Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin II
Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen M. Steinacker

Veränderungen der links-atrialen Mechanik und der diastolischen links-ventrikulären Füllung nach einer 5-stündigen Triathlonbelastung unter Laborbedingungen bei euhydrierten Athleten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Mahdi Sareban
aus Graz/Österreich
2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen M. Steinacker
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bernhardt

Tag der Promotion: 20.04.2018

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Sareban, M., Zuegel, D., Koehler, K., Hartveg, P., Zuegel, M., Schumann, U., Steinacker, J. M. and Treff, G (2016) Carbohydrate Intake in Form of Gel Is Associated With Increased Gastrointestinal Distress but Not With Performance Differences Compared With Liquid Carbohydrate Ingestion During Simulated Long-Distance Triathlon. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 26, 114-122.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis……III
1 Einleitung 1
1.1 Belastungsabhängige kardiale Ermüdung 1
1.2 Der linke Vorhof und die diastolische Funktion des linken Ventrikels 2
1.3 Speckle-Tracking Echokardiographie und myokardiale Deformation 3
1.4 Hydration, Ernährung und belastungsinduzierte kardiale Ermüdung 4
1.5 Belastungsabhängige Freisetzung kardialer Biomarker 6
1.6 Studienfragen 6
2 Material und Methoden 8
2.1 Studiendesign und -teilnehmer 8
2.2 Vorbereitende Untersuchungen 8
2.3 Belastungs-, Hydrations- und Ernährungsprotokoll 9
2.4 Beurteilung des Hydrationsstatus 10
2.5 Echokardiographische Beurteilung 10
2.5.1 2D Echokardiographie 11
2.5.2. Konventionelle Doppler- und Gewebedopplermessungen 12
2.5.3. Speckle-Tracking Echokardiographie und Deformationsanalyse 12
2.6 Serologische Bestimmung kardialer Biomarker 14
2.7 Statistische Berechnung 14
3 Ergebnisse 14
3.1 Leistung und Hydration 15
3.2 Herzfrequenz und Schlagvolumen 16
3.3 Indices der diastolischen LV Füllung 16
3.4 Mechanische LA Indices 16
3.5 Systolische LV Indices 18
3.6 Kardiale Biomarker 18
3.7 Korrelations-Analysen 19
4 Diskussion 21
4.1 Schlagvolumen und Indices der diastolischen LV Füllung 21
4.2 Links-ventrikulär enddiastolischer Füllungsdruck 22
4.3 Belastungs-induziertes LA Remodeling 23

4.4 Deformations-Indices der LA Mechanik 24
4.5 Kardiale Biomarker..... 25
4.6 Limitationen..... 25
5 Zusammenfassung 26
6 Literaturverzeichnis..... 27
Danksagung 32
Lebenslauf..... 33

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BSA	*body surface area*
BV	Blutvolumen
CK-MB	Kreatinkinase MB-Subtyp
CMQ	*cardiac motion quantification*
DICOM	*digital imaging and communications in medicine*
EKG	Elektrokardiographie
EICF	*exercise-induced cardiac fatigue* (belastungs-abhängige kardiale Ermüdung)
EF	Ejektionsfraktion
Hb	Hämoglobin
Hf	Herzfrequenz
hs-Troponin T	hoch-sensitives kardiales Troponin T
Htc	Hämatokrit
KG	Körpergewicht
LA	Linker Vorhof
LAVI	Linker Vorhof Volumen Index
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	links-ventrikulär enddiastolischer Druck
LVEDV	links-ventrikulär enddiastolisches Volumen
LVESV	links-ventrikulär endsystolisches Volumen
N	Gesamtstichprobe
NT-pro-BNP	*N-terminal pro brain natriuretic peptid*
PV	Plasmavolumen
pw-Doppler	*pulsed-wave Doppler (gepulster Doppler)*
SD	*standard deviation* (Standardabweichung)
SPSS	statistical package of the social sciences (Softwarepaket)
STE	Speckle-tracking Echokardiographie
SV	Schlagvolumen
TDI	*tissue doppler imaging* (Gewebedoppler Bildgebung)

TTE	transthorakale Echokardiographie
2D	zweidimensional
$\dot{V}O_{2peak}$	maximale Sauerstoffaufnahme
V_{preA}	pre-atriales Volumen
V_{max}	maximales Volumen
V_{min}	minimales Volumen
VT1	*first ventilatory threshold* (erste ventilatorische Schwelle)
W	Watt

Für englische Abkürzungen wurde in jenen Fällen, für die dies angemessen erschien, der deutsche Begriff verwendet. In den verbleibenden Fällen sind die englischen Begriffe aufgeführt und als solche durch kursive Schrift kenntlich gemacht.

1 Einleitung

1.1 Belastungsabhängige kardiale Ermüdung

In den 60er Jahren konnte eine schwedische Arbeitsgruppe um Saltin und Stenberg erstmalig und mit Hilfe invasiver Messmethoden eine Reduktion des kardialen Schlagvolumens (SV) während einer dreistündigen Ausdauerbelastung nachweisen (Saltin und Stenbeg 1964). Saltin und Stenberg vermuteten eine kardiale Funktionseinschränkung als Ursache für die Reduktion des SV und prägten für dieses Phänomen den Terminus *Exercise Induced Cardiac Fatigue (EICF), also* "belastungs-abhängige kardiale Ermüdung". Das aktuell vorherrschende Konzept beschreibt, dass der Anstieg (*drift*) der Herzfrequenz (Hf) bei hoher Beanspruchung durch Verkürzung der diastolischen Füllungszeit das SV reduziert (Coyle und González-Alonso 2001, Fritzsche et al. 1999). Ob eine belastungs-abhängige kardiale Ermüdung Grund für diesen Hf-*drift* oder zusätzlich dazu zur SV Reduktion beiträgt wurde in den letzten Jahrzehnten bedingt durch neue diagnostische Möglichkeiten sowie einer Vielzahl an Studien mit sehr heterogenem Studiendesign sehr kontrovers diskutiert (Oxborough et al. 2010a). Die Echokardiographie hat seit den wegweisenden Arbeiten von Saltin und Stenberg die invasive Diagnostik in der kardialen Funktionsbeurteilung im Forschungsbereich der Leistungsphysiologie weitgehend ersetzt. Echokardiographische Arbeiten der letzten Jahre deuten darauf hin, dass lange Ausdauerbelastungen zu keiner Veränderung der systolischen LV Funktion, jedoch zu einer reversiblen Reduktion der diastolischen LV Funktion führen (Middleton et al. 2007, Shave et al. 2008). Der linke Vorhof (LA) trägt zur diastolischen LV Funktion bei und wird zudem aktuell als die kardiovaskuläre *Achillesferse* von Ausdauersportlern bezeichnet, denn in einer Vielzahl an Studien zeigte sich bei Ultra-Ausdauerwettkampfsportlern ein erhöhtes Risiko für LA Arrhythmien im Vergleich zu nicht Sporttreibenden (Andersen et al. 2013, Abdulla und Nielsen 2009). Der LA scheint nicht - wie lange vermutet - ein passives Transportsystem zu sein, sondern nimmt eine sehr aktive Rolle bei der diastolischen LV Füllung und somit der kardialen Leistungsfähigkeit ein, jedoch erscheint eine Ermüdung oder sogar eine Verletzung des LA möglich. Beides könnte die SV Reduktion während oder nach prolongierten und intensiven Belastungen vermitteln.

1.2 Der linke Vorhof und die diastolische Funktion des linken Ventrikels

Die diastolische LV Funktion ist ein multi-modaler Begriff. Er bezieht mehrere physiologische Prozesse ein, mit der Hauptaufgabe den LV mit ausreichend Blut für den aktuellen Bedarf des Körpers zu füllen, ohne dabei den links-ventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes (LVEDP) inadäquat zu erhöhen (Mitter, Shah und Thomas 2017). Die diastolische Funktion beginnt bereits in der ventrikulären Systole indem Energie in den LV-Myokardfasern durch eine aktive Verkürzung und Drehung bzw. *Twisting* gespeichert wird. Zudem bedingt der Zug der atrialen Basis Richtung LV Apex eine Reduktion des LA Druckes und konsekutiv pulmonal-venösen LA Bluteinstroms. Zu Beginn der Diastole kommt es zu einem raschen *Un-twisting* und einer Reduktion des Druckes im LV (isovolumetrische Relaxation). Das dauert bis zu dem Zeitpunkt an dem sich die Mitralklappe öffnet und Blut entlang des negativen Druckgradienten vom LA Richtung LV fließt (frühdiastolische Füllung). Eine gute Compliance des LV ist für eine optimale *Un-Twisting* Funktion von großer Bedeutung. Der letzte Teil dieser physiologischen Kaskade ist die aktive Kontraktion des LA (spätdiastolische Füllung) welche im Ruhezustand ohne bestehende kardiale Pathologie nur zu geringem Anteil (ca. 10%) zur LV-Füllung beiträgt (Mitter et al. 2017). Der invasiven Messung oder echokardiographischen Abschätzung des LVEDP kommt bei der Beurteilung der diastolischen Funktion bzw. Diagnostik einer möglichen Dysfunktion eine zentrale Rolle zu. Der LVEPD dient dabei als Surrogatparameter für den Druck im LA.

Dem LA wurde für die diastolische LV Füllung während und nach langen Ausdauerbelastungen lange Zeit eine untergeordnete Rolle beigemessen, obwohl jede der drei im folgenden aufgelisteten atrialen Phasen einen wichtigen Beitrag zur physiologischen LV Füllung und somit der kardialen Leistungsfähigkeit beiträgt: Während der *Reservoir-Phase* sammelt der Vorhof das Blut von den Pulmonalvenen, in der anschließenden *Konduit-Phase* leitet der Vorhof das Blut passiv in den LV und während der abschließenden *Kontraktions-Phase* pumpt der Vorhof aktiv das Blut in die Ventrikel (Sirbu et al. 2006, Blume et al. 2011). Abb. 1 stellt die wichtigsten Komponenten von LV und LA während der Diastole schematisch dar.

