer höheren Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen führen. Diese würden eine weiterführende Diagnostik mit sich bringen, die wiederum mit einem vermehrten Kostenaufwand verbunden ist.

Zudem konnten die im Jahr 2010 herausgegebenen Empfehlungen der ESC zur Interpretation eines EKGs innerhalb eines Check-ups zwar eine Verbesserung im Vergleich zu vorherigen Richtlinien bringen, hatten jedoch trotzdem eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen zur Folge (BROSNAN et al., 2014; WEINER et al., 2011). Das Bemühen um eine weitere Verbesserung führte im Jahr 2013 zur Erstellung der sogenannten Seattle-Kriterien (vgl. Tabelle 28 und 29). Brosnan et al. konnten in einer Untersuchung darlegen, dass eine Auswertung nach den Seattle-Kriterien im Vergleich zu den ESC-Kriterien eine höhere Spezifität zur Folge hatte. Gleichzeitig wurde keine Verringerung der Sensitivität beobachtet (BROSNAN et al., 2014).

Tabelle 29: Seattle Kriterien: Normale EKG-Veränderungen

Normale EKG-Befunde bei Sportlern
<ul style="list-style-type: none"> • Sinusbradykardie ($\geq 30/\text{min.}$) • Sinusarrhythmie • Ektopter atrialer Rhythmus • Junktionaler Ersatzrhythmus • AV-Block 1. Grades (PR > 200 ms) • AV-Block 2. Grades Typ Mobitz I • Inkompletter Rechtsschenkelblock • Isolierte QRS-Spannungskriterien für linksventrikuläre Hypertrophie (Außer: Linksatriale Vergrößerung, Achsenabweichung nach links, ST-Strecken-Senkung, T-Wellen-Inversion, pathologische Q-Zacke) • Frühe Repolarisation (ST-Hebung mit T-Wellen-Inversion in V₁-V₄)

Seattle-Kriterien zur Klassifizierung von normalen, trainingsbedingten EKG-Veränderungen bei Sportlern; Abkürzungen: AV-Block: Atrioventrikulärer Block; ms: Millisekunde (DREZNER et al., 2013).

Tabelle 30: Seattle-Kriterien: Abnorme EKG-Veränderungen

Abnormale EKG-Befunde bei Sportlern
<ul style="list-style-type: none"> • T-Wellen-Inversion (in ≥ 2 Ableitungen V₂-V₆, II, und aVF oder I und aVL) • ST-Strecken-Senkung ($\geq 0,5$ mm tief in 2 oder mehr Ableitungen) • Pathologische Q-Zacken (> 3 mm tief oder > 40 ms lang in 2 oder mehr Ableitungen, außer in III und aVR) • Linksschenkelblock • Achsenabweichung nach links (- 30° bis - 90°) • Linksatriale Vergrößerung • Rechtsventrikuläre Hypertrophie (RV₁ + SV₅ > 10,5 mm und Achsenabweichung nach rechts > 120°) • Ventrikuläre Präexzitation • Brugada-ähnliche EKG-Veränderungen • Sinusbradykardie (< 30/min. oder Pausen ≥ 3 s)

Abnormale EKG-Befunde bei Sportlern

- Atriale Tachyarrhythmien (Supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern)
- Ventrikuläre Extrasystolen (VES) (≥ 2 VES in 10 s)
- Ventrikuläre Arrhythmien (Couplets, Triplets, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie)

Seattle-Kriterien zur Klassifizierung von abnormalen, nicht trainingsbedingten EKG-Veränderungen bei Sportlern; Abkürzungen: VES: Ventrikuläre Extrasystole; ms: Millisekunde (DREZNER et al., 2013).

Eine weitere Möglichkeit, die Rate an falsch-positiven Ergebnissen in Vorsorgeuntersuchungen im Sport zusätzlich zu senken, stellt die Durchführung einer Echokardiographie dar. Mit Hilfe dieser Untersuchung können Erkrankungen, die in einem EKG nicht erkennbar sind, in Vorsorgeuntersuchungen entdeckt werden (YIM et al., 2014). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer Echokardiographie im Vergleich zu den weiteren Bestandteilen einer Vorsorgeuntersuchung (Anamnese und körperliche Untersuchung, sowie Ruhe-EKG) deutlich schneller durchgeführt werden kann (KERKHOF et al., 2016). Auch das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Echokardiographie in Kombination mit einem EKG wurde als akzeptabel eingestuft. Insbesondere, da sich in Deutschland das Gesundheitssystem an den Kosten beteiligt (LEISCHIK et al., 2015).

Eine letzte wichtige Voraussetzung zur Durchführung einer wirksamen Prävention des sportbedingten PHT ist eine möglichst flächendeckende Registrierung aller Fälle eines PHT im Sport. In den letzten Jahren wird deshalb zunehmend angestrebt, zentrale Register für Länder und Regionen zu erstellen. Auch in Deutschland ist ein solches bundesweites Register zur Erhebung plötzlicher kardialer Todesfälle (SCD-Deutschland) seit 2012 vorhanden. In diesem bundesweiten Register stellt der Fußball die Sportart mit den meisten Fällen eines plötzlichen kardialen Todes dar (BOHM et al., 2016).

Im AH-Fußball kommt es zu einer Kombination von einer hohen Anzahl an Teilnehmern, die ein erhöhtes Alter sowie eine vermehrte Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren präsentieren, mit einer hohen kardialen Belastung. Dies kann potentiell gefährliche Konsequenzen nach sich ziehen und im schlimmsten Fall bis hin zu einem PHT führen.

Diese Studie unterstreicht deshalb in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der DGSP die hohe Bedeutung von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen im AH-Fußball.

5.4 Bedeutung der Studienergebnisse für sportliche Betätigung im Alter

Die Erkenntnis dieser Studie, dass es im AH-Fußball zu Erhöhungen von Troponin I und BNP kommen kann und somit eine nicht unerhebliche kardiale Belastung gegeben ist, wirft die Frage auf, welche Konsequenzen daraus gezogen werden können. Es wäre eine falsche Schlussfolgerung, aufgrund der in dieser Studie aufgezeigten kardialen Belastung die Sportart Fußball für Teilnehmer im AH-Bereich pauschal als schädlich zu bezeichnen und von einer Ausübung abzuraten. Denn es ist seit längerer Zeit bekannt, dass eine regelmäßige sportliche Betätigung eine Vielzahl an positiven Effekten auf die Gesundheit hat. Insbesondere die positiven Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System sind hinreichend belegt (SHARMA et al., 2015; SHIROMA, LEE, 2010). Körperliche Inaktivität hingegen gilt seit langem als bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit diesen assoziierte Todesfälle (DANAIEI et al., 2009).

Trotz dieser Kenntnis ist weltweit die sportliche Betätigung in der Bevölkerung zu gering. Hallal et al. legten dar, dass 31,1 % der Bevölkerung weltweit einen inaktiven Lebensstil ohne jeglichen Sport führen. Zudem veranschaulichten sie, dass es insbesondere mit zunehmendem Alter zu einer bedeutenden Abnahme an körperlicher Betätigung kommt (HALLAL et al., 2012). Dabei ist eine moderate und regelmäßige körperliche Betätigung insbesondere für ältere Menschen von enormer Bedeutung (LACEY et al., 2015). So stellt die Aufnahme eines Sportes im höheren Alter einen der wichtigsten Faktoren dar, um einer koronaren Herzerkrankung vorzubeugen und die Gesamt-Mortalität zu verringern (JEFFERIS et al., 2014). Diese Tatsache spiegelt sich in den Leitlinien der World Health Organization (WHO) wider, die für Menschen über 65 Jahren eine Empfehlung für regelmäßigen moderaten Sport ausgegeben hat (WHO, 2010).

Da es in Deutschland schon jetzt eine hohe Anzahl an Fußballspielern im AH-Bereich gibt, und diese Zahl in den kommenden Jahren noch weiter ansteigen wird, stellt der AH-Fußball aus diesen Gesichtspunkten für eine große Personengruppe eine gute Möglichkeit für eine regelmäßige sportliche Betätigung dar. Aufgrund der gegebenen Belastungsart im Fußball, die nicht einer längeren und dafür moderaten Belastung einer

Ausdauersportart entspricht, stellt sich jedoch die Frage, ob Fußball auch im höheren Alter noch eine geeignete Sportart ist.

Eine Untersuchung von Schmidt et al. beschäftigte sich mit dieser Fragestellung und konnte aufzeigen, dass Fußballspieler im AH-Bereich, die bereits einen Großteil ihres Lebens in diesem Sport aktiv tätig gewesen waren, im Vergleich zu untrainierten Gleichaltrigen eine deutlich bessere physische Fitness, mikrovaskuläre Funktion, systolische Funktion des linken Ventrikels und generell eine gesündere Körperzusammensetzung aufwiesen (SCHMIDT et al., 2015). Zudem wurden in der Vergangenheit weitere Studien speziell zu den Auswirkungen von Fußball auf ältere zuvor untrainierte Männer durchgeführt. Andersen et al. konnten nachweisen, dass ein 16-wöchiges Fußballtraining bei Männern mit einem Altersdurchschnitt von 68,2 Jahren die aerobe Kapazität sowie funktionelle Fähigkeiten deutlich verbessern konnte (ANDERSEN et al., 2014). Auch Schmidt et al. beobachteten, dass 12 Monate Fußball-Training bei 65- bis 75-Jährigen untrainierten Männern zu einer besseren Struktur des Myokards, sowie zu einer besseren funktionalen Adaption und kardiovaskulären Fitness führt (SCHMIDT et al., 2014). Andersen et al. konnten darüber hinaus feststellen, dass Fußballtraining bei untrainierten Männern mittleren Alters mit vorhandener arterieller Hypertonie zu einer deutlichen Reduzierung des Blutdrucks führen kann (ANDERSEN et al., 2010).

Dem gegenüber steht die Tatsache, dass die Belastung im AH-Fußball zu einer Erhöhung der Troponin I- und BNP-Konzentration führen kann, die in einem klinischen Rahmen Nachkontrollen zum Ausschluss eines AMI bedingen würden. Zudem wurde beschrieben, dass die Belastung während Trainingseinheiten ähnlich hoch wie in einem kompetitiven Rahmen eines gewerteten Fußballspieles ist. Diese Belastung ist einerseits hoch genug, um erwünschte Trainingseffekte zu erzielen, kann allerdings andererseits eine Gefahr für Fußballspieler mit vorhandenen kardiovaskulären Erkrankungen darstellen (WEGMANN et al., 2016). Somit kann diese Art der körperlichen Betätigung paradoxerweise sowohl einen positiven Faktor für die Gesundheit, als auch einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Vorfälle wie den plötzlichen kardialen Tod darstellen. Auch in der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen mit dem belastungsbedingten Anstieg der BNP-Konzentration festgestellt werden, was vermutlich als Ausdruck vermehrter kardialer Belastung gewertet werden kann.

Um durch AH-Fußball erzielte positive Effekte zu steigern und eventuelle Risiken zu minimieren, wäre ein wichtiger nächster Schritt eine Trainingsstudie im AH-Fußball. Denkbar wäre eine Studie bestehend aus einer Interventionsgruppe, welche für einen fest definierten Zeitraum 3 strukturierte Trainingseinheiten pro Woche absolviert, und einer Kontrollgruppe, welche weiterhin ihr eigenes konventionelles Training durchführt. Nach Abschluss der Trainingsphase könnte nach körperlicher Belastung im Rahmen eines AH-Fußballspieles eine Bestimmung der kardialen Marker Troponin und BNP durchgeführt werden sowie deren Anstiege verglichen und ein eventueller Nutzen eines strukturierten Trainings ausgewertet werden.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass körperliche Belastungen, die während eines Fußballspieles im AH-Bereich auftreten, zu einem Anstieg der kardialen Marker Troponin I und BNP führen können. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommt diesen Anstiegen aufgrund der vielfach beobachteten Freisetzungskinetik, der hohen Anzahl an gesunden Teilnehmern mit Anstiegen nach erfolgter Belastung sowie dem häufigen Fehlen von Symptomen jedoch keine pathologische Bedeutung zu. Vielmehr scheinen sie Ausdruck einer strukturellen und funktionellen Adaption des Herz-Kreislaufsystems an eine gegebene Belastung zu sein. Eine vorübergehende Erhöhung der Membranpermeabilität der Kardiomyozyten durch verschiedene Faktoren mit nachfolgender Freisetzung aus dem zytoplasmatischen Pool wird momentan als wahrscheinlichster Mechanismus für Anstiege von Troponin nach körperlicher Anstrengung angenommen. Die belastungsbedingte Freisetzung von BNP ist vermutlich Ausdruck einer myokardialen Antwort auf eine Mehrbelastung durch körperliche Arbeit. Weitergehende Untersuchungen sind jedoch notwendig, um für eine endgültige Klärung der Ursache und Bedeutung der Anstiege kardialer Marker durch Belastungen zu sorgen.

Da die im AH-Fußball gegebene körperliche Anstrengung sowohl in gewerteten Spielen, als auch in Trainingseinheiten eine hohe kardiale Belastung bedeutet, sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zu empfehlen. Nach den aktuellen Empfehlungen der DGSP sollte mindestens eine Anamnese, körperliche Untersuchung und ein Ruhe-EKG durchgeführt werden. Auch hier sind zusätzliche Studien notwendig, um Kriterien wie bspw. Empfehlungen zur Interpretation eines Ruhe-EKGs zu optimieren und damit eine weitere Verbesserung in der Erkennung von Individuen mit kardiovaskulären Erkrankungen zu bewirken.

Die regelmäßige Ausübung von Sport ist gesund. Auch und besonders im höheren Alter hat Sport viele positive Auswirkungen auf die Gesundheit und stellt eine wirksame Methode zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Die im AH-Fußball vorhandene hohe kardiale Belastung kann paradoxerweise jedoch auch ein gesundheitliches Risiko für Individuen mit unerkannten kardiovaskulären Erkrankungen bedeuten. Die vorliegende Studie unterstreicht deshalb die aktuellen Empfehlungen für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen im Sport und zeigt, dass diesen auch im AH-Fußball eine hohe Bedeutung zukommen sollte. Diese Studie stellt zudem einen wichtigen Anfang zur Untersuchung der kardialen Belastung und deren Einfluss auf die

Gesundheit von Fußballspielern im AH-Bereich dar. In Zukunft sind jedoch weitere Studien notwendig, die bspw. gezielte Untersuchungen in einzelnen Altersgruppen des AH-Fußballs (30 bis 40-Jährige, 40 bis 50-Jährige, 50 bis 60-Jährige und > 60-Jährige) vornehmen, um die kardiale Belastung im AH-Fußball noch genauer beurteilen zu können.

5.6 Methodenkritik

Zur Ergänzung der Beurteilung der kardiovaskulären Belastung für die Spieler während eines Fußballspieles im AH-Bereich wäre die Analyse und Auswertung von Herzrhythmus und Herzrhythmusstörungen sowie weiterer leistungsparametrischer Daten der EKG-Westen erstrebenswert gewesen. Zwar wurden bei jedem Studienteilnehmer diese Daten mit Hilfe der EKG-Westen erhoben, allerdings konnte aufgrund einer Insolvenz der Firma SenseCore nicht mehr auf diese zugegriffen werden und somit leider keine Auswertung erfolgen.

5.7 Förderung

Die durchgeführte Untersuchung wurde finanziell vom DFB unterstützt. Dies hatte keinen Einfluss auf die Auswertung der Ergebnisse. Es besteht darüber hinaus kein Interessenskonflikt. Der Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes zugestimmt (Kenn-Nummer: 81/15).

6 Literaturverzeichnis

1. Abuzaanona A, Lanfear D (2017) Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 14:536-542
2. Andersen LJ, Randers MB, Westh K, Martone D, Hansen PR, Junge A, Dvorak J, Bangsbo J, Krstrup P (2010) Football as a treatment for hypertension in untrained 30-55-year-old men: a prospective randomized study. *Scand J Med Sci Sports* 20 Suppl 1:98-102
3. Andersen TR, Schmidt JF, Nielsen JJ, Randers MB, Sundstrup E, Jakobsen MD, Andersen LL, Suetta C, Aagaard P, Bangsbo J, Krstrup P (2014) Effect of football or strength training on functional ability and physical performance in untrained old men. *Scand J Med Sci Sports* 24 Suppl 1:76-85
4. Apple FS, Collinson PO (2012) Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58:54-61
5. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM (2012) Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur TnI-Ultra assay. *Clin Biochem* 45:711-713
6. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, Hollander J, Plebani M, Than M, Chan MH (2015) IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* 48:201-203
7. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J (2017) Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clinical Chemistry* 63:73-81
8. Asif IM, Yim ES, Hoffman JM, Froelicher V (2015) Update: Causes and symptoms of sudden cardiac death in young athletes. *Phys Sportsmed* 43:44-53
9. Asif IM, Harmon KG (2017) Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Death: New Updates for Athletic Departments. *Sports Health* 9:268-279

10. Beckman-Coulter (2016). Access AccuTnI+3 Troponin I Gebrauchsanweisung
11. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J (1998) Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 44:1912-1918
12. Bohm P, Kastner A, Meyer T (2013) Sudden cardiac death in football. *J Sports Sci* 31:1451-1459
13. Bohm P, Scharhag J, Meyer T (2016) Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *Eur J Prev Cardiol* 23:649-656
14. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, Lo W, Fallon K, MacIsaac A, Prior D (2014) The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. *Br J Sports Med* 48:1144-1150
15. Brukner PD, Brown WJ (2005) 3. Is exercise good for you? *Med J Aust* 183:538-541
16. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD (2001) Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 37:1221-1227
17. Carranza-Garcia LE, George K, Serrano-Ostariz E, Casado-Arroyo R, Caballero-Navarro AL, Legaz-Arrese A (2011) Cardiac biomarker response to intermittent exercise bouts. *Int J Sports Med* 32:327-331
18. Cea LB (2005) Natriuretic peptide family: new aspects. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 3:87-98
19. Chacko S, Haseeb S, Glover BM, Wallbridge D, Harper A (2018) The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome. *Future Sci OA* 4:Fso251
20. Chandrashekar Y, Anand IS (1991) Exercise as a coronary protective factor. *Am Heart J* 122:1723-1739
21. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann

- D, Buijs MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL (2017) Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Jama* 318:1913-1924
22. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, Ken Lee K, Anand A, Shah ASV, Sandeman D, Ferry AV, Jameson J, Piya S, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Mills NL (2018) High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 138:1654-1665
23. Cheung BM, Kumana CR (1998) Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease. *Jama* 280:1983-1984
24. Christ M, Bertsch T, Popp S, Bahrman P, Heppner HJ, Muller C (2011) High-sensitivity troponin assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 49:1955-1963
25. Chugh SS, Weiss JB (2015) Sudden cardiac death in the older athlete. *J Am Coll Cardiol* 65:493-502
26. Clark KA, McElhinny AS, Beckerle MC, Gregorio CC (2002) Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 18:637-706
27. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC (2001) Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 38:423-449
28. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, Apple FS (2012) Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58:219-225
29. Collinson PO, Gaze DC, Thokala P, Goodacre S (2013) Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers--Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE). *Health Technol Assess* 17:v-vi, 1-122

30. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G (2003) Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 42:1959-1963
31. Corrado D, Basso C, Thiene G (2005) Essay: Sudden death in young athletes. *The Lancet* 366:S47-S48
32. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G (2006) Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *Jama* 296:1593-1601
33. Corrado D, Zorzi A (2017) Sudden death in athletes. *Int J Cardiol* 237:67-70
34. Cummins B, Auckland ML, Cummins P (1987a) Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 113:1333-1344
35. Cummins P, Young A, Auckland ML, Michie CA, Stone PC, Shepstone BJ (1987b) Comparison of serum cardiac specific troponin-I with creatine kinase, creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma? *Eur J Clin Invest* 17:317-324
36. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M (2009) The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 6:e1000058
37. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH (2003) B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362:316-322
38. De Matos LD, Caldeira Nde A, Perlingeiro Pde S, dos Santos IL, Negrao CE, Azevedo LF (2011) Cardiovascular risk and clinical factors in athletes: 10 years of evaluation. *Med Sci Sports Exerc* 43:943-950
39. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN (2009) Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 95:1409-1414

40. DFB (2017). Mitglieder-Statistik 2017, [online]
https://www.dfb.de/fileadmin/_dfbdam/141295-Mitglieder-Statistik_2017_final.pdf [22.05.2018]
41. DGSP (2007). S1 - Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport, [online]
https://daten2.verwaltungsportal.de/dateien/seitengenerator/leitlinie_vorsorgeuntersuchung_4.10.2007-1-19.pdf [20.08.2018]
42. Dill DB, Costill DL (1974) Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 37:247-248
43. Donnellan E, Phelan D (2018) Biomarkers of Cardiac Stress and Injury in Athletes: What Do They Mean? *Curr Heart Fail Rep* 15:116-122
44. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, Borjesson M, Cannon BC, Corrado D, DiFiori JP, Fischbach P, Froelicher V, Harmon KG, Heidbuchel H, Marek J, Owens DS, Paul S, Pelliccia A, Prutkin JM, Salerno JC, Schmied CM, Sharma S, Stein R, Vetter VL, Wilson MG (2013) Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. *Br J Sports Med* 47:122-124
45. Du Bois D, Du Bois E (1915) Fifth paper the measurement of the surface area of man. *Archives of Internal Medicine* XV:868-881
46. Eijsvogels TM, Hoogerwerf MD, Oudegeest-Sander MH, Hopman MT, Thijssen DH (2014) The impact of exercise intensity on cardiac troponin I release. *Int J Cardiol* 171:e3-4
47. Eijsvogels TMH, Hoogerwerf MD, Maessen MFH, Seeger JPH, George KP, Hopman MTE, Thijssen DHJ (2015) Predictors of cardiac troponin release after a marathon. *Journal of Science and Medicine in Sport* 18:88-92
48. FIFA Communications Division IS (2007). FIFA Big Count 2006, [online]
http://www.fifa.com/mm/document/fifafacts/bcoffsurv/bigcount.statspackage_7024.pdf [08.04.2018]
49. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, Behr E, Sharma S, Sheppard MN (2016)

- Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 67:2108-2115
50. Fortescue EB, Shin AY, Greenes DS, Mannix RC, Agarwal S, Feldman BJ, Shah MI, Rifai N, Landzberg MJ, Newburger JW, Almond CS (2007) Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med* 49:137-143, 143.e131
 51. Fu F, Nie J, Tong TK (2009) Serum cardiac troponin T in adolescent runners: effects of exercise intensity and duration. *Int J Sports Med* 30:168-172
 52. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L (2018) Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 12:2
 53. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. (2013) Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 1832:2442-2450
 54. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. (2014) Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin Lab Med* 34:43-58, vi
 55. Georgoulis AD, Kiapidou IS, Velogianni L, Stergiou N, Boland A (2007) Herodicus, the father of sports medicine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 15:315-318
 56. Glezeva N, Collier P, Voon V, Ledwidge M, McDonald K, Watson C, Baugh J (2013) Attenuation of monocyte chemotaxis--a novel anti-inflammatory mechanism of action for the cardio-protective hormone B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Transl Res* 6:545-557
 57. Goenka S, Lee IM (2017) Physical activity lowers mortality and heart disease risks. *Lancet* 390:2609-2610
 58. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U (2009) Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 30:1411-1420
 59. Gordon AM, Homsher E, Regnier M (2000) Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 80:853-924

60. Gresslien T, Agewall S (2016) Troponin and exercise. *Int J Cardiol* 221:609-621
61. Gupta DK, Wang TJ (2015) Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circ J* 79:1647-1655
62. Hall C (2004) Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 6:257-260
63. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U (2012) Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 380:247-257
64. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2999-3054
65. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA (2011) Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. *Circulation* 123:1594-1600
66. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, Asif IM, Klossner D, Ackerman MJ (2014) Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7:198-204
67. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Mukoyama M, Nakao K, Fujiwara T, Imura H, Kawai C (1993) Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. An immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 142:107-116
68. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A (2007) Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116:1081-1093

69. Herrmann M, Scharhag J, Miclea M, Urhausen A, Herrmann W, Kindermann W (2003) Post-race kinetics of cardiac troponin T and I and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in marathon runners. *Clin Chem* 49:831-834
70. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A (2008) Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 455:979-986
71. Higgins JP, Andino A (2013) Soccer and Sudden Cardiac Death in Young Competitive Athletes: A Review. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)* 2013:967183
72. Hill SF, Sheppard MN (2014) A silent cause of sudden cardiac death especially in sport: congenital coronary artery anomalies. *Br J Sports Med* 48:1151-1156
73. Houben AJ, van der Zander K, de Leeuw PW (2005) Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol* 19:411-419
74. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege A, Simonsen S, Hall C (2001) Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 171:395-403
75. Inverness-Medical (2009). TRIAGE® BNP
76. Jefferis BJ, Whincup PH, Lennon LT, Papacosta O, Goya Wannamethee S (2014) Physical activity in older men: longitudinal associations with inflammatory and hemostatic biomarkers, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and onset of coronary heart disease and mortality. *J Am Geriatr Soc* 62:599-606
77. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H (1990) Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 259:341-345
78. Kang Q, Wan Z, Huang Z (2017) N-terminal probrain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 55:78-84

79. Katrukha IA (2013) Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)* 78:1447-1465
80. Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS (2009) Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. *Clin Chem* 55:1809-1815
81. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S (2009) Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361:868-877
82. Kerkhof DL, Gleason CN, Basilico FC, Corrado GD (2016) Is There a Role for Limited Echocardiography During the Preparticipation Physical Examination? *Pm r* 8:S36-44
83. Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G, Borges AC (2009) Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr* 22:803-809
84. Korff S, Katus HA, Giannitsis E (2006) Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 92:987-993
85. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL (2008) Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart* 94:860-866
86. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, Macisaac AI, Heidbuchel H, Prior DL (2012) Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J* 33:998-1006
87. Lacey B, Golledge J, Yeap BB, Lewington S, Norman PE, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ (2015) Physical activity and vascular disease in a prospective

- cohort study of older men: The Health In Men Study (HIMS). *BMC Geriatr* 15:164
88. Landry CH, Allan KS, Connelly KA, Cunningham K, Morrison LJ, Dorian P (2017) Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports. *N Engl J Med* 377:1943-1953
 89. Laszlo R, Scharhag J, Burgstahler C, Striegel H, Steinacker JM (2018) *Sportkardiologie. Herz* 43:53-60
 90. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, Casanova A, Swaminathan S, Anjana RM, Kumar R, Rosengren A, Wei L, Yang W, Chuangshi W, Huaxing L, Nair S, Diaz R, Swidon H, Gupta R, Mohammadifard N, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Zatonska K, Seron P, Avezum A, Poirier P, Teo K, Yusuf S (2017) The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 390:2643-2654
 91. Lee DC, Artero EG, Sui X, Blair SN (2010) Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *J Psychopharmacol* 24:27-35
 92. Legaz-Arrese A, George K, Carranza-Garcia LE, Munguia-Izquierdo D, Moros-Garcia T, Serrano-Ostariz E (2011) The impact of exercise intensity on the release of cardiac biomarkers in marathon runners. *Eur J Appl Physiol* 111:2961-2967
 93. Lehman W (2016) Thin Filament Structure and the Steric Blocking Model. *Compr Physiol* 6:1043-1069
 94. Leischik R, Littwitz H, Dworrak B, Spelsberg N, Seyfarth M, Tiroch K (2014) [Cardiovascular screening for recreational, leisure, vigorous and competitive sport activities over 35 years]. *Dtsch Med Wochenschr* 139:2188-2194
 95. Leischik R, Dworrak B, Foshag P, Strauss M, Spelsberg N, Littwitz H, Horlitz M (2015) Pre-participation and follow-up screening of athletes for endurance sport. *J Clin Med Res* 7:385-392

96. Li MX, Hwang PM (2015) Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs. *Gene* 571:153-166
97. Liang F, Wu J, Garami M, Gardner DG (1997) Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 272:28050-28056
98. Lippi G, Banfi G (2010) Exercise-related increase of cardiac troponin release in sports: An apparent paradox finally elucidated? *Clin Chim Acta* 411:610-611
99. Ljungqvist A, Jenoure PJ, Engebretsen L, Alonso JM, Bahr R, Clough AF, de Bondt G, Dvorak J, Maloley R, Matheson G, Meeuwisse W, Meijboom EJ, Mountjoy M, Pelliccia A, Schweltnus M, Sprumont D, Schamasch P, Gauthier JB, Dubi C (2009) The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. *Clin J Sport Med* 19:347-365
100. Lollgen H, Lollgen D (2012) [Risk reduction in cardiovascular diseases by physical activity]. *Internist (Berl)* 53:20-29
101. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS (2002) Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105:595-601
102. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, Burnett JC, Jr. (1998) Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 274:H1684-1689
103. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N, Le Heuzey JY, Empana JP, Jouven X (2011) Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 124:672-681
104. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, Perier MC, Dumas F, Benameur N, Karam N, Lamhaut L, Tafflet M, Mustafic H, de Deus NM, Le Heuzey JY, Desnos M, Avillach P, Spaulding C, Cariou A, Prugger C, Empana JP, Jouven X

- (2013a) Characteristics and outcomes of sudden cardiac arrest during sports in women. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6:1185-1191
105. Marijon E, Bougouin W, Perier MC, Celermajer DS, Jouven X (2013b) Incidence of sports-related sudden death in France by specific sports and sex. *Jama* 310:642-643
106. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, Teodorescu C, Narayanan K, Jouven X, Gunson K, Jui J, Chugh SS (2015a) Response to Letter Regarding Article, “Sudden Cardiac Arrest During Sports Activity in Middle Age”. *Circulation* 132:e356-e356
107. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, Teodorescu C, Narayanan K, Jouven X, Gunson K, Jui J, Chugh SS (2015b) Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. *Circulation* 131:1384-1391
108. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC (1986) Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 7:204-214
109. Maron BJ (2000) The paradox of exercise. *N Engl J Med* 343:1409-1411
110. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM, Jr., Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC (2007) 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* 115:1643-1455
111. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO (2009) Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 119:1085-1092
112. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF (2016) Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med* 129:1170-1177

113. McLachlan C, Mossop P (2006) Are elevations of N-terminal probrain natriuretic peptide in endurance athletes after prolonged strenuous exercise due to systemic inflammatory cytokines? *Am Heart J* 152:e1; author reply e3
114. McNeil PL, Khakee R (1992) Disruptions of muscle fiber plasma membranes. Role in exercise-induced damage. *Am J Pathol* 140:1097-1109
115. Mead WF, Pyfer HR, Thrombold JC, Frederick RC (1976) Successful resuscitation of two near simultaneous cases of cardiac arrest with a review of fifteen cases occurring during supervised exercise. *Circulation* 53:187-189
116. Mehta R, Gaze D, Mohan S, Williams KL, Sprung V, George K, Jeffries R, Hudson Z, Perry M, Shave R (2012) Post-exercise cardiac troponin release is related to exercise training history. *Int J Sports Med* 33:333-337
117. Meister S (2012) Der Einfluss leistungssportlicher Trainings- und Wettkampfbelastungen auf Routine-Laborwerte: Eine Querschnittsstudie an 467 Profi-Fußballspielern der deutschen Bundesligen, Doktorarbeit im Fach Medizin, Universität des Saarlandes.
118. Merghani A, Malhotra A, Sharma S (2016) The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med* 26:232-240
119. Michielsen EC, Wodzig WK, Van Dieijen-Visser MP (2008) Cardiac troponin T release after prolonged strenuous exercise. *Sports Med* 38:425-435
120. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Simpson R, Florida-James G, Gaze D (2007) Impact of repeated prolonged exercise bouts on cardiac function and biomarkers. *Med Sci Sports Exerc* 39:83-90
121. Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P, Shave R (2008) Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 52:1813-1814
122. Milanovic Z, Pantelic S, Covic N, Sporis G, Krustup P (2015) Is Recreational Soccer Effective for Improving VO₂max A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 45:1339-1353
123. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M (2009) Reference population and marathon runner sera assessed by

- highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 55:101-108
124. Mingels AM, Jacobs LH, Kleijnen VW, Laufer EM, Winkens B, Hofstra L, Wodzig WK, van Dieijen-Visser MP (2010) Cardiac troponin T elevations, using highly sensitive assay, in recreational running depend on running distance. *Clin Res Cardiol* 99:385-391
 125. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE (1993) 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* 329:1677-1683
 126. Mohananey D, Masri A, Desai RM, Dalal S, Phelan D, Kanj M, Wazni O, Griffin BP, Desai MY (2017) Global Incidence of Sports-Related Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 69:2672-2673
 127. Mons U, Hahmann H, Brenner H (2014) A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart* 100:1043-1049
 128. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Terradellas JB, Carré F, Guasch E, Heidbuchel H, Gerche AL, Lampert R, McKenna W, Papadakis M, Priori SG, Scanavacca M, Thompson P, Sticherling C, Viskin S, Wilson M, Corrado D, Reviewers (2017) Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *EP Europace* 19:139-163
 129. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B (2016) Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 68:76-87.e74

130. Mueller M, Giannitsis E, Katus HA (2014) [Essential cardiac biomarkers in myocardial infarction and heart failure]. *Herz* 39:727-739; quiz 740-721
131. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A (2011) Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 161:68-75
132. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ (2006) Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 114:2325-2333
133. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Maurer A, Gaenzer H, Sturm W, Hoertnagl H (2002) Effect of the "Race Across The Alps" in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T. *Am J Cardiol* 89:484-486
134. Nie J, Tong TK, Shi Q, Lin H, Zhao J, Tian Y (2008) Serum Cardiac Troponin Response in Adolescents Playing Basketball. *Int J Sports Med* 29:449-452
135. Nie J, George KP, Tong TK, Tian Y, Shi Q (2011) Effect of repeated endurance runs on cardiac biomarkers and function in adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 43:2081-2088
136. O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, Fox KR, Gately P, Giles-Corti B, Gill JM, Hamer M, McDermott I, Murphy M, Mutrie N, Reilly JJ, Saxton JM, Stamatakis E (2010) The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci* 28:573-591
137. Ozdemir C, Saka T, Asil H, Uzun I, Oner M (2008) Soccer related sudden deaths in Turkey. *J Sports Sci Med* 7:292-298
138. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, Pyrgakis V, Cleman MW (2013) NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem* 13:82-94

139. Parmacek MS, Solaro RJ (2004) Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* 47:159-176
140. Pelliccia A, Maron BJ (1995) Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspectives from the 30-year Italian experience. *Am J Cardiol* 75:827-829
141. Planer D, Leibowitz D, Hadid A, Erlich T, Sharon N, Paltiel O, Jacoby E, Lotan C, Moran DS (2012) The effect of prolonged physical activity performed during extreme caloric deprivation on cardiac function. *PLoS One* 7:e31266
142. Poole KJ, Lorenz M, Evans G, Rosenbaum G, Pirani A, Craig R, Tobacman LS, Lehman W, Holmes KC (2006) A comparison of muscle thin filament models obtained from electron microscopy reconstructions and low-angle X-ray fibre diagrams from non-overlap muscle. *J Struct Biol* 155:273-284
143. Pretorius CJ, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade JH, Tate JR, Wilgen U, Ungerer JP (2014) Towards a consistent definition of a significant delta troponin with z-scores: a way out of chaos? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 3:149-157
144. Randers MB, Nielsen JJ, Krstrup BR, Sundstrup E, Jakobsen MD, Nybo L, Dvorak J, Bangsbo J, Krstrup P (2010) Positive performance and health effects of a football training program over 12 weeks can be maintained over a 1-year period with reduced training frequency. *Scand J Med Sci Sports* 20 Suppl 1:80-89
145. Regwan S, Hulten EA, Martinho S, Slim J, Villines TC, Mitchell J, Slim AM (2010) Marathon running as a cause of troponin elevation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol* 23:443-450
146. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361:858-867
147. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C (2011) Early diagnosis of acute myocardial

- infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 32:1379-1389
148. Sabrane K, Kruse MN, Fabritz L, Zetsche B, Mitko D, Skryabin BV, Zwiener M, Baba HA, Yanagisawa M, Kuhn M (2005) Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide. *J Clin Invest* 115:1666-1674
 149. Sahlen A, Gustafsson TP, Svensson JE, Marklund T, Winter R, Linde C, Braunschweig F (2009) Predisposing factors and consequences of elevated biomarker levels in long-distance runners aged ≥ 55 years. *Am J Cardiol* 104:1434-1440
 150. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W (2005) Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* 150:1128-1134
 151. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Herrmann W, Kindermann W (2006) Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13:388-397
 152. Scharhag J, George K, Shave R, Urhausen A, Kindermann W (2008) Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sports Exerc* 40:1408-1415
 153. Scharhag J, Knebel F, Mayer F, Kindermann W (2011) Does Marathon Running Damage the Heart? An Update, Vol 62).
 154. Scharhag J (2012) Akute und chronische Effekte von Ausdauerbelastungen auf das Herz bei Sportlern, gesunden Normalpersonen und Patienten. *Sportwissenschaft* 42:30-37
 155. Scharhag J, Lollgen H, Kindermann W (2013) Competitive sports and the heart: benefit or risk? *Dtsch Arztebl Int* 110:14-23; quiz 24; e11-12

156. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M (2011) 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc* 43:1819-1827
157. Schmidt JF, Hansen PR, Andersen TR, Andersen LJ, Hornstrup T, Krstrup P, Bangsbo J (2014) Cardiovascular adaptations to 4 and 12 months of football or strength training in 65- to 75-year-old untrained men. *Scand J Med Sci Sports* 24 Suppl 1:86-97
158. Schmidt JF, Andersen TR, Andersen LJ, Randers MB, Hornstrup T, Hansen PR, Bangsbo J, Krstrup P (2015) Cardiovascular function is better in veteran football players than age-matched untrained elderly healthy men. *Scand J Med Sci Sports* 25:61-69
159. Schmied C, Borjesson M (2014) Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med* 275:93-103
160. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB (2015) Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 65:411-419
161. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG (1984) Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol* 115:349-361
162. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, Mereles D, Amr A, Buss S, Keller A, Giannitsis E, Jensen K, Katus HA, Meder B (2015) Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury--a metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem* 61:1246-1255
163. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL (2015) High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 386:2481-2488
164. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J* 36:1445-1453

165. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, Gaze D, Collinson PO (2007) Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 39:2099-2106
166. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D, Thompson PD (2010) Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 56:169-176
167. Shiroma EJ, Lee IM (2010) Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 122:743-752
168. Solberg EE, Borjesson M, Sharma S, Papadakis M, Wilhelm M, Drezner JA, Harmon KG, Alonso JM, Heidbuchel H, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, Mellwig KP, Carre F, Rasmussen H, Niebauer J, Behr ER, Thiene G, Sheppard MN, Basso C, Corrado D (2016) Sudden cardiac arrest in sports - need for uniform registration: A Position Paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 23:657-667
169. Squire JM (1997) Architecture and function in the muscle sarcomere. *Curr Opin Struct Biol* 7:247-257
170. Stoupakis G, Klapholz M (2003) Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis* 5:215-223
171. Suarez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sanchez-de-Leon MS (2013) Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int* 226:188-196
172. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78-81
173. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, et al. (1992) Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 130:229-239
174. Sunde K (2013) Sudden cardiac arrest during sports. *Eur Heart J* 34:3596-3598

175. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Itoh H, Saito Y, Nakao K (1996) Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 28:1811-1815
176. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA, 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F (2007) Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 115:2358-2368
177. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 31:2197-2204
178. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Simes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP,

- Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR (2012a) Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60:1581-1598
179. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS (2012b) How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 33:2252-2257
180. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS (2012c) Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 33:2001-2006
181. Tian Y, Nie J, Huang C, George KP (2012) The kinetics of highly sensitive cardiac troponin T release after prolonged treadmill exercise in adolescent and adult athletes. *J Appl Physiol* (1985) 113:418-425
182. Tobacman LS (1996) Thin filament-mediated regulation of cardiac contraction. *Annu Rev Physiol* 58:447-481
183. Tönnis T, Tack C, Kuck K-H (2015) Plötzlicher Herztod bei Sportlern und dessen Prävention. *Herz* 40:379-385
184. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG (2014) Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 35:1559-1567
185. Tulloh L, Robinson D, Patel A, Ware A, Prendergast C, Sullivan D, Pressley L (2006) Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise--the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med* 40:605-609
186. Vafaie M (2016) State-of-the-art diagnosis of myocardial infarction. *Diagnosis (Berl)* 3:137-142

187. Vidotto C, Tschan H, Atamaniuk J, Pokan R, Bachl N, Muller MM (2005) Responses of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) to competitive endurance exercise in recreational athletes. *Int J Sports Med* 26:645-650
188. Vilela EM, Bastos JC, Rodrigues RP, Nunes JP (2014) High-sensitivity troponin after running--a systematic review. *Neth J Med* 72:5-9
189. Vilela EM, Bettencourt-Silva R, Nunes JP, Ribeiro VG (2015) BNP and NT-proBNP elevation after running--a systematic review. *Acta Cardiol* 70:501-509
190. Waller BF (1987) Sudden death in middle-aged conditioned subjects: coronary atherosclerosis is the culprit. *Mayo Clin Proc* 62:634-636
191. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasani RS (2004) Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350:655-663
192. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C (2011) Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 162:81-88
193. Wegmann M, Steffen A, Putz K, Wurtz N, Such U, Faude O, Bohm P, Meyer T (2016) Cardiovascular risk and fitness in veteran football players. *J Sports Sci* 34:576-583
194. Weiner RB, Hutter AM, Wang F, Kim JH, Wood MJ, Wang TJ, Picard MH, Baggish AL (2011) Performance of the 2010 European Society of Cardiology criteria for ECG interpretation in athletes. *Heart* 97:1573-1577
195. WHO (2010). Global recommendations on physical activity for health, [online] http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=3FCD2EBDE9750EF244DE89136879385E?sequence=1 [16.08.2018]
196. Williams PT, Thompson PD (2014) Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc* 89:1187-1194

197. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G (1998) Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. Clin Chem 44:1198-1208
198. Wu AH, Jaffe AS (2008) The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. Am Heart J 155:208-214
199. Yap CYF, Phua SK, Aw TC (2012) Clinical Use and Measurement of Cardiac Troponin (cTn). Proceedings of Singapore Healthcare 21:153-158
200. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K (1994) Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation 90:195-203
201. Yetgin GO, Aydin SA, Koksall O, Ozdemir F, Mert DK, Torun G (2014) Clinical probability and risk analysis of patients with suspected pulmonary embolism. World J Emerg Med 5:264-269
202. Yim ES, Basilico F, Corrado G (2014) Early screening for cardiovascular abnormalities with preparticipation echocardiography: utility of focused physician-operated echocardiography in preparticipation screening of athletes. J Ultrasound Med 33:307-313

7 Danksagung

Mein Dank gebührt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Scharhag, der mir die Möglichkeit zur Promotion am Institut für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes bot. Ich möchte mich insbesondere für die stets sehr freundliche Betreuung und tatkräftige Unterstützung bei der praktischen Durchführung, sowie für die anregende Begleitung bei der Ausarbeitung der Dissertation bedanken. Seine zu jeder Zeit unterstützende Art hat es mir sehr erleichtert, diese Arbeit durchzuführen.

Des Weiteren möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Tim Meyer für die Nutzung des Labors des Instituts für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes bedanken, das für die Bestimmung der Laborparameter genutzt wurde.

Darüber hinaus gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Sport- und Präventivmedizin, die mich bei der Durchführung der Datenerhebung unterstützt haben. Besonders möchte ich an dieser Stelle Frau Stefanie Lieblang-Alff danken. Ohne ihre Unterstützung im Institutslabor wäre die Auswertung der Laborproben nicht möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt zudem den jeweiligen Betreuern der Altherren-Fußballmannschaften, die eine Organisation dieser Studie möglich gemacht haben. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei allen Fußballspielern, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Ich möchte mich auch bei dem Deutschen Fußball-Bund für die Förderung dieser Studie bedanken.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung während dieser Arbeit und meines gesamten Studiums danken. Ihr Rückhalt und Vertrauen in mich haben es mir erst ermöglicht, diese Arbeit durchzuführen.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9 Anhang

Herleitung des Korrekturfaktors der Plasmavolumenkonzentration

Ansatz von Dill und Costill (DILL, COSTILL, 1974):

$$BV_A = BV_B \cdot (HGB_B / HGB_A)$$

$$CV_A = BV_A \cdot HCT_A$$

$$PV_A = BV_A - CV_A$$

Legende:

HGB_A: Haemoglobin After

HGB_B: Haemoglobin Before

HCT_A: Haematocrit After

HCT_B: Haematocrit Before

BV_A: Blood Volume After

BV_B: Blood Volume Before

PV_A: Plasma Volume After

PV_B: Plasma Volume Before

CV_A: Cell Volume After

CV_B: Cell Volume Before

Herleitung des Korrekturfaktors (MEISTER, 2012):

$$\frac{PV_A}{PV_B} = \text{Korrekturfaktor}$$

$$\frac{PV_A}{PV_B} = \frac{BV_A - CV_A}{BV_B - CV_B}$$

$$\frac{PV_A}{PV_B} = \frac{BV_A - BV_A HCT_A}{BV_B - BV_B HCT_B}$$

$$\frac{PV_A}{PV_B} = \frac{BV_A - [1 - HCT_A]}{BV_B - [1 - HCT_B]}$$

$$\frac{PV_A}{PV_B} = \frac{BV_B[HGB_B/HGB_A] - [1 - HCT_A]}{BV_B - [1 - HCT_B]}$$

$$\frac{PV_A}{PV_B} = \frac{[HGB_B/HGB_A] - [1 - HCT_A]}{[1 - HCT_B]}$$