

G. Neumayr, R. Pfister, G. Mitterbauer, H. Hörtnagl

Asymptomatischer Herzmuskelschaden durch extreme Ausdauerbelastung ?

Asymptomatic myocardial damage by extraordinary long-term exercise ?

Institut für Sport- und Kreislaufmedizin, Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

Zusammenfassung

Die kardialen Troponine stellen die zur Zeit sensitivsten und spezifischsten biochemischen Parameter dar, um kleinste Myokardzellschäden zu diagnostizieren. Extreme körperliche Belastungen bringen verschiedene Gesundheitsrisiken mit sich. Ob sie auch kardiale Risiken bergen, wird bislang für Herzgesunde als unwahrscheinlich erachtet. Zur Überprüfung dieses Paradigmas haben wir 38 Teilnehmern des Ötztaler Radmarathons 1999 auf das Vorliegen eines belastungsinduzierten Herzmuskelschadens untersucht. Zur Bestimmung der Plasmakonzentration von kardialem Troponin I (cTnI), der Kreatinkinase (CK), ihres Isoenzym MB (CK-MB) und des C-reaktiven Proteins (CRP) wurden den Athleten Blutproben abgenommen: einen Tag vor dem Rennen, unmittelbar danach und einen Tag nach dem Rennen. Alle Studienteilnehmer beendeten beschwerdefrei und erfolgreich das Rennen. Die vor dem Rennen abgenommenen Proben waren allesamt negativ auf cTnI während die unmittelbar nach dem Rennen bestimmten bei 13 Athleten (34%) positive cTnI-Werte zeigten, die wiederum bei 12 von diesen (92,3%) tags darauf deutlich abfielen. Das Ausmaß der cTnI-Erhöpfung war moderat aber signifikant und lag zwischen 0,9 und 4,9 µg/l. Passend zu den cTnI-Werten zeigen geringgradige CRP-Anstiege, dass es durch die Belastung zu keinem größeren Untergang von Herzmuskelzellmasse gekommen ist. Die belastungsinduzierten CK-Anstiege spiegeln den erwarteten mäßigen Skelettmuskelschaden wider, die Bestimmung der CK-MB/CK-Ratio erwies sich dabei als "nicht-myokardspezifisch". Belastungsinduzierte cTnI-Spiegel mit typischer Verlaufskinetik zeigen, dass durch außergewöhnliche Ausdauerbelastungen auch ein gesunder Herzmuskel - zumindest subklinisch und temporär - geschädigt werden kann. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung und ihre potentiellen Langzeitauswirkungen verbleiben vorerst unklar.

Schlüsselwörter: kardiales Troponin I, Herzmuskelschaden, Radfahren, Ausdauerbelastung

Einleitung

Frühere Probleme, skelettmuskulären Schaden von myokardialem zu unterscheiden, ergaben sich durch die laborchemische Bestimmung "herzspezifischer Enzyme", die doch beträchtliche Kreuzreaktivität zu Skelettmuskelproteinen aufwiesen. Dies traf vor allem für die Verwendung der CK und ihres Isoenzym, der CK-MB, aber auch für die Bestimmung

Summary

Cardiac troponin I (cTnI) is a very sensitive and specific biochemical marker for detecting minor myocardial damage even in the presence of simultaneous skeletal muscle injury. Extreme exercise is widely known to pose a variety of health hazards, although myocardial damage is not often considered among them. To determine whether strenuous ultra-endurance exercise can cause cardiomyocyte injury, we investigated the plasma concentrations of cTnI in 38 cyclists participating in the Ötztaler Radmarathon 1999, a very challenging one-day cycling race. All athletes finished the race successfully and remained without any symptoms all the time. Blood samples were taken one day before, immediately after and one day after competition for the determination of cTnI, creatine kinase (CK), its isoenzyme MB(CK-MB) and the C-reactive protein (CRP). All pre-race samples were negative for cTnI. Samples taken immediately after the race showed moderate cTnI plasma elevations in 13 athletes (34%), ranging from 0.9 to 4.9 µg/L. On the following day there was a significant decrease in cTnI in 12 cyclists (92.3%). The plasma concentrations of CRP, also expected to rise in case of major myocardial necrosis, did not significantly change post-exercise. The enormous physical strains of the ultramarathon caused some skeletal muscle injury manifested by a post-race rise in CK. The determination of the CK-MB/CK ratio lacked sufficient specificity for the diagnosis of myocardial damage. These data suggest increased post-race cTnI levels as biochemical evidence of exercise-induced subclinical and potentially temporary myocardial damage. Further investigations are necessary to clarify the cellular nature and clinical significance of low post-exercise plasma levels of cTnI.

Key words: cardiac troponin I, myocardial damage, cycling, long-term exercise

von kardialem Troponin T mit ELISA-Methoden der ersten Generation zu (20, 22, 23, 26, 27, 28). Dieses Problem der Kreuzreaktivität konnte mit den neueren immunologischen Testsystemen für kardiale Troponine beseitigt werden. Kardiales TnI und TnT gelten als die zur Zeit sensitivsten und spezifischsten Marker, um kleinste Myokard- von Skelettmuskelschäden zu differenzieren (1, 2). Nach geltender Meinung geht jeder Troponin-Freisetzung in die Blutbahn ein

Untergang von Herzmuskelzellen voraus. Positive Spiegel kardialer Troponine gelten somit als biochemischer Hinweis für eine stattgehabte irreversible Herzmuskelschädigung.

Seit langem ist bekannt, dass periphere Skelettmuskel sehr wohl durch ungewohnte exzentrische Belastungen temporär geschädigt werden können (4, 15, 19). Im Gegensatz

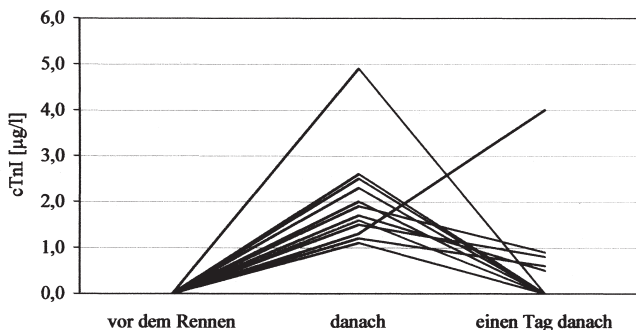


Abbildung 1: Plasmakonzentrationen von cTnI im zeitlichen Verlauf

dazu wird nach derzeit gültigen Wissensstand ausgeschlossen, daß körperliche Belastungen, wie extrem auch immer, einen gesunden Herzmuskel schädigen können (32). Ziel der vorliegenden Studie war es nun, anhand von cTnI-Bestimmungen zu untersuchen, ob außergewöhnliche Langzeitbelastungen nicht doch auch bei herzgesunden und gut trainierten Amateursportlern zu kleinsten, klinisch nicht fassbaren Myokardschäden führen können.

Probanden und Methodik

38 freiwillige männliche Teilnehmer des Ötztaler Radmarathons 1999 nahmen an der Studie teil. Der Ötztaler Radmarathon ist ein Tagesrennen mit einer Streckenlänge von 230 km und einer Gesamthöhendifferenz von 5500 m. Das Streckenprofil und die körperlichen Strapazen dieses Eintagesrennen ähneln den härtesten Königsetappen des Giro d' Italia oder der Tour de France. Die Studienteilnehmer waren erfahrene und gut trainierte Amateurradfahrer. Sie hatten

Tabelle 1: Probanden-Charakteristik in Abhängigkeit des cTnI-Wertes

	Positive cTnI-Spiegel	Negative cTnI-Spiegel
Alter (Jahre)*	33,7	36,3
Größe (cm)	180	179
Gewicht (kg) vor dem Rennen	74,4	72,8
Gewicht (kg) nach dem Rennen	73,4	71,7
Rennzeit (Stunden) *	9,3	9,8
Trainingskilometer (km)*	8000	5300

Parameter als Mittelwert; *statistisch signifikanter Unterschied, $p < 0,05$ (Mann-Whitney Test)

keine kardiovaskulären Risikofaktoren und galten entsprechend der Anamnese und klinischen Untersuchung als herzgesund.

Die Blutabnahmen erfolgten mittels Punktion einer Kubitalvene einen Tag vor, unmittelbar nach und einen Tag nach dem Rennen. Aus heparinisierten Blutproben wurden die Plasmakonzentrationen von cTnI, CK, CK-MB und CRP bestimmt. Kardiales TnI (Referenzwert: $< 0,5 \mu\text{g/l}$) wurde mit einer EIA-Methode an einem AxSYM-Analyzer (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Deutschland) bestimmt. Die Aktivitäten

der CK (Referenzwert: 10-80 U/l) und CK-MB (Referenzwert: $< 10 \text{ U/l}$; $< 6\%$ der CK-Gesamtaktivität) wurden nach Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie gemessen (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz), ebenso wie die Plasmakonzentrationen von CRP (Referenzwert: $< 0,7 \text{ mg/l}$; Tina-quant, Roche-Diagnostika, Hitachi 717 Analyzer). Aus EDTA-Blutproben wurden mittels Coulter Gene S Analyzer zusätzlich die Leukozytenwerte (Referenzwert: 4-10 G/l) ermittelt.

Als statistische Methoden kamen der Mann-Whitney-Test, der Wilcoxon-Test und einfache lineare Regressionsanalysen unter Verwendung des SPSS-Software-Pakets (Version 9.0; Chicago, Illinois, USA) zur Anwendung. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Ergebnisse

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer war 35 Jahre (24-52). Ihr Durchschnittsgewicht lag bei 72 kg (64-78). Alle Probanden konnten das Rennen beschwerdefrei und erfolgreich beenden. Die mittlere Rennzeit betrug 9,65 Stunden (8,1-11,2.), der durchschnittliche Gewichtsverlust 1,6 kg (0-4,8) bei einer Flüssigkeitssubstitution von 5 l (3,1-7,3).

Die vor dem Rennen gemessenen cTnI-Werte waren alle negativ. Die Messungen unmittelbar nach dem Rennen ergaben bei 13 Studienteilnehmern (34%) moderat erhöhte cTnI-Werte, die sich tags darauf bei 4 von diesen wieder normalisierten und bei 8 auf Werte zwischen 0,5-0,9 μl abfielen. Nur in einem Fall ergab sich auch noch tags darauf ein weiterer cTnI-Anstieg von 1,3 auf 4,0 μl . Die zeitliche Verlaufskinetik der cTnI-Plasmakonzentrationen wird in Abbildung 1 wiedergegeben.

Das Ausmaß der cTnI-Erhöhung lag zwischen 0,9 und 4,9 μl . Der Höchstwert von 4,9 μl wurde bei einem beschwerdefreien 29 Jahre alten Athleten gemessen, der unter den Studienteilnehmern die beste Rennleistung erbracht hatte (8,1 Stunden Rennzeit; 24. Rang der Gesamtwertung; 5500 Trainingskilometer im Jahr 1999). Teilnehmer mit positiven cTnI-Werten zeigten ein mittleres Alter von 33,7 Jahren (24-45), waren durchschnittlich 8000 km im Rahmen ihrer Rennvorbereitung gefahren und hatten eine Durchschnittsrennzeit von 9,3 Stunden. Zwischen den Athleten mit und ohne belastungsinduzierter cTnI-Erhöhung waren die Unterschiede in Alter, Rennzeit und Trainingskilometer signifikant ($p < 0,05$; siehe Tab. 1).

Die CK-Plasmakonzentration war vor dem Rennen bei 33 Probanden (87%) im geschlechtsspezifischen Referenzbereich, bei 5 (13 %) geringgradig erhöht, was auf ein Fahrradtraining an den vorangegangenen Tagen zurückgeführt wurde. Nach dem Rennen ergab sich bei 35 Teilnehmern (92 %) eine CK-Erhöhung mit einem weiteren Anstieg nach 24 Stunden. Nur 3 Athleten (8 %) zeigten keine auffallenden CK-Veränderungen. Ein "myokardspezifisches" CK-MB/CK-Verhältnis $> 6\%$ fand sich bei 23 Athleten (60,5%) unmittelbar nach dem Rennen und bei 10 (26%) tags darauf. Zwi-

schen den cTnI-Anstiegen und den CK- und CK-MB-Veränderungen ergab sich keine Korrelation.

Vor dem Rennen waren die CRP-Spiegel bei allen Athleten unter 0,7 mg/l und blieben auch nach dem Rennen im wesentlichen unverändert. Am darauffolgenden Tag zeigten 37 Athleten (97 %) moderate CRP-Anstiege mit einem gemessenen Höchstwert von 7,09 mg/dl. Die vor dem Rennen unauffälligen Leukozytenwerte waren unmittelbar nach dem Rennen bei allen Probanden deutlich erhöht, um tags darauf wieder signifikant abzufallen. Zwischen den cTnI-Anstiegen und den CRP- oder Leukozytenveränderungen ergaben sich keine Korrelationen. Die verwendeten biochemischen Parameter sind in ihrem zeitlichen Verlauf in Tabelle 2 dargestellt.

Diskussion

Unsere Studie zeigt, dass extreme Langzeitbelastungen auch bei gut trainierten Sportlern zu moderat erhöhten cTnI-Spiegel führen können, was auf einen belastungsinduzierten subklinischen Myokardschaden schließen lässt. Unsere Studie bekräftigt somit die von Rowe 1992 postulierte Hypothese, dass außergewöhnlich anstrengende körperliche Belastungen zu asymptomatischen fokalen Myokardnekrosen

Herzmuskelschadens sind. Koller und Mitarbeiter wiederum hatten kürzlich bei Teilnehmern eines alpinen Langlaufmarathons positive cTnI-Spiegel in einem vergleichbar hohen Prozentsatz von 11% (4 aus 36) entdeckt (18).

In unserer Studie lag der Prozentsatz positiver cTnI-Werte bei 34% (13 aus 38). Probanden mit belastungsinduzierten cTnI-Werten hatten überraschenderweise ein höheres Trainingsniveau, waren signifikant jünger und schneller als die übrigen Studienteilnehmer. Trotz der Signifikanz der Unterschiede erscheint es spekulativ, davon abzuleiten, dass Radfahrer mit besserem kardialen Leistungsvermögen gefährdeter seien, einen subklinischen Myokardschaden zu erleiden, indem sie sich länger intensiver zu belasten vermögen. Diese Beobachtungen kontrastieren auch zu den spekulativen Schlussfolgerungen von Koller und Mitarbeiter, dass regelmäßiges Training mit hohen Umfängen vor einer Myokardschädigung schütze und dass eine subklinische Herzmuskelschädigung eher bei Personen auftrete, die sich solchen Belastungen für gewöhnlich nicht unterwerfen (18).

Die in unserer Studie gemessenen cTnI-Werte lagen zwischen 0,9 und 4,9 µl - also in einem Bereich, der in der klinischen Kardiologie einem geringen, allerdings signifikanten Herzschaden entspricht. Beim akuten Koronarsyndrom werden z.B. vergleichbare cTnI-Werte als verlässlicher ungünstiger Prediktor der Kurzzeitprognose ver-

Tabelle 2: Darstellung der untersuchten biomechanischen Parameter im zeitlichen Verlauf

	vor dem Rennen	danach	einen Tag danach
cTnI (>0,05µg/l) [†]	0/38 (0%)	13/38 (34%)	9/38 (24%)
CK (U/l) [*]	79±58 (17-328)	160±121 (40-569)	245±165 (48-548)
CK-MB/CK (>6%) [†]	3/38 (8%)	23/38 (60,5%)	10/38 (26%)
CRP (mg/dl) [*]	alle<0,70	0,73±0,14 (0,7-1,52)	1,86±1,47 (0,7-7,1)
Leukozyten (G/l) [*]	6,74±1,51 (4,0-10,4)	17,35±4,3 (7,5-33,3)	8,25±2,66 (4,6-18,4)

^{*}Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung (Bereich)

[†]Parameter als Anzahl positiver Beobachtungen/Gesamtzahl (%)

und -fibrosen führen können, indem belastungsinduzierte, hohe Plasmakatecholaminkonzentrationen koronare Vasospasmen und Endothelverletzungen verursachen (27).

Insbesondere vor der Einführung der kardialen Troponine in die laborchemische Diagnostik des Myokardschadens hatte die Mehrzahl entsprechender Studien gezeigt, dass aerobe Langzeitbelastungen beim Herzgesunden keinen Herzmuskelschaden verursachen (1, 5, 6, 11, 17, 20, 21, 32). Seit ihrer Etablierung als Goldstandard häufen sich nun die Verdachtsmomente, dass dieses Paradigma nicht uneingeschränkt zu halten ist (16, 18, 22, 25, 33).

Unsere Studie ergänzt und bestätigt mit ihren Ergebnissen kürzlich publizierte Daten (16, 18, 22, 25, 33). Rifa'i und Mitarbeiter hatten im Rahmen des Hawaii Ironman Triathlons bei 2 von 23 Teilnehmern (9%) erhöhte, belastungsinduzierte cTnI- und cTnT-Plasmaspiegel gefunden (25). In ihren gleichzeitig durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen zeigten sich zusätzlich erniedrigte Auswurfaktionen und Wandbewegungsstörungen, die mit den erhöhten cTnI-Spiegeln korrelierten. Sie zogen, ohne weitere Verlaufsbeobachtungen anstellen zu können, daraus den Schluss, dass die beschriebenen Wandbewegungsstörungen nicht einer einfachen temporären Herzmüdigung ("cardiac fatigue") entsprechen, sondern eher Ausdruck eines echten

Kardialer Troponine sind als Herzmuskelstrukturproteine beim Gesunden nicht nachweisbar, da ihrer Freisetzung in die Blutbahn eine Herzmuskelzellschädigung mit myofibrillärer Degeneration vorausgehen muss (9). Bisher konnten erhöhte Troponin-Konzentrationen auch nur in Situationen des Myokardschadens, wie beim Herzinfarkt, der schweren Herzinsuffizienz, der Myokarditis oder nach kardiotoxischer Chemotherapie gefunden werden. Im Gegensatz dazu zeigten sich cTnI-Erhöhungen weder bei akuten oder chronischen peripheren Muskelerkrankungen, noch im Rahmen von allgemein-chirurgischen Eingriffen, Verbrennungen, Polytraumata oder elektrischen Kardioversionen (1, 7, 31).

Die Schwierigkeit in der Interpretation unserer Studienergebnisse besteht sicherlich darin, ob moderat erhöhte cTnI-Spiegel bei asymptomatischen, gut leistungsfähigen Sportlern nach heutigem Wissensstand einem irreversiblen signifikanten Myokardschaden entsprechen oder nicht doch auch anderweitig erklärt werden können. Bei fehlender Histologie verbleibt diese Frage offen. Sicher erscheint jedoch in Anbetracht der geringgradigen Erhöhung der cTnI- und CRP-Plasmaspiegel, dass sich infolge des Ultramarathons keine größeren Myokardnekrosen ereignet haben. Von Herzinfarktstudien wissen wir, dass CRP-Konzentrationen gut mit der Plasmaaktivität von cTnI, CK und CK-MB korrelieren und damit verbunden mit dem Ausmaß der Myokardnekrose (12). Die in unserer Studie beobachtete typische Verlaufskinetik der cTnI-Plasmaspiegel lässt vermuten, dass die schnellen geringgradigen Anstiege sowie die raschen Abfälle und Normalisierungen möglicherweise auf eine transiente

Freisetzung des kleinen zytoplasmatischen cTnI-Pools (2-8%) zurückzuführen sind und nicht, wie im Fall ischämischer Myokardnekrosen, auf eine anhaltende Freisetzung des strukturell gebundenen cTnI infolge myofibrillärer Degeneration. Als möglicher zugrundeliegender Pathomechanismus ist in Analogie zum belastungsinduzierten Skelettmuskel-schaden auch an der Herzmuskelzelle eine transiente Zellmembranschädigung durch freie Radikale zu postulieren, die zu einer passager erhöhten Membrandurchlässigkeit für zytoplasmatische Proteine führt, allerdings nicht zu einem irreversiblen Untergang von Zellen. Auch wenn diese Hypothese durch tierexperimentelle Untersuchungen und Spekulationen anderer Autoren bekräftigt wird, fehlt ihr zur Zeit noch die humanzytologische oder histologische Bestätigung (6, 10, 18, 33).

Weiter muss bei der Interpretation unserer Daten beachtet werden, dass falsch positive Ergebnisse, wie sie durch eine Interferenz mit noch unbekanntem, nicht identifizierten Substanzen zustande kommen könnten - wenn auch sehr unwahrscheinlich - nicht gänzlich ausgeschlossen werden dürfen. Der von uns zur cTnI-Bestimmung verwendete Test ist hochspezifisch und sensitiv. Auch wenn Kreuzreaktionen mit skelettalen Troponin-Isoformen als sehr unwahrscheinlich gelten (1, 2), kann in diesem Zusammenhang eine theoretisch mögliche Kreuzreaktivität mit embryonalen Troponin-Isoformen, wie sie im Rahmen des Skelettfaserumbaus oder einer muskulären Überlastung durch Satellitenzellen gebildet werden, nicht gänzlich ausgeschlossen werden (8, 24, 28). Auf die Durchführung von Echo- und Elektrokardiographien haben wir bewusst verzichtet, da beide Untersuchungsmethoden in der Diagnostik eines subklinischen Myokardschadens zu wenig sensitiv und spezifisch erscheinen (13, 14, 25).

Wie erwartet, führten die außergewöhnlichen Belastungen dieses Ultramarathons zu Skelettmuskelschäden, die, gemessen am CK-Anstieg, vergleichbar mit jenen früherer Studien sind (4, 15, 19). Die fehlende Korrelation zwischen den cTnI-Anstiegen und den erhöhten CK-MB/CK-Verhältnissen bestätigt das Wissen, dass sich bei Vorliegen eines simultanen Skelettmuskelschadens die Bestimmung der CK-MB/CK-Ratio zur Diagnostik einer Myokardschädigung - da zu unspezifisch - als ungeeignet erweist (26, 29, 30).

Die kardiale Bedeutung belastungsinduzierter cTnI-Spiegel verbleibt ungeklärt. Solange potentiell kumulativ-negative Langzeitauswirkungen nicht ausgeschlossen werden können, sollten sie vorsichtshalber als biochemischer Hinweis einer Myokardschädigung verstanden werden. Es bedarf jedenfalls weiterer prospektiver Studien, um deren tatsächliche klinische Bedeutung für den asymptomatischen leistungsstarken Sportler zu verstehen.

Literatur

1. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS: Cardiac troponin I: a marker with a high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88 (1993) 101-106.
2. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS: Diagnosis of perioperative myocar-

3. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fisher GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E: Cardiac specific troponin I to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 335 (1996) 1342-1349.
4. Armstrong RB, Warren GL, Warren JA: Mechanism of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med* 12 (1991) 184-207.
5. Artner Dworzak E, Mair J, Seibt I, Koller A, Haid C, Puschendorf B: Cardiac troponin T identifies unspecific increases of CKMB after physical exercise [letter]. *Clin Chem* 36 (1990) 1853.
6. Bonetti A, Tirelli F, Albertini R, Monica C, Monica M, Tredici G: Serum cardiac troponin T after repeated endurance exercise events. *Int J Sports Med* 17 (1996) 259-262.
7. Bonnefoy E, Chevalier Ph, Kirkorian G, Guidolet J, Marchand A, Touboul P: Cardiac troponin does not increase after cardioversion. *Chest* 111 (1997) 15-18.
8. Braun SL, Pongratz DE, Bialk P, Liem S, Schlotter B, Vogt W: Discrepant results for cardiac troponin T and troponin I in chronic myopathy, depending on instrument and assay generation. *Clin Chem* 42 (1996) 2039-2041.
9. Chapelle JP: Cardiac troponin I and T: recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med* 37(1) (1999) 11-20.
10. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, Kelly KL, Titus JL, Apple FS: Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1749-1755.
11. Cummins P, Young A, Auckland ML, Michie CA, Stone PC, Shepstone BJ: 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 (1987) 317-324.
12. De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan R, Maseri A, Pepys MB: Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 47 (1982) 239-243.
13. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WDB, Hackney K, Reichel N: Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 76 (1987) 1206-1213.
14. Douglas PS, O'Toole ML, Woolard J: Regional wall motion abnormalities after prolonged exercise in the normal left ventricle. *Circulation* 82 (1990) 2108-2114.
15. Friden J, Lieber RL: Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 24 (1992) 621-630.
16. Koller A, Mair J, Mayr M, Calzolari C, Larue C, Puschendorf B: Diagnosis of myocardial injury in marathon runners [letter]. *Ann N Y Acad Sci* 752 (1995) 234-235.
17. Koller A, Mair J, Schobersberger W, Wohlfarter T, Haid C, Mair M, Villinger B, Frey W, Puschendorf B: Effects of prolonged strenuous endurance exercise on plasma myosin heavy chain fragments and other muscular proteins. *J Sports Med Phys Fitness* 38 (1998) 10-17.
18. Koller A, Summer P, Moser H: Regular exercise and subclinical myocardial injury during prolonged aerobic exercise [letter]. *JAMA* 282 (1999) 19.
19. Kuipers H: Exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med* 1994;15:132-135. 18. Laslett L: Evidence for myocardial injury during prolonged strenuous exercise [reply to readers' comment]. *Am J Cardiol* 80 (1997) 544.
20. Laslett L: Evidence for myocardial injury during prolonged strenuous exercise [reply to readers' comment]. *Am J Cardiol* 1997;80:544.
21. Laslett L, Eisenbud E: Lack of detection of myocardial injury during competitive races of 100 miles lasting 18 to 30 hours. *Am J Cardiol* 80 (1997) 379-380.
22. Laslett L, Eisenbud E, Lind R: Evidence for myocardial injury during prolonged strenuous exercise. *Am J Cardiol* 78 (1996) 488-490.
23. Mair J, Schobersberger W, Koller A, Bialk P, Villiger B, Frey W, Puschendorf B: Risk for exercise-induced myocardial injury for athletes performing prolonged strenuous endurance exercise [comment]. *Am J Cardiol* 80 (1997) 543-544.
24. Pette D, Staron RS: Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 170 (1997) 143-223.
25. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS: Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol* 83 (1999) 1085-1089.
26. Riley WJ, Pike FS, Roberts AD: The effect of long distance running on so-

- me biochemical variables. Clin Chim Acta 65 (1975) 83-89.
27. Rowe WJ: Extraordinary unremitting endurance exercise and permanent injury to normal heart. Lancet 340 (1992) 712-714.
 28. Schiaffino S, Reggiani C: Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. Physiol Rev 76 (1996) 371-423.
 29. Siegel AJ, Silverman LM, Holman BL: Elevated creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners: normal myocardial scintigramms suggest noncardiac source. JAMA 246 (1981) 2049-2051.
 30. Siegel AL, Silverman LM, Lopez RE: Creatine kinase elevations in marathon runners: Relationship to training and competition. Yale J Biol Med 53 (1975) 275-279.
 31. Trinquier S, Flecheux O, Bullenger M, Castex F: Highly specific immunoassay for cardiac troponin I assessed in non-infarct patients with chronic renal failure or severe polytrauma [letter]. Clin Chem 41 (1995) 1675-1676.
 32. Wenger NK, Gilbert CA: The athlete's heart, in: Hurst JW, Logue RB, Schlant RC, Wenger NK (Hrsg): The heart arteries and veins. Mc Graw Hill, New York, 1974, 1546.
 33. Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, McKenna WJ: Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. Med Sci Sports Exerc 32 (2000) 1067-1072.

Korrespondenzadresse:
OA Dr. Günther Neumayr
Institut für Sport- und Kreislaufmedizin
Universitätsklinik Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Austria
Fax: 0043/512/504-3469
e-mail: guenther.neumayr@uklibk.ac.at