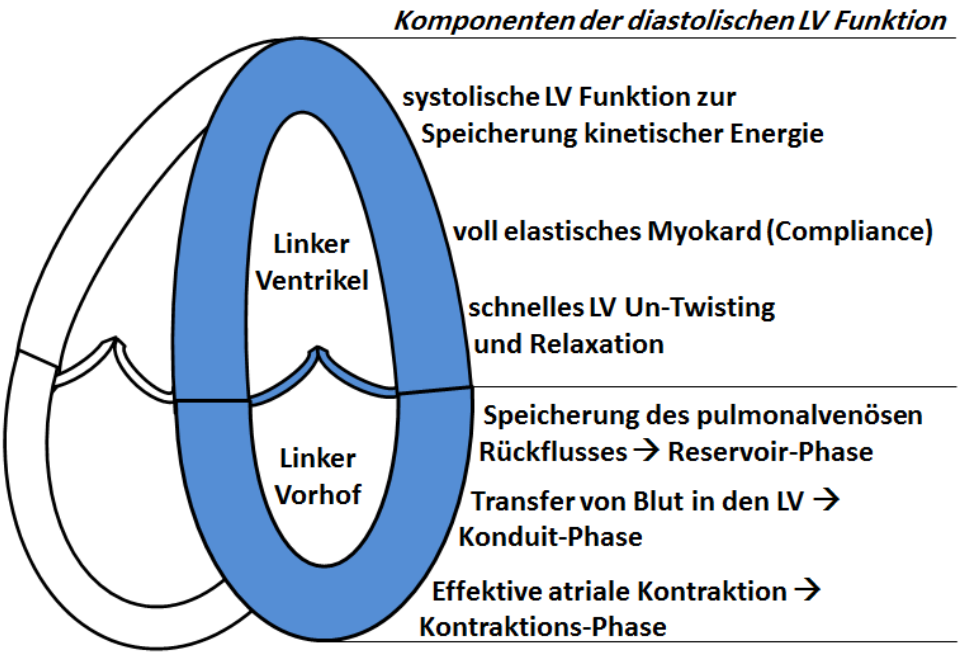


Abb.1: Schematische Darstellung wichtiger Komponenten der links-ventrikulären (LV) Diastole. Blau hinterlegt sind die für diese Studie relevanten links-seitigen Herzhöhlen.

1.3 Speckle-Tracking Echokardiographie und myokardiale Deformation

Während Saltin und Stenberg in ihrer wegweisenden Studie invasive Methoden verwendeten, hat sich zunehmend die zweidimensionale (2D)-transthorakale Echokardiographie (TTE) als nicht-invasives Diagnostikum zur Beurteilung der kardialen Funktion durchgesetzt. Volumetrische Messungen ermöglichten bereits in den Anfängen der 2D-TTE eine Abschätzung des SV sowie der systolischen LV Funktion. Die Entwicklung der Doppler-Echokardiographie erlaubte erstmals durch Dokumentation von Flussgeschwindigkeiten eine Beurteilung der diastolischen LV Funktion sowie eine Abschätzung des LVEDP. Eine technische Weiterentwicklung, die Gewebedoppler-Untersuchung (TDI), übertrug das Doppler-Prinzip auf das Myokard und erweiterte das Spektrum der echokardiographischen Indices der systolischen und diastolischen LV-Funktion (Armstrong, Ryan und Feigenbaum 2010). Die Beurteilung der myokardialen Deformation stellt die neueste Möglichkeit der kardialen Funktionsanalyse dar und beschreibt eine einheitslose Messgröße für die Änderung der myokardialen Dimension. Die am häufigsten verwendete Technik zur Quantifizierung der myokardialen Deformation ist die Speckle-Tracking Echokardiograhie (STE) welche die TDI-gestützte Deformations-Beurteilung weitgehend abgelöst hat. Bei der STE werden durch Bildbearbeitungsalgorithmen von routinemäßig angefertigten Echokardiographie-

Aufnahmen kleine, stabile akustische Merkmale oder *Speckles* in vorausgewählten Myokardabschnitten generiert und anschließend von einer Bildaufnahme zur nächsten verfolgt oder *getracked (*Collier, Phelan und Klein 2017*)*. Die räumliche Nachverfolgung einer vordefinierbaren Zahl an Speckles erlaubt die globale sowie regionale Beurteilung der myokardialen Deformation unter Umgehung der Limitationen der Doppler-Methode wie Volumen- und Schallwinkelabhängigkeit. Besonders bei erhöhter Herzfrequenz (Hf) und konsekutiv verstärkten Translationsbewegungen des Herzens im Thorax hat die STE gegenüber der TDI-gestützten Deformationsanalyse Vorteile, vorausgesetzt eine ausreichende Bildaufbaurate von mindestens 60 Bildern pro Minute wird erreicht (Cameli et al. 2009). Die STE abgeleitete myokardiale Deformation misst dabei die Änderung des Abstands zweier Speckles im Vergleich zum ursprünglichen Abstand (Lagrangian Deformation) über die Zeit und kann in unterschiedlichen Ebenen gemessen werden (Armstrong et al. 2010). Die am häufigsten verwendete Ebene ist die longitudinale Deformation welche die Deformation von Apex in Richtung Basis beurteilt und somit vom apikalen 4-Kammerblick abgeleitet werden kann. Von dieser routinemäßig durchgeführten Einstellung können die longitudinale myokardiale Deformation des LV und die unter 1.2 beschrieben phasischen Anteile des longitudinalen myokardialen LA Deformation valide beurteilt werden (Saraiva et al. 2010, Sirbu et al. 2006, Sareban et al. 2017). Aktuelle Studien konnten zeigen, dass die Höhe der longitudinalen LA Deformation mit dem invasiv gemessenem LVEDP negativ korreliert (Cameli et al. 2016a, Kurt et al. 2012) und es bei Patienten mit Bluthochdruck (Onishi et al. 2014) und Vorhofflimmern (Cameli et al. 2016b) zu Veränderungen der myokardialen LA Deformation kommen kann. Zudem werden myokardiale LA Deformationsparameter zunehmend zur Graduierung der diastolischen LV Funktionsstörung diskutiert (Singh et al. 2016) und eröffnen somit neue Möglichkeiten zur Beurteilung der EICF in der nicht-invasiven kardialen Funktionsdiagnostik.

1.4 Hydration, Ernährung und belastungsinduzierte kardiale Ermüdung

Bei einer prolongierten Ausdauerbelastung kommt es u. a. durch Schwitzen zu einem Flüssigkeitsverlust. Wird dieser nur unzureichend mit exogen zugeführter Flüssigkeit ersetzt, führt die Dehydration über eine Reduktion des Blutvolumens (BV) zu einer Reduktion des maximalen links-ventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) oder kardialen Vorlast und konsekutiv zu einer Abnahme des SV (González-Alonso et al. 1997). Um das Herzzeitvolumen aufrecht zu halten kommt es zu einem zusätzlichen

aufwärts-*drift* der Hf und einer Reduktion des SV (Coyle und González-Alonso 2001). Dabei führt die Dehydration zusätzlich zur Reduktion des BV über Steigerung der Körperkerntemperatur zu einer Erhöhung der sympatho-adrenergen Aktivität und weiterem aufwärts-*drift* der Hf (González-Alonso et al. 1995, Kalis et al. 1988). Verstärkt wird dieser Mechanismus durch Hitzestress, der zusätzlich Einfluss auf die zentrale Ermüdung bei Ausdauerbelastungen nehmen kann (Coyle und González-Alonso 2001).

Die Kohlenhydratverfügbarkeit stellt während prolongierten Ausdauerbelastungen eine wichtige Variable der Leistungsfähigkeit dar (Jeukendrup 2011). Ein Energiedefizit führt zusätzlich zu einer peripher muskulären Erschöpfung ebenfalls zu einer erhöhten sympatho-adrenergen Aktivität (Mikulski, Ziemba und Nazar 2010). Zudem verstärkt der Rückgang der Kohlenhydratmetabolisierung aufgrund einer Kohlenhydratdepletion die Dehydration geringfügig, weil die endogene Wasserproduktion abnimmt (Hew-Butler et al. 2007). Um zu beurteilen, ob eine prolongierte Ausdauerbelastung zusätzlich zur durch die gesteigerte Hf verkürzten diastolischen Füllungszeit eine kardiale Funktionseinschränkung verursachen kann, sind Hydrationsstatus und die Kohlenhydratverfügbarkeit somit wichtige Co-Variablen. Infolgedessen wurde in dieser Arbeit besonderer Wert auf eine suffiziente Hydration und Kohlenhydratzufuhr während der Untersuchungen gelegt. Abb. 2 skizziert die Bedeutung von Dehydration und Kohlenhydrat- respektive Energiedefizit auf wichtige Einflussgrößen der kardialen Auswurfleistung.

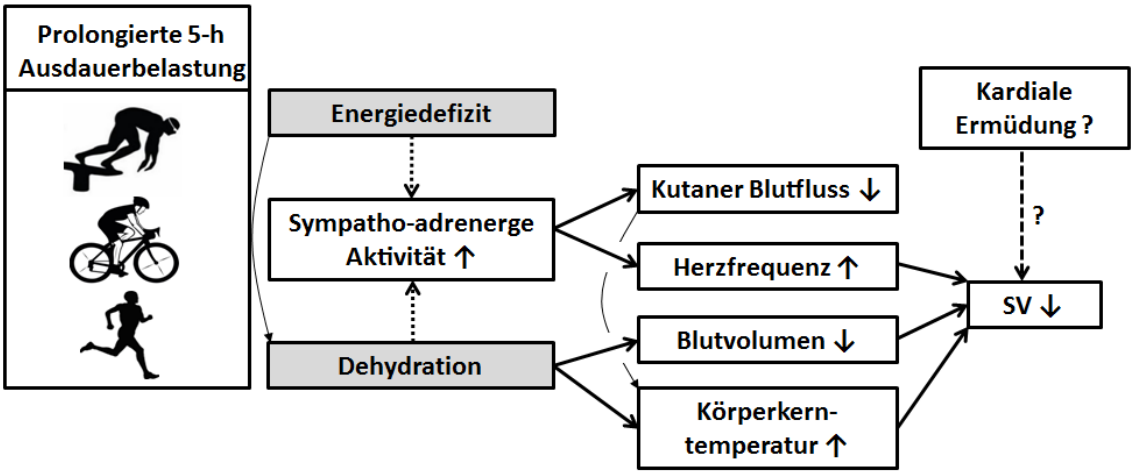


Abb.2: Schematische Darstellung wichtiger Einflussgrößen der kardialen Auswurfleistung. Grau hinterlegt sind die im Rahmen der Studie kontrollierten Einflussfaktoren des links-ventrikulären Schlagvolumens (SV). Abbildung nach Coyle und González-Alonso 2001.

1.5 Belastungsabhängige Freisetzung kardialer Biomarker

Der Nachweis von erhöhten kardialen Biomarkern im Blut nach prolongierten und intensiven Ausdauerbelastungen bei gesunden Sportlern führte dazu, dass nicht nur eine belastungs-assoziierte kardiale Ermüdung sondern zudem eine belastungs-assoziierter kardiale Verletzung vermutet wurde (Whyte et al. 2007). Eine Vielzahl an Studien hat diese Hypothese untersucht und obwohl die Mechanismen und die klinische Bedeutung nicht abschließend geklärt sind, wird aktuell aufgrund der transienten Kinetik der laborchemischen Veränderungen und dem Fehlen eines klinischen Korrelates ein physiologischer Hintergrund vermutet, der womöglich sogar notwendig für die Induktion belastungs-assoziierter kardialer Adaptionsprozesse sein könnte (Shave et al. 2010). Dennoch könnte die transiente Freisetzung der kardialen Biomarker auch ein Korrelat für den transienten Charakter einer belastungs-induzierten Ermüdung bedeuten. Zwei Biomarker spielen hierbei eine besondere Rolle und wurden im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich zum CK-MB untersucht. Das kardiale Troponin T ist ein hoch-spezifischer Marker für myokardialen Zellschaden (Collinson, Boa und Gaze 2001), dessen Nachweis große Bedeutung für die Diagnose des akuten Myokardinfarktes (Roffi et al. 2016) sowie kardialer Erkrankungen ohne obstruktive Koronarerkrankung hat (Jeremias und Gibson 2005). Das NT-proBNP ist ein Hormon, das bei erhöhtem myokardialen Wandstress in Folge einer Myozytendehnung und neuro-humoraler Aktivierung wie z.B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz freigesetzt wird.

1.6 Studienfragen

Der Einfluss der LA Mechanik auf die diastolische LV Funktion nach einer > 4 h Ausdauerbelastung wurde bislang nicht untersucht. Die Dauer von mehr als 4 h wurde in der Literatur als jene Dauer beschrieben, die notwendig ist, um eine belastungsinduzierte kardiale Ermüdung zu provozieren (Shave et al. 2004). Zudem wurde in dieser Studie besonderer Wert auf eine ausreichende Hydration und Energiezufuhr während der Belastung unter klimatisierten Laborbedingungen gelegt, um den Einfluss von Hitzestress, Dehydration und Kohlenhydratdepletion auf die kardiale Vor- und Nachlast zu minimieren bzw. zu kontrollieren. Abb. 3 gibt einen Überblick über wichtige systemische und kardiale Einflussgrößen der belastungs-induzierten Ermüdung bei prolongierten Ausdauerbelastungen. Zudem werden in Abb. 3 die in dieser Studie

untersuchten, links-kardialen Einflussgrößen und deren Untersuchungsmodalitäten skizziert und sollen dem besseren Verständnis der Studienfragen dienen.

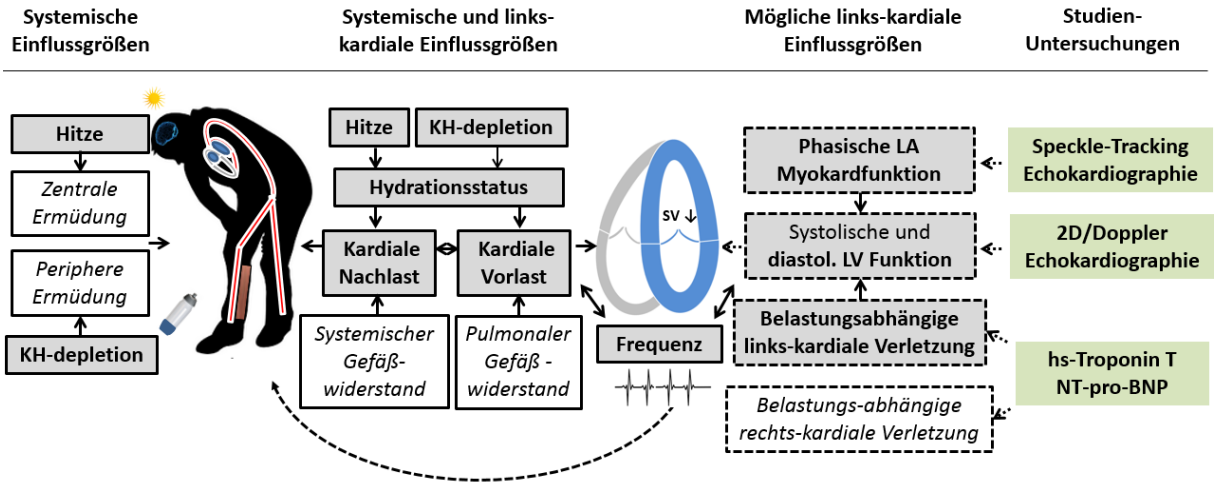


Abb.3: Schematische Darstellung bekannter und kontrollierter Einflussgrößen (grau hinterlegte Boxen mit durchgehenden Rahmenlinien), bekannter jedoch nicht gemessener bzw. nicht messbarer Einflussgrößen (weiß hinterlegte Boxen mit kursiver Schrift), im Rahmen der Studie untersuchter fraglicher Einflussgrößen (grau hinterlegte Boxen mit gestrichelten Rahmenlinien) der belastungsinduzierten Ermüdung bei prolongierten Belastungen. Grün hinterlegt sind die durchgeführten Studienuntersuchungen. KH = Kohlenhydrate, SV = Schlagvolumen, LA = Linker Vorhof, 2D = Zwei-dimensional, hs-Troponin T = hoch-sensitives kardiales Troponin T, NT-pro-BNP = N-terminal pro brain natriuretic peptid.

Folgende Studienfragen sollen durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden:

i. Führt ein 5-h Triathlon-Protokoll unter klimatisierten Laborbedingungen bei euhydrierten und kohlenhydratsubstituierten Athleten zu einer Veränderung der myokardialen LA Deformationsmechanik und der diastolischen LV Funktion?
ii. Korrelieren Veränderungen der diastolischen LV Funktion mit der Freisetzung von kardialen Biomarkern und gibt es Hinweise für einen mechanistischen Zusammenhang?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und -teilnehmer

Zehn männliche Triathleten nahmen freiwillig an dieser prospektiv durchgeführten Studie mit pre-/post-Testdesign teil. Alle Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wettkampforientierte Sportler und bereiteten sich auf die kommende Triathlonsaison vor. Einschlusskriterien waren:

i. Lebensalter > 20 Jahre
ii. mindestens ein erfolgreich beendeter Langstrecken-Triathlon (3,8 km Schwimm-, 180 km Rad- und 42,2 km Laufdistanz)
iii. $\dot{V}O_{2peak}$ > 50 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$

Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld der Studie sportmedizinisch und kardiologisch nachfolgenden Ausschlusskriterien untersucht:

i. strukturelle Herzerkrankungen
ii. arterielle Hypertonie
iii. Hinweis auf eine kardiale Ischämie

Alle Studienteilnehmer wurden zur Teilnahme an der Studie ärztlich freigesprochen. Das Studienprotokoll wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Universität Ulm, Baden-Württemberg in Deutschland mit der Ethiknummer 73/13 genehmigt und alle Studienteilnehmer unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Vorbereitende Untersuchungen

Vor Beginn der Triathlon-Belastungen beendeten die Studienteilnehmer folgende vorbereitenden Untersuchungen:

i. anthropometrische Messungen
ii. Rampenbelastung am Fahrradergometer zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2peak}$) und der ventilatorischen Schwellen (VT)
iii. Dauerbelastung am Fahrradergometer über 1 h zur Abschätzung der Schweißrate.

Das Körpergewicht wurde mit einer Personenwaage (Seca Model 86, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Die Körperfettbestimmung erfolgte über die 3-Punkte Hautfalten Kalipermethode (Harpenden Skinfold Caliper, West Sussex, Großbritannien). Als

Messfalten wurden dabei Brust, Bauch und Oberschenkel verwendet. Die Berechnung erfolgte nach der Formel von Jackson und Pollock (Jackson und Pollock 1978). Zur Bestimmung der $\dot{V}O_{2peak}$ wurde ein Rampenprotokoll verwendet. Dabei wurde die Zunahme der Belastungsintensität so gewählt, dass zwischen acht und zwölf Minuten eine Ausbelastung erreicht wurde. Sowohl Rampen- als auch die 1-stündige Dauerbelastungsuntersuchung wurden auf einem Fahrradergometer mit elektro-magnetischem Bremsmechanismus (Lode Excalibur Sport, Groningen, Niederlande) durchgeführt. Das Testprotokoll der Rampenuntersuchung begann mit einer Minute pedalieren ohne Widerstand (0 W) und anschließender Steigerung von 2 W alle drei Sekunden bis zur körperlichen Erschöpfung. Diese wurde definiert als jener Zeitpunkt bei dem die Studienteilnehmer eine Trittfrequenz von 60 Umdrehungen pro Minute nicht mehr leisten konnten und der respiratorische Quotient über 1,1 lag. Die Bestimmung der Atemgase erfolgte während der Rampenuntersuchung mit einem Spiroergometrie-System mit dynamischer Mischkammer (Cortex MetaMax 3X, Leipzig, Germany). Die VT Berechnung erfolgte mit Hilfe der V-slope Methode (Beaver, Wasserman und Whipp 1986) und wurde von zwei Experten auf dem Gebiet der Spiroergometrie bestimmt. Die Intensität für den Fahrradabschnitt des später folgenden Triathlon-Protokolls betrug 90 % der VT 1. Am gleichen Tag erfolgte eine kontinuierliche Fahrradbelastung mit einer Dauer von 60 Minuten bei 90% der VT1. Die Schweißrate der einzelnen Studienteilnehmer wurde während der 1-stündingen Belastung nach folgender Formel berechnet: Schweißrate (L): $KG_{Pretest}$ (kg) – $KG_{Posttest}$ (kg).

2.3 Belastungs-, Hydrations- und Ernährungsprotokoll

Jeder Teilnehmer führte einen simulierten Langdistanz-Triathlon unter Laborbedingungen durch. Das Triathlon-Protokoll setzte sich aus einer 60-minütigen Schwimmbelastung bei einer Intensität von 90% der individuellen 400 m Bestzeit, einer 180-minütigen Fahrradbelastung bei 90% der VT1 und abschließend einem 60-minütigen *time trial*-Lauf zusammen (Abb. 4). Beim *time trial* versuchten die Studienteilnehmer eine möglichst weite, virtuelle Strecke in den 60 Minuten zurückzulegen. Am Ende der Laufbelastung erfolgte eine kapilläre Laktatbestimmung zur Beurteilung der Belastungsintensität (EKF Diagnostics, Bioson C-Line, Cardiff, Großbritannien).

Während des Fahrrad- und des anschließenden Laufabschnittes nahmen die Studienteilnehmer 81 g Kohlenhydrate $\cdot$ h^{-1} entsprechend der aktuellen Empfehlung für

die Nährstoffzufuhr während langer Ausdauerbelastungen zu sich (Jeukendrup 2011, Sareban et al. 2016). Zudem wurde jene Menge an Wasser zugeführt die der im Vorfeld bestimmten Schweißrate entsprach. Dadurch sollten Kohlenhydratdepletion und Dehydration während des Triathlon-Protokolls verhindert werden. Die Umgebungstemperatur im Labor entsprach klimatisierten 18°C.

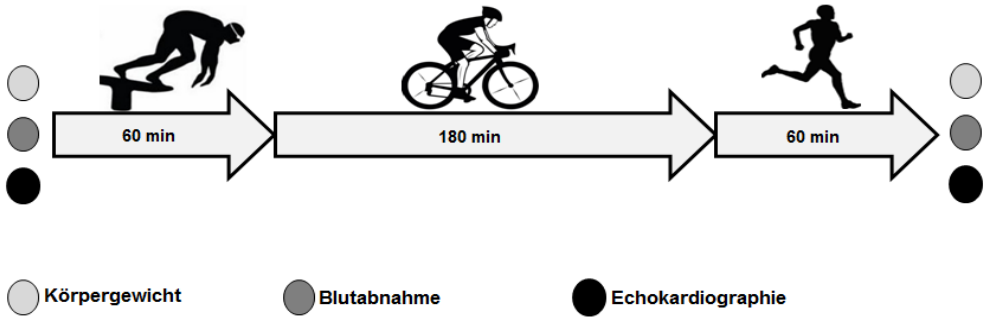


Abb.4: Schematische Darstellung des Triathlon-Protokolls zusammengesetzt aus einer 60 min Schwimmbelastung (Intensität 90 % der persönlichen 400 m Bestzeit), 180 min Radfahren (Intensität 90 % VT 1) und einem abschließenden 60 min Maximallauf (Ulm, 2013). Vor und nach dem Protokoll wurden Körpergewicht gemessen, Blut abgenommen und eine Echokardiographie durchgeführt.

2.4 Beurteilung des Hydrationsstatus

Der prozentuale Körpergewichtsverlust (%ΔKG) berechnete sich als Unterschied zwischen Körpergewicht vor und nach dem Triathlon-Protokoll geteilt durch das ursprüngliche KG und wurde in Prozent angegeben. Hämatokrit (Htc) und Hämoglobin Konzentration [Hb] wurden in venösen Blutproben bestimmt (Sysmex XE-5000 analyzer, Sysmex, Hamburg, Germany) die vor und im Anschluss an das Triathlon-Protokoll abgenommen wurden. In den gleichen Blutproben wurde die Plasmaosmolalität durch ein Osmomat 030 Gefrierpunkt Osmometer (Gonotec, Berlin, Germany) bestimmt. Die Änderung des Blutvolumens (%ΔBV) und Plasmavolumens (%ΔPV) wurde mit Hilfe der Dill und Costill Gleichung berechnet (Dill und Costill 1974).

$$\%\Delta PV = 100 \cdot [(Hb_{pre}/Hb_{post}) \times (100 - Htc_{post}) / (100 - Htc_{post}) - 1]$$

$$\%\Delta BV = 100 \times [(100 \cdot (Hb_{pre}/Hb_{post}) - 100) / 100]$$

Die Symbole pre und post stehen für Hb und Htc-Werte vor Beginn und nach Beendigung des Triathlon-Protokolls.

2.5 Echokardiographische Beurteilung

Eine transthorakale Echokardiographie wurde bei allen Studienteilnehmern mit einem kommerziell erhältlichen Ultraschallgerät (Philips CX50, Phillips Medical Systems,

Andover, MA, USA) und einem 1,0 – 5,0 MHz Schallkopf (Philips S5-1, Phillips Medical Systems, Andover, MA, USA) unmittelbar vor und direkt nach dem Triathlon-Protokoll durchgeführt. Alle Ultraschallaufnahmen wurden durch den gleichen erfahrenen Untersucher im apikalen 4-Kammerblick eingestellt, während sich die Studienteilnehmer in Linksseitenlage befanden. Die Hf wurde während der Ultraschalluntersuchungen mit Hilfe eines im Ultraschallgerät integrierten Elektrokardiogramms aufgezeichnet. Die Speicherung aller Ultraschallbilder erfolgte auf einem Massenspeicher in einem unkomprimierten Format (Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)). Die Aufnahmen wurden anschließend an einem separaten Arbeitsplatz mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen kardiologischen Bildmanagementsystems von einem erfahrenen Untersucher analysiert (Philips Xcelera, Phillips Medical Systems).

2.5.1 2D Echokardiographie

Zur Optimierung der Qualität der Ultraschallbilder wurden Signalstärke und Kompression so gewählt, dass die Endokard-Grenze über einen ganzen kardialen Zyklus gut abgegrenzt war und eine hohe myokardiale Definition erreicht wurde. Bildtiefe und –weite wurden so eingestellt, dass so wenig wie möglich abseits der für die Messung wichtigen Bereiche dargestellt wurde. Der Ultraschalluntersucher legte besonderen Wert darauf, eine Verkürzung der für die Messung wichtigen Herzhöhle zu vermeiden.

Volumetrische Messungen des LV und LA erfolgten mit Hilfe der monoplanen Scheibchensummationsmethode durch manuelle Verfolgung der endokardialen Grenzen im apikalen 4-Kammerblick. Beim Nachzeichnen der LA Grenzen wurden die Öffnungen der Pulmonalvenen nicht eingeschlossen und der atrio-ventrikuläre Übergang durch die Ebene des Mitralklappenringes bestimmt. Folgende volumetrische LV und LA Parameter wurden entsprechend aktueller Empfehlungen berechnet (Todaro et al. 2012, Lang et al. 2015): LV Volumina wurden enddiastolisch (LVEDV) und endsystolisch (LVESV) gemessen. Folglich wurde das SV des LV als Differenz zwischen LVEDV und LVESV berechnet bzw. die Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) erfolgte nach folgender Formel ((LVEDV – LVESV)/LVEDV) · 100. Volumina des LA wurden zu drei Zeitpunkten gemessen: (i) das maximale Volumen (Vmax) unmittelbar bevor sich die Mitralklappe öffnet, (ii) das Volumen vor Beginn der atrialen Kontraktion (VpreA), ermittelt zum Zeitpunkt des Beginns der P-Welle am EKG, und (iii) das minimale Volumen (Vmin) zum Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses. Das *Reservoir-Volumen* des LA berechnete sich als Differenz zwischen Vmax und Vmin, das *Konduit-Volumen* des LA als Differenz

zwischen Vmax und VpreA und das *Kontraktions-Volumen* als Differenz zwischen VpreA und Vmin. Vmax wurde auf die tatsächliche Körperoberfläche (BSA) indiziert. Die Berechnung der BSA erfolgte gemäß der Mostseller Formel: BSA = 0.01666667 · Körpergröße $^{-0.5}$ · Körpergewicht $^{-0.5}$.

2.5.2. Konventionelle Doppler- und Gewebedopplermessungen

Konventionelle Doppler- und Gewebedopplermessungen (TDI) erfolgten im apikalen 4-Kammerblick. Zur Bildoptimierung wurden Bildverstärkungs- und Wandfilter-Einstellungen so gewählt, dass der Hintergrund sich möglichst schwarz darstellte und zu Beginn und Abschluss der Fluss- bzw. Bewegungskurven einen guten Kontrast zeigte. Die Nulllinie und die Geschwindigkeits-Skala wurden so eingestellt, dass die Hüllkurve etwa drei Viertel des Ultraschallbildes einnahm. Der Vorschub wurde bei den Doppler- und TDI-Einstellungen bei 100 cm/sec gewählt und zumindest drei kardiale Zyklen zur Bestimmung der entsprechenden Zielparameter gemittelt.

Zur Beurteilung des transmitralen Einstromprofils mit Hilfe des gepulsten Dopplers wurde der Ultraschallstrahl parallel zum Blutfluss eingestellt und das Messfenster zwischen die Spitzen der Mitralklappensegel gelegt und dadurch maximale früh-diastolische (E) und spät-diastolische (A) Flussgeschwindigkeiten ermittelt. Für die TDI Messung der maximal früh-diastolischen (e'), spät-diastolischen (a') und systolischen (s') Myokardbewegung wurde der Ultraschallstrahl parallel zur longitudinalen Bewegung des basalen Septum- sowie basalen Lateralwand des LV ausgerichtet. Besondere Sorgfalt wurde bei der Untersuchung darauf gelegt, dass das Messfenster während des kardialen Zyklus im Ziel-Myokard verblieb. Die Zielparameter der septalen sowie lateralen Messungen wurden gemittelt. Der Quotient E/e' und e' wurden als Doppler-Surrogatparameter für den LVEDP verwendet (Nagueh et al. 2016).

2.5.3. Speckle-Tracking Echokardiographie und Deformationsanalyse

Longitudinale Deformations-Parameter des LV und LA Myokards mittels STE wurden vom apikalen 4-Kammerblick abgeleitet. Die Bildqualität wurde wie unter 2.5.1 beschrieben optimiert und zudem wurde der Bildfokus in den Bereich der Ziel-Herzhöhle gelegt. Bildtiefe- und weite wurden so angepasst, dass möglichst nur die Ziel-Herzhöhle im Ultraschallbild zu sehen war und eine Bildaufbaurate zwischen 50 – 80 Bilder · min $^{-1}$ erreicht wurde. Die STE Messungen erfolgten ultraschallgerätunabhängig an einem

separaten Arbeitsplatz mit Hilfe einer kommerziell erhältlichen Bildbearbeitungs-Software (QLAB 9 (cardiac motion quantification (CMQ); Phillips Medical Systems). Dabei wurde nach Wahl der Ziel-Herzhöhle das Myokard durch das Programm in sechs gleichmäßige Segmente unterteilt. Die Öffnungen der Pulmonalvenen und jene Segmente bei denen keine Myokardverfolgung möglich war, wurden von den weiteren LA Analysen ausgeschlossen. Die Deformations-Ergebnisse der verbliebenen Segmente wurden gemittelt. Entsprechend aktuell gültiger Empfehlungen (Vieira et al. 2014) und abhängig der Möglichkeiten des Software-Programmes wurde der Beginn des QRS-Komplexes als Beginn der LA Deformations-Messungen gewählt und konsekutiv wie in Abb. 5 skizziert LA Reservoir-, Konduit- und Kontraktions-Deformation berechnet.

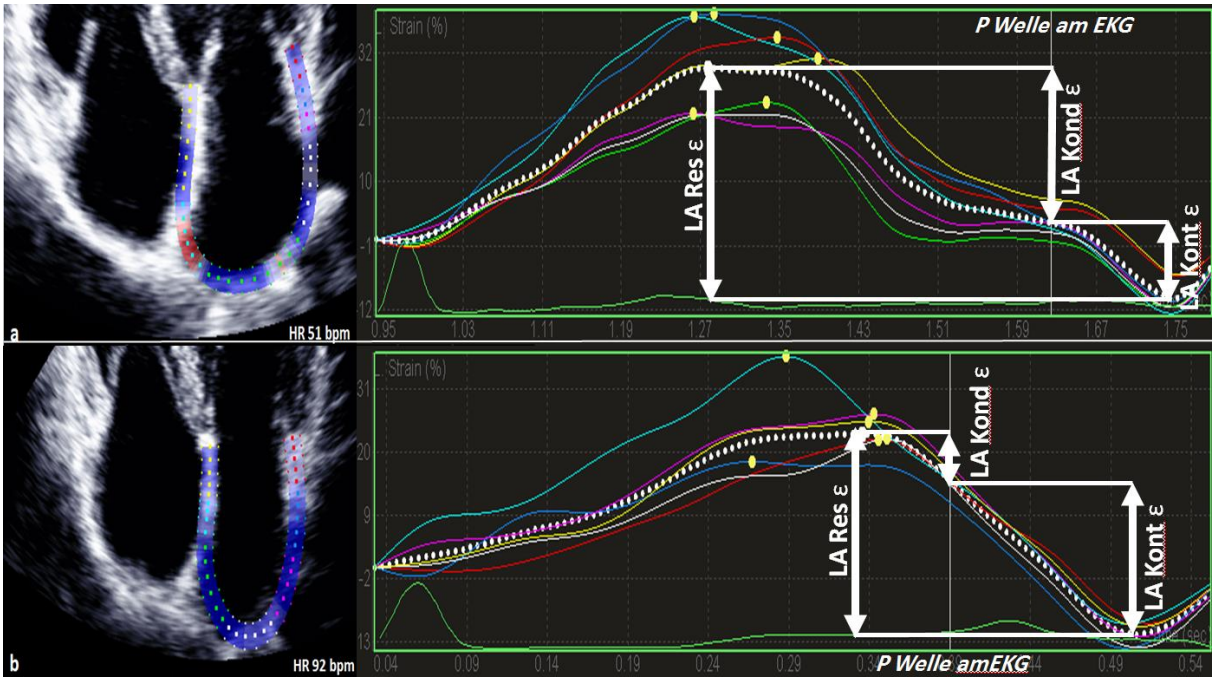


Abb.5: Longitudinale LA Deformation im apikalen 4-Kammerblick vor (a) und nach (b) dem Triathlon-Protokoll (Ulm, 2013). Die gestrichelte Linie zeigt den Durchschnitt von sechs Segmenten. Die erste positive Spitze der Kurve ist die LA Reservoir-Deformation (LA Res ε) während der ventrikulären Systole am Ende der Reservoir Phase. Darauf folgt ein Plateau und die maximale atriale Deformation am Ende der frühen Diastole, die durch den Beginn der P-Welle im Elektrokardiogramm definiert ist. LA Konduit-Deformation (LA Con ε) berechnet sich entsprechend vom oberen Umkehrpunkt der Deformations-Kurve bis zu dem Punkt, der dem Beginn der P-Welle auf der Deformations-Kurve entspricht. Danach beginnt die atriale Kontraktions-Phase. Die Deformation von Beginn der P-Welle bis zum unteren Umkehrpunkt stellt die LA Kontraktions-Deformation (LA Con ε) dar. Aufnahmen analysiert mit Bildbearbeitungs-Software QLAB 9 (cardiac motion quantification (CMQ); Phillips Medical Systems).

2.6 Serologische Bestimmung kardialer Biomarker

Vor und nach dem Triathlon-Protokoll wurden 5 mL venöses Blut in Li-Heparin Monovetten abgenommen, zentrifugiert und im Plasma Kreatinkinase MB-Subtyp (CK-MB), hoch-sensitives kardiales Troponin T (hs-Troponin T) und das N-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) mit Hilfe des Elektrochemilumineszenz-Verfahrens (ImmunoAssay ECLIA) und einem automatischen Batch Analysator (Cobas 8000, Roche Diagnostics, USA) bestimmt. Der obere Grenzwert des Normalbereichs lag für CK-MB bei 6,22 µg · L^{-1}, für hs-Troponin T bei 14 ng · L^{-1} und für NT-pro-BNP bei 125 pg · mL^{-1}.

2.7 Statistische Berechnung

Kontinuierliche Variablen wurden als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (SD) angegeben. Der abhängige Student *t* test wurde für den Vergleich der Messwerte pre- und post-Protokoll nach Prüfung auf Normalverteilung mit Hilfe eines Shapiro-Wilk-Test verwendet. Pearson (r) oder Spearman (r_{SP}) Korrelations-Koeffizienten wurden verwendet, um das Ausmaß der Korrelation von normal- bzw. nicht-normal verteilten Variablen zu bestimmen. Korrelationen wurden wie folgt graduiert: trivial, 0,0; schwach, 0,1–0,3; moderat, 0,3–0,5; stark, 0,5–0,7; sehr stark, 0,7–0,9; fast perfekt 0,9, und perfekt 1,0 (Hopkins 2003). Ein *P*-Wert von ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 19 für Windows durchgeführt (SPSS, Inc., Chicago, IL).

3 Ergebnisse

Die Basis-Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 1 aufgeführt. Neun der zehn Studienteilnehmer beendeten das komplette Triathlon-Protokoll. Ein Studienteilnehmer musste das Protokoll zu Beginn der Laufbelastung aufgrund allgemeiner Erschöpfung vorzeitig beenden. Echokardiographische Parameter, Körpergewicht und kardiale Biomarker wurden bei diesem Studienteilnehmer direkt nach Belastungsabbruch beurteilt. Die durchschnittliche Zeit zwischen Beendigung des Triathlon-Protokolls und Beginn der Echokardiographie betrug 11 ± 3 min.

Tabelle 1. Basis-Charakteristika von N = 10 gesunden Sportlern (Ulm 2013). Erstveröffentlichung in: Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2016, 26 (2): 114-122, doi: 10.1123/ijsnem.2015-0060. © Human Kinetics, Inc.

Variable	Männer (N=10)
Alter (Jahre)	38,6 ± 10,7
Körpergröße (cm)	184,3 ± 8,0
Körpergewicht (kg)	78,5 ± 8,1
Körperfettanteil (%)	9,1 ± 3,4
$\dot{V}O_{2peak}$ (mL · kg^{-1} · min^{-1})	59 ± 6
LAVI (mL · m²)	36,1 ± 8,3
Maximale Leistung (W)	410 ± 47,6
Leistung bei 90% der VT1 (W)	204 ± 27,6
Schweißrate bei 90% VT1 (L · h^{-1})	1,2 ± 0,2

Alle Werte sind als arithmetisches Mittel ± SD angegeben. $\dot{V}O_{2peak}$: maximale Sauerstoffaufnahme; LAVI = Maximales Volumen des linken Vorhofs indiziert auf die Körperoberfläche; VT1 = erste ventilatorische Schwelle.

3.1 Leistung und Hydration

Die Studienteilnehmer legten beim Schwimmen im Durchschnitt eine Distanz von 3,5 ± 0,3 km zurück, erbrachten am Fahrradergometer eine Leistung von 204 ± 28 W, und liefen eine virtuelle Distanz von 12,2 ± 1,5 km während der abschließenden maximalen Laufbelastung. Die Laktatkonzentration am Ende der Laufbelastung betrug 2,7 ± 1,2 mmol · L^{-1}. Die Messgrößen zur Beurteilung des Hydrationsstatus sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2. Vergleich der Hydrationsparameter pre-/post-Protokoll bei N = 10 gesunden Sportlern nach einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm, 2013).

	Pre	Post	Unterschied	*P*-Wert
Blutvolumen (%)	100 ± 0	101 ± 3	1 ± 3	0,10
Plasmavolumen (%)	56 ± 2	59 ± 3	4 ± 5	0,02 *
Plasmaosmolalität (mOsm·kg^{-1})	289 ± 2	289 ± 3	1 ± 3	0,64
Körpergewicht (kg)	78,4 ± 7,9	76,9 ± 7,6	-1,5 ± 0,5	< 0,001*

Alle Werte sind als arithmetisches Mittel ± SD angegeben. * Statistische Signifikanz wurde bei einem *P*-Wert von ≤ 0,05 festgelegt.

3.2 Herzfrequenz und Schlagvolumen

Die Hf stieg von 134 ± 9 · min^{-1} zu Beginn der Radbelastung auf 138 ± 9 · min^{-1} (*P* = 0,37) am Ende der Radbelastung bzw. auf 161 ± 16 · min^{-1} am Ende der Laufbelastung. Die Hf war während der Ultraschalluntersuchung nach Beendigung des Triathlon-Protokolls signifikant erhöht (pre: 53 ± 5 vs. post: 82 ± 17 bpm; *P* < 0,001). SV (pre: 108,0 ± 15,9 vs. post: 88,8 ± 19,0 mL; *P* = 0,03) und LVEDV (pre: 165,2 ± 20,3 vs. post: 145,3 ± 29,0 mL; *P* = 0,03) waren im Anschluss an das Triathlon-Protokoll signifikant reduziert (Tabelle 3).

3.3 Indices der diastolischen LV Füllung

Der Doppler-sonographisch abgeleitete Index für die maximale früh-diastolische Füllungsgeschwindigkeit (E pre: 93,1 ± 9,7 vs. E post: 71,2 ± 17,9 cm · s^{-1}; *P* = 0,01) war nach dem Triathlonprotokoll signifikant reduziert während es einen Trend für eine Zunahme der maximalen spät-diastolischen Füllungsgeschwindigkeit gab (A pre: 56,0 ± 10,5 vs. A post: 65,7 ± 15,5 cm · s^{-1}; *P* = 0,13). Diese Veränderungen führten zu einer signifikanten Reduktion des trans-mitralen E/A Verhältnisses von 35% (E/A pre: 1,7 ± 0,4 vs. E/A post 1,1 ± 0,4; *P* = 0,01). E/e' und e' als Surrogatparameter für den LV diastolischen Füllungsdruck veränderten sich nicht (Tabelle 3).

3.4 Mechanische LA Indices

Von den volumetrischen LA Indices nahm nur das Konduit-Volumen ab (pre: 31,2 ± 7,5 vs. post: 22,4 ± 9,8 mL; *P* = 0,05) (Abb. 6). Von den STE-abgeleiteten Deformations LA Indices gab es einen Trend für eine Zunahme der Kontraktions-Deformation (pre: 15,1 ± 3,8 vs. post: 19,4 ± 4,8 %; *P* = 0,07) während sich die Reservoir-Deformation (pre: 39,8 ± 4,7 vs. post: 39,6 ± 9 %; *P* = 0,99) und Konduit-Deformation (pre: 24,7 ± 4,7 vs. post: 20,2 ± 8,2 %; *P* = 0,22) nicht veränderten (Abb. 7).

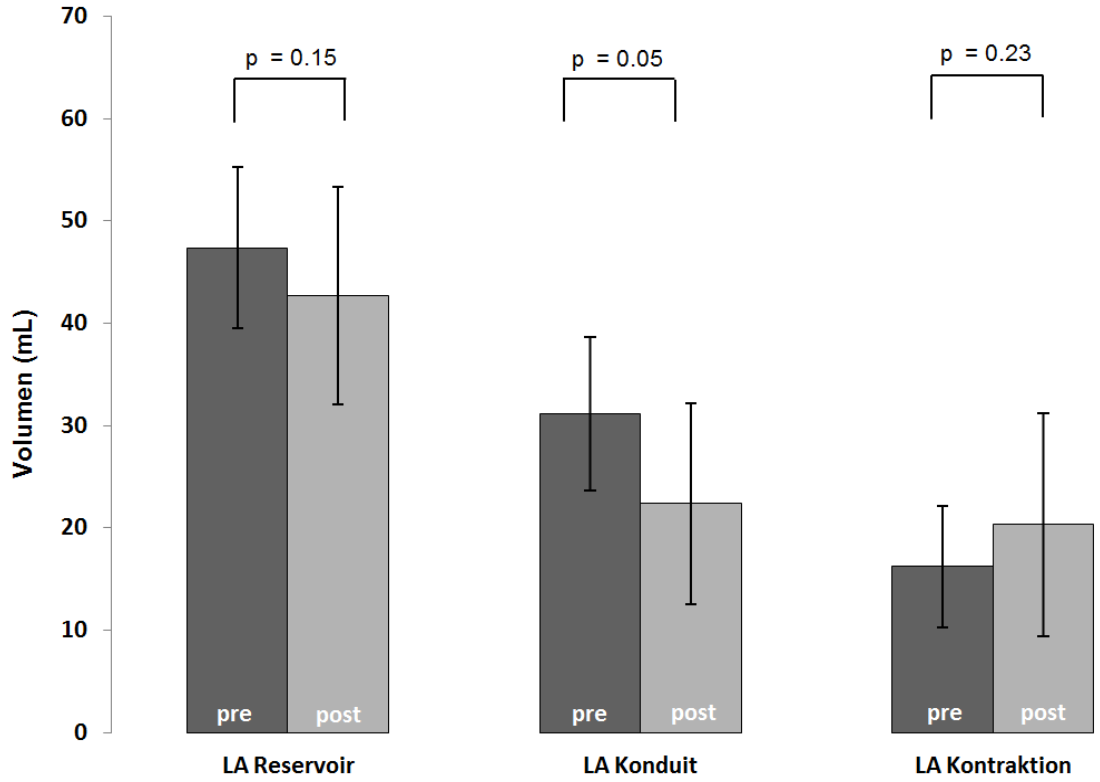


Abb.6: LA Reservoir- Konduit und Kontraktionsvolumen bei N = 10 gesunden Sportlern vor (pre) und nach (post) einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm, 2013). LA = Linker Vorhof.

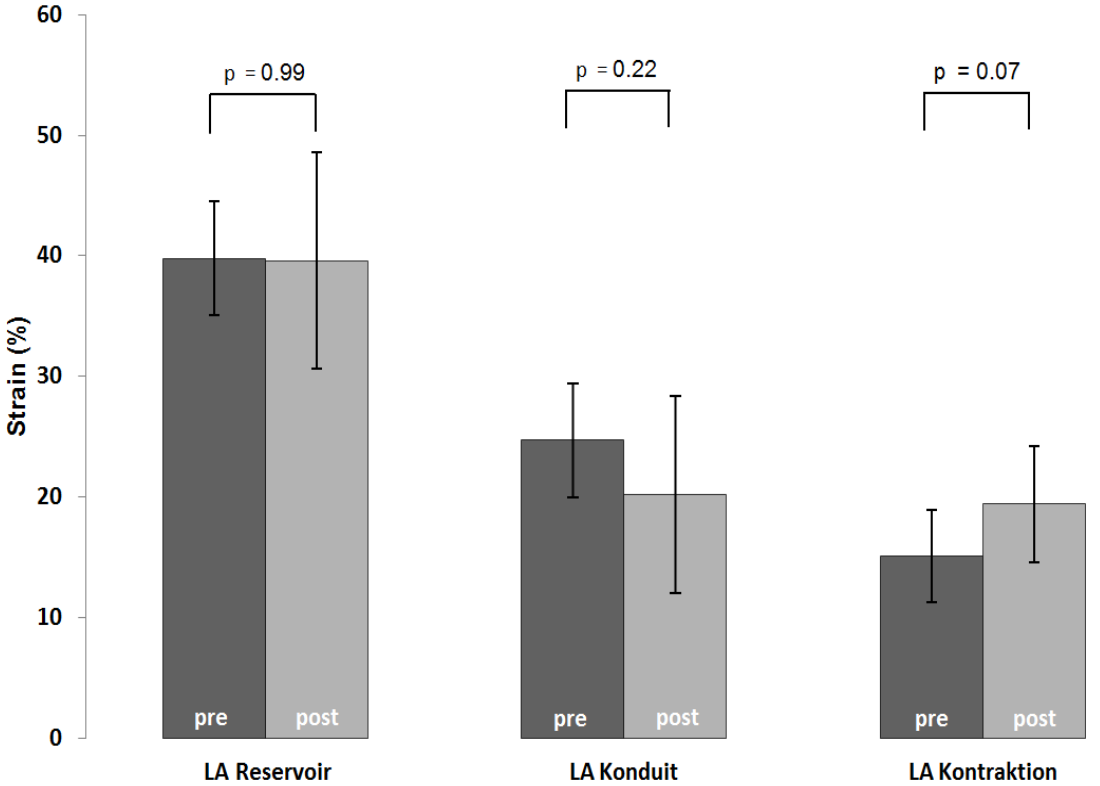


Abb.7: LA Reservoir- Konduit und Kontraktionsdeformation bei N = 10 gesunden Sportlern vor (pre) und nach (post) einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm, 2013). LA = Linker Vorhof.

3.5 Systolische LV Indices

Indices der globalen (EF) und longitudinalen (s', longitudinale Deformation) systolischen LV Funktion änderten sich nicht (Tabelle 3).

Tabelle 3. Vergleich von Herzfrequenz und LV Funktions-Indices pre-/post Protokoll bei N = 10 gesunden Sportlern nach einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm 2013).

	Pre-protocol	**Post-protocol**	***P*-Value**
Hf (Schläge · min^{-1})	53,1 ± 5,0	81,9 ± 16,9	< 0,001 *
LVEDV (mL)	165,2 ± 20,3	145,3 ± 29,0	0,03 *
LVESV (mL)	57,3 ± 12,1	58,4 ± 20,7	0,89
SV (mL)	108,0 ± 15,9	88,8 ± 19,0	0,03 *
Systolische LV Indices			
LV EF (%)	65,4 ± 5,9	61,7 ± 9,7	0,27
s' (cm· s^{-1})	13,3 ± 3,6	13,0 ± 2,4	0,71
Long. Deformation (%)	- 17,5 ± 4,0	- 16,6 ± 2,1	0,5
Diastolische LV Indices			
E (cm· s^{-1})	93,1 ± 9,7	71,2 ± 17,9	0,01 *
A (cm· s^{-1})	56,0 ± 10,5	65,7 ± 15,5	0,13
E/A ratio	1,7 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,01 *
e' (cm· s^{-1})	13,4 ± 3,0	11,8 ± 3,2	0,23
a' (cm· s^{-1})	11,3 ± 1,6	10,9 ± 3,2	0,67
e'/a' Quotient	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,64
E/e' Quotient	7,3 ± 1,9	6,3 ± 1,9	0,19
LAVI (mL · m^2)	36,1 ± 8,3	30,5 ± 9,9	0,04 *

Pre-/Post-Protokollwerte sind als arithmetisches Mittel ± SD angegeben. Hf = Herzfrequenz; LVEDV = Links-ventrikulär enddiastolisches Volumen; LVESV = Links-ventrikulär endsystolisches Volumen; SV = Schlagvolumen; EF = Ejektionsfraktion; E = pw-Doppler-abgeleitete transmitral früh-diastolische Spitzenflussgeschwindigkeit; A = pw-Doppler-abgeleitete transmitral spät-diastolische Spitzenflussgeschwindigkeit; s' = TDI-abgeleitete systolische Myokardspitzengeschwindigkeit (gemittelt vom basalen Septum und basaler Lateralwand); e' = TDI-abgeleitete früh-diastolische Füllungsspitzengeschwindigkeit (gemittelt vom basalen Septum und basaler Lateralwand); a' = Gewebedoppler-abgeleitete spät-diastolische Myokardspitzengeschwindigkeit (gemittelt vom basalen Septum und basaler Lateralwand). LAVI: max LA Volumen indiziert auf die Körperoberfläche;
* Statistische Signifikanz wurde bei einem *P*-Wert von ≤ 0,05 festgelegt.

3.6 Kardiale Biomarker

Nach dem Belastungsprotokoll kam es zu einer signifikanten Zunahme der kardialen Biomarker (CK-MB (pre: 4,7 ± 1,7 vs. post: 7,8 ± 2,8 µg · L^{-1}; *P* = 0,005), hs-TroponinT (pre: 5,3 ± 1,7 vs. post: 25,2 ± 10,3 ng · L^{-1}; *P* = 0,005) und NT-pro-BNP (pre: 17,0 ± 11,5 vs. post: 81,0 ± 52,9 pg · mL^{-1}; *P* = 0,003)) (Tabelle 4).

Tabelle 4. Vergleich der kardialen Biomarker pre-/post Protokoll bei N = 10 gesunden Sportlern nach einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm, 2013).

	Pre-Protokoll	**Post-Protokoll**	***P*-Wert**
CK-MB (µg/L)	4,7 ± 1,7	7,8 ± 2,8	0,005 *
hs-Troponin T (ng/L)	5,3 ± 1,7	25,2 ± 10,3	0,005 *
NT-pro-BNP (pg/mL)	17,0 ± 11,5	81,0 ± 52,9	0,003 *

Pre-/Post-Protokollwerte sind als arithmetisches Mittel ± SD angegeben. CK-MB = Kreatinkinase MB-Subtyp, hs-Troponin T = hoch-sensitives kardiales Troponin T, NT-pro-BNP = N-terminal pro brain natriuretic Peptid. * Statistische Signifikanz wurde bei einem *P*-Wert von ≤ 0,05 festgelegt. .

3.7 Korrelations-Analysen

Die Δ Zunahme der Hf korrelierte moderat negativ mit der Δ SV Reduktion (*r* = -0,47; *P* = 0,17) sowie sehr stark negativ mit der Δ E/A Reduktion (*r* = -0,74; *P* = 0,01) bei sehr stark positiver Korrelation zwischen Δ Hf Zunahme und Δ Zunahme von A (*r* = 0,89; *P* = 0,01; Abb. 8). Im Bereich der LA Mechanik korrelierte die Hf Zunahme stark positiv mit den Veränderungen der LA Konduit-Deformation (*r* = 0,70; *P* = 0,03) und sehr stark negativ mit dem LA Konduit-Volumen (*r* = -0,86; *P* = 0,01; Abb. 8). Änderungen der Hf korrelierten nicht mit den Änderungen der systolischen LV Funktion (Abb. 8). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Änderungen der kardialen Biomarker und Änderungen Variablen der diastolischen LV Funktion (Tabelle 5).

Tabelle 5. Korrelationen zwischen den kardialen Biomarkern und ausgewählten Indices der diastolischen LV Funktion bei N = 10 gesunden Sportlern nach einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm, 2013).

	Δ SV (ml)	**Δ E (cm/sec)**	**Δ A (cm/sec)**	**Δ E/A (%)**	**Δ Res Vol (ml)**	**Δ Kon Vol (ml)**	**Δ Kont Vol (ml)**	**Δ Res ε (%)**	**Δ Kon ε (%)**	**Δ Kont ε (%)**
Δ hs-Troponin T	.037	-.027	-.095	-.008	-.093	.047	.067	-.276	-.062	-.299
Δ NT-pro-BNP	.557	.121	.050	-.010	.057	-.162	-.025	-.368	-.457	.189
Δ CK-MB	-.056	.485	.473	.002	.494	-.281	-.298	-.138	-.189	.084

Daten sind Pearson's Korrelationskoeffizienten. Δ = pre-/post-Unterschied, hs-Troponin T = hoch-sensitives kardiales Troponin T, CK-MB = Kreatinkinase MB-Subtyp, NT-pro-BNP = N-terminal pro brain natriuretic Peptid, SV = Schlagvolumen, E = pw-Doppler-abgeleitete transmitral früh-diastolische Spitzenflussgeschwindigkeit, A = pw-Doppler-abgeleitete transmitral spät-diastolische Spitzenflussgeschwindigkeit, Res = Reservoir, Kon = Konduit, Kont = Kontraktion, ε = Deformation, Vol = Volumen, * Statistische Signifikanz wurde bei einem *P*-Wert von ≤ 0,05 festgelegt.

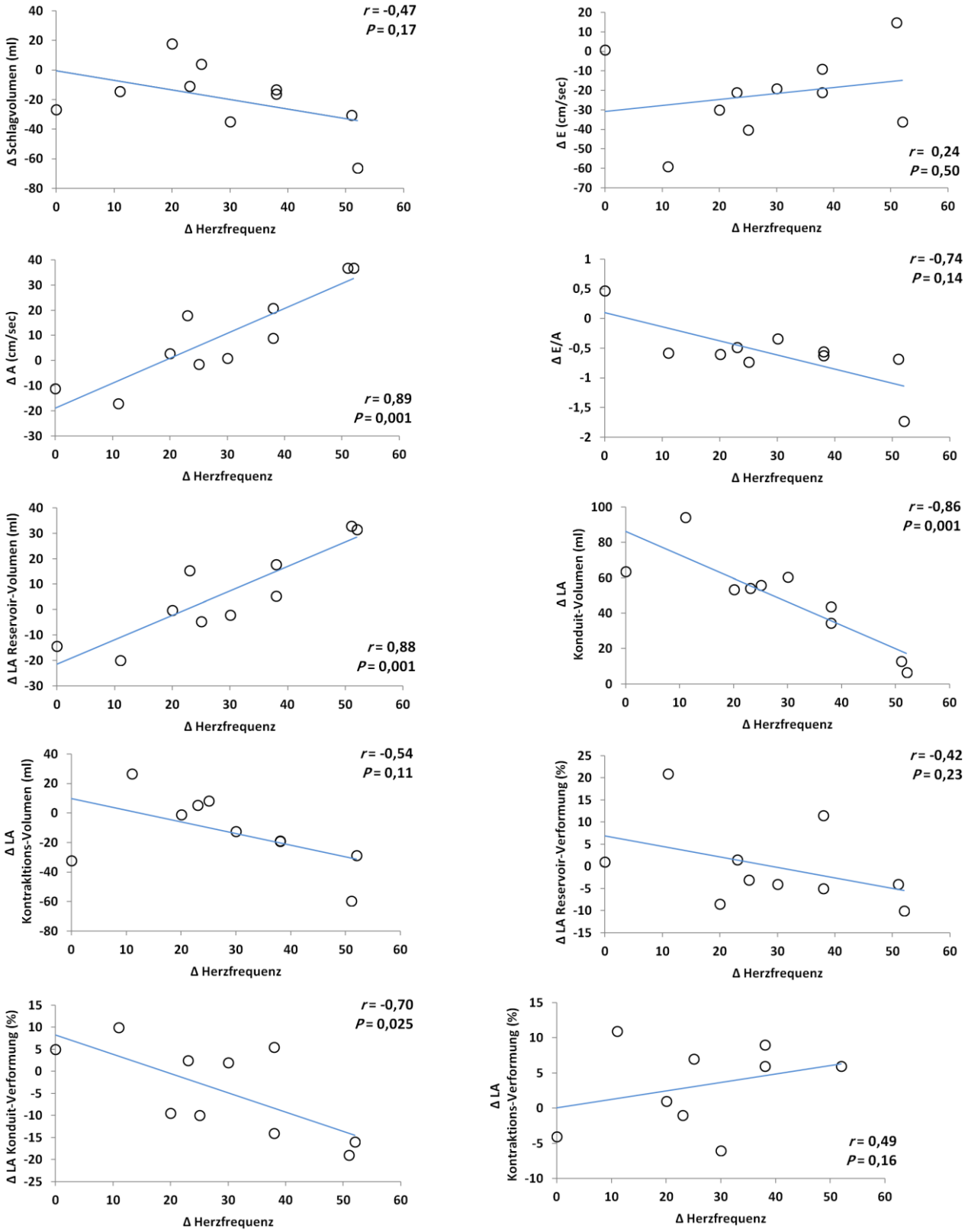


Abb. 8: Korrelationen zwischen Veränderung (Δ) der Herzfrequenz und Veränderungen ausgewählter Variablen der diastolischen LV Funktion bei N = 10 gesunden Sportlern vor und nach einer 5-h Triathlonbelastung (Ulm, 2013). LA = Linker Vorhof; E = pw-Doppler-abgeleitete transmitral früh-diastolische Spitzenflussgeschwindigkeit; A = pw-Doppler-abgeleitete transmitral spät-diastolische Spitzenflussgeschwindigkeit.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war zu beurteilen, welchen Einfluss ein 5-h Triathlon-Protokoll auf bekannte echokardiographische Indices der diastolischen LV Füllung sowie neuer Indices der LA Mechanik unter klimatisierten Laborbedingungen bei ausreichend hydrierten und suffizient mit Kohlenhydraten versorgten Sportlern hat. Zudem wurden kardiale Biomarker laborchemisch untersucht, um eine mögliche Korrelation zwischen den echokardiographischen Veränderungen und Biomarkern für eine kardiale Verletzung zu prüfen.

4.1 Schlagvolumen und Indices der diastolischen LV Füllung

Eine Vielzahl an Studien hat die diastolische LV Füllung während und nach prolongierten Ausdauerbelastungen untersucht. Dabei gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den Untersuchungsmethoden. Die Studien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich Belastungsdauer von einer Stunde bis zu mehreren Tagen, Belastungsumgebung (Labor- oder Feldstudien), Belastungsart, Trainingszustand und Hydration bzw. Ernährungsregime der Studienteilnehmer sowie invasive oder nicht-invasive Untersuchungsmodalitäten (Maufrais et al. 2016, Pokan et al. 2014, Nottin et al. 2009). Die aktuelle Studienlage deutet bei Belastungen bis zu 12 Stunden auf eine Reduktion des SV und einer Veränderung des transmitralen Füllungsmusters hin, wobei beide Veränderungen mit einem kontinuierlichen Hf-Anstieg korrelieren (Nottin et al. 2009, Whyte et al. 2005). Die gängige Lehrmeinung lautet, dass die erhöhte Hf die ventrikuläre Füllungszeit verkürzt und dadurch das enddiastolische Volumen sowie das SV reduziert (Fritzsche et al. 1999). Zudem kann das SV nach prolongierten Ausdauerbelastungen in Folge von Hitzestress sowie der Dehydration-bedingten Reduktion des Blutvolumens und der kardialen Vorlast reduziert sein (Coyle und González-Alonso 2001, Rowell et al. 1969) und dadurch zu einer weiteren Erhöhung der Hf und Verstärkung der funktionellen und hämodynamischen Folgen führen.

In der vorliegenden Arbeit waren die Studienteilnehmer keinem oder minimalem Hitzestress ausgesetzt (Umgebungstemperatur im Labor lag bei klimatisierten 18°C) und eine Dehydration konnte erfolgreich während des Studienprotokolls durch ein striktes Hydrationsregime verhindert werden, worauf das stabile Blutvolumen und die stabile Plasmaosmolalität sowie das signifikant erhöhte Plasmavolumen hinweisen. Somit kann

der vermeintliche Einfluss einer Dehydration auf die Veränderung der diastolischen LV Füllung und der LA Mechanik vernachlässigt werden. Zudem erlaubte das Studienprotokoll der vorliegenden Arbeit eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr. Auf den kardialen und hämodynamischen Einfluss einer Kohlenhydratdepletion während prolongierter Belastungen deutet eine Studie hin, die zeigen konnte, dass eine Glukoseinfusion den kontinuierliche Anstieg der Hf bei prolongierten Belastung abschwächt (Hamilton et al. 1991). Vor allem die fehlende Zunahme der Hf während der Radbelastung lässt in der vorliegenden Studie vermuten, dass sich weder Dehydration noch ein Energiedefizit auf kardiale Funktionsparameter ausgewirkt hatten. In der vorliegenden Arbeit korrelierte die Hf Zunahme moderat mit der SV Reduktion sowie sehr stark mit der Reduktion des mittels Doppler-abgeleiteten Verhältnisses der früh (E) und spät-diastolischen Flussgeschwindigkeit (A) über der Mitralklappe. Zudem korrelierte die Hf Zunahme sehr stark mit der Zunahme von A. Diese Ergebnisse decken sich mit aktuellen Daten, bei denen sowohl eine Hf-unabhängige Reduktion von E nach prolongierten Ausdauerbelastungen (Hart et al. 2007) und Zunahme von A mit gleichzeitigem Hf-Anstieg gezeigt werden konnte (Oniki et al. 1992). Auf Basis dieser Studien und unserer Ergebnisse lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Reduktion des SV nach prolongierten Ausdauerbelastungen wie einem Langdistanz-Triathlon bis zu einem gewissen Grad durch einer veränderten Hf und Volumenveränderungen verursacht sein kann, jedoch weitere Veränderungen der diastolischen LV Füllung dazu beitragen könnten.

4.2 Links-ventrikulär enddiastolischer Füllungsdruck

Eine Reihe an echokardiographisch erhobenen Indices konnten eine gute Korrelation mit dem invasiv gemessenem LVEDP nachweisen und internationale Empfehlungen schlagen bei normaler LV EF folgende echokardiographische links-kardiale Indices zur nicht-invasiven LVEDP Abschätzung vor: LAVI, E/e´, e´ (Nagueh et al. 2016). Zudem konnten aktuelle Studien zeigen, dass die Höhe der longitudinalen LA Deformation (Reservoir Strain) negativ mit dem invasiv gemessenem LVEDP korreliert (Cameli et al. 2016a, Kurt et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit zeigten diese Indices keinen Hinweis für eine LVEDP-Zunahme nach dem Belastungs-Protokoll und somit ist nicht von einer Steigerung der Druckverhältnisse im LA nach prolongierten Ausdauerbelastungen auszugehen. Die klinische Bedeutung liegt darin, dass Sportler im mittleren Lebensalter die regelmäßig an Ultra-Ausdauerwettkämpfen teilnehmen ein erhöhtes Risiko für LA

Arrhythmien wie Vorhofflimmern im Vergleich zu einem nicht sport-treibenden Kollektiv aufweisen können (Andersen et al. 2013, Abdulla und Nielsen 2009). Ein erhöhter LVEDP wird über ein pathologisches LA Remodeling als mögliches Vorfhofflimmer-Substrat in Verbindung gebracht (Tsang et al. 2002). Eine prolongierte Ausdauerbelastung scheint angesichts der Daten der vorliegenden Arbeit bei gut hydrierten Sportlern im Anschluss an die Belastung keine akut erhöhten atrialen Druckverhältnisse zu verursachen.

4.3 Belastungs-induziertes LA Remodeling

Die Studienteilnehmer der vorliegenden Studie waren gut trainiert mit Zeichen eines atrialen Remodelings, das sich morphologisch durch ein moderat vergrößertes maximales LA Volumen zeigte (Lang et al. 2015). Diese Veränderung konnte bereits in einer Vielzahl von Studien bei Ausdauersportlern nachgewiesen werden, die zudem mit der kumulativen Trainingszeit korreliert. In einer Studie mit 492 Marathonläufern zeigte sich ein vergrößerter LA in 24% der Läufer mit niedrigem Trainingsvolumen (< 1500 h Lebenszeittraining), 40% der Läufer mit mittlerem Trainingsvolumen (1500-4500 h Lebenszeittraining) und 83% der Läufer mit hohem Trainingsvolumen (> 4500 h Lebenszeittraining) (Wilhelm et al. 2011). Auch Daten von Magnetresonanztomograpie-Untersuchungen des Herzens von Sportlern konnten ein erhöhtes LA Volumen nachweisen, welche sich jedoch nicht von einem nicht-sporttreibendem Kollektiv unterschied wenn die LA Größen auf das gesamte Herzvolumen normalisiert verglichen wurden (Mosén und Steding-Ehrenborg 2014). Das deckt sich auch mit den Ergebnissen des LVEDVs in dieser Studie, der bei den Studienteilnehmern ebenfalls leicht vergrößert war. Eine harmonische Vergrößerung der Herzhöhlen deutet somit auf eine physiologische Adaptation auf Volumenbelastungen während wiederkehrender prolongierter und intensiver Ausdauerbelastungen hin (Voeller et al. 2011, D'Andrea et al. 2010). Obgleich eine erhöhte atriale Wandbelastung bei dilatiertem LA ein Mitgrund für die Entstehung von Arrhythmien bei Ausdauersportlern sein könnte (Baggish 2015), sind vermutlich weitere Mechanismen für die Entstehung von atrialen Arrhythmien bei Ausdauersportlern wie ein erhöhter vagaler Tonus (Mont, Elosua und Brugada 2009), eine Fibrosierung des Myokards (Lindsay und Dunn 2007) oder Entzündungsprozesse (Aviles et al. 2003) dafür verantwortlich. Die Beurteilung der atrialen Funktion nach einer prolongierten Ausdauerbelastung ermöglicht eine weitere Abschätzung über mögliche belastungs-induzierte maladaptive Veränderungen des LA.

4.4 Deformations-Indices der LA Mechanik

Die vorliegende Arbeit beschreibt STE-abgeleitete Ergebnisse der phasischen LA Mechanik und ergänzt damit die einzige Studie, die nach einer prolongierten Ausdauerbelastung die LA Mechanik echokardiographisch beurteilt hat. In der Feldstudie von Oxborough et al. (Oxborough et al. 2010b) zeigte sich eine Reduktion der LA Reservoir Deformation um 17% nach Beendigung eines Marathons mit einer mittleren Zielzeit von 209 ± 19 min bei 17 Studienteilnehmern. Konduit-Deformation und Kontraktions-Deformation des LA wurden nicht beurteilt während das LA Konduit-Volumen signifikant um 11% abnahm und das LA Kontraktions-Volumen um 40% zunahm. Im Gegensatz dazu änderte sich die LA Reservoir-Deformation in der vorliegenden Arbeit nicht, jedoch waren die volumetrischen Daten der LA Konduit- und des Kontraktions-Volumens vergleichbar mit der Studie von Oxborough et al. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Reduktion des LA Konduit-Volumens und der LA Konduit-Deformation mit dem Hf-Anstieg. Diese Ergebnisse deuten vergleichbar zu den mittels Doppler-sonographisch abgeleiteten Flusswerten, auf den Einfluss der Hf auf die früh-diastolische LA Funktion hin. Obwohl sich in der vorliegenden Arbeit keine Veränderungen in der Reservoir- und Konduit-Deformation zeigten, gab es einen Trend Richtung erhöhter Kontraktions-Deformation die auf eine erhöhte LA Arbeitslast und somit gegen eine LA „Ermüdung“ spricht.

Angesichts des starken Einflusses der longitudinalen LV Kontraktion auf die LA Reservoir-Funktion (Barbier et al. 1999) zeigte sich in der Studie von Oxborough et al. eine Reduktion der longitudinalen LV Deformation, während es in der vorliegenden Arbeit zu keiner Veränderung weder der mittels STE- noch TDI- erhobenen longitudinalen LV Kontraktionsindices kam. Die aktuelle Studiensituation bezüglich der systolischen LV Funktion nach prolongierten Ausdauerbelastungen ist widersprüchlich (Goodman, McLaughlin und Liu 2001, Lucía et al. 1999) und dieser Widerspruch beruht auf den sehr heterogenen Variablen der Studienmethodiken wie Belastungsdauer, Trainingsstatus oder Hydrationsstatus. Dennoch decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie über die systolischen LV Parameter mit einer Meta-Analyse von Middleton et al. über trainierte Sportler nach einer Belastungsdauer von 3-7 h (Middleton et al. 2006). Somit kann man von einem vernachlässigbaren ventrikulären Einfluss auf die mechanischen LA Indices in der vorliegenden Studie ausgehen.

4.5 Kardiale Biomarker

Eine Zunahme der kardialen Biomarker wurde bereits in Studien ohne (Shave et al. 2007) sowie mit geringer (Wilson et al. 2011) echokardiographischer Evaluation gezeigt. Die genaue Ursache und Bedeutung bleibt jedoch ungeklärt und somit bleibt die Möglichkeit einer belastungs-assoziierten kardialen Schädigung ein potentielles Risiko im Rahmen von prolongierten Ausdauerbelastungen. In der vorliegenden Arbeit konnte nach Beendigung des abschließenden hoch-intensiven Maximallaufs eine signifikante Zunahme der kardialen Biomarker nachgewiesen werden, ohne dass eine Korrelation zwischen der Zunahme der kardialen Biomarker und Veränderungen der volumetrischen oder mechanischen LV oder LA Indices bestand. Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass die Freisetzung der kardialen Biomarker in die Blutbahn nach prolongierten Ausdauerbelastungen und Veränderungen der kardialen Funktion von unterschiedlichen Mechanismen verursacht werden. Die erhöhten kardialen Biomarker sind am ehesten Ausdruck einer reversiblen Schädigung der Kardiomyozyten und vielleicht sogar notwendig für die Einleitung adaptiver Veränderungen und folglich einer Leistungssteigerung. Im Gegensatz dazu deuten die funktionellen kardialen Veränderungen auf eine Folge der vielschichtigen physiologischen Veränderungen hin, die notwendig sind, um den erhöhten metabolischen Bedarf während und nach prolongierten Ausdauerbelastungen zu decken. Dennoch, die Sportler der vorliegenden Studie waren gesund und somit könnte die Beurteilung von kardialen Biomarkern und der kardialen Funktion bei Sportlern mit Symptomen wie Arrhythmien während oder nach prolongierten Ausdauerbelastungen bei der Diagnose maladaptiver Veränderungen hilfreich sein.

4.6 Limitationen

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der diastolischen LV Füllung sowie der LA Mechanik. Um das Zeitfenster zwischen Belastungsprotokoll und Echokardiographie möglichst gering zu halten, konzentrierte sich das Bildgebungsprotokoll auf LV und LA und somit gibt es keine Daten über das rechte Herz. Angesichts des anspruchsvollen Belastungsprotokolls war die Anzahl der Studienteilnehmer gering und somit sind die Ergebnisse als explorativ zu betrachten.

5 Zusammenfassung

Der Hintergrund der vorliegenden Arbeit war mögliche funktionelle kardiale Mechanismen der leistungs-limitierenden Abnahme des Schlagvolumens (SV) bei prolongierten Ausdauerbelastungen zu beschreiben. Dafür erfolgte die echokardiographische Beurteilung der diastolischen links-ventrikulären (LV) Füllung sowie der links-atrialen (LA) Mechanik vor und nach einem 5-h Triathlon-Protokoll. Zehn männliche Sportler absolvierten ein Belastungsprotokoll bestehend aus 60 min Schwimmen, 180 min Radfahren und 1 h Laufen unter Laborbedingungen. Dabei wurde besonderer Wert gelegt, eine Dehydration und eine Energieverarmung als bekannte Einflussgrößen der Veränderungen von Herzfrequenz und des SV während prolongierter Belastungen zu verhindern. Die echokardiographische Beurteilung der links-kardialen Funktion direkt vor und unmittelbar nach dem Belastungsprotokoll umfasste volumetrische- und mittels Doppler-abgeleitete Indizes der diastolischen LV Füllung sowie neue mit Hilfe der Speckle-Tracking-Echokardiographie abgeleitete Indizes der myokardialen Deformation. Zudem wurden vor und nach dem Belastungsprotokoll kardiale Biomarker im Blut analysiert, um eine mögliche Verbindung der Freisetzung kardialer Biomarker und funktionell links-kardialer Veränderungen zu untersuchen. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Abnahme des Schlagvolumens nach prolongierten Ausdauerbelastungen bei gut hydrierten Sportlern durch die verkürzte diastolische Füllungszeit aufgrund einer Herzfrequenzzunahme verursacht wird und nicht aufgrund einer belastungs-assoziierten Einschränkung der LV oder LA Funktion. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmern werden benötigt, um die komplexen Mechanismen der Abnahme des Schlagvolumens sowie der Freisetzung von kardialen Biomarkern nach prolongierten Ausdauerbelastungen zu verstehen. Zudem könnte die mit Hilfe der Speckle-Tracking-Echokardiographie abgeleitete Beurteilung der LA Deformation nach prolongierten Ausdauerbelastungen in Zukunft neue Einblicke in Mechanismen des LA Remodelings und der Entstehung von Vorhofflimmern bei Ausdauersportlern geben.

6 Literaturverzeichnis

Abdulla, J. & J. R. Nielsen (2009) Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace,* 11, 1156-9.

Andersen, K., B. Farahmand, A. Ahlbom, C. Held, S. Ljunghall, K. Michaëlsson & J. Sundström (2013) Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J,* 34, 3624-31.

Armstrong, W. F., T. Ryan & H. Feigenbaum (2010) *Feigenbaum's echocardiography*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Aviles, R. J., D. O. Martin, C. Apperson-Hansen, P. L. Houghtaling, P. Rautaharju, R. A. Kronmal, R. P. Tracy, D. R. Van Wagoner, B. M. Psaty, M. S. Lauer & M. K. Chung (2003) Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation,* 108, 3006-10.

Baggish, A. L. (2015) Athletic Left Atrial Dilation: Size Matters? *JACC Cardiovasc Imaging,* 8, 763-5.

Barbier, P., S. B. Solomon, N. B. Schiller & S. A. Glantz (1999) Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation,* 100, 427-36.

Beaver, W. L., K. Wasserman & B. J. Whipp (1986) A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol,* 60, 2020-7.

Blume, G. G., C. J. Mcleod, M. E. Barnes, J. B. Seward, P. A. Pellikka, P. M. Bastiansen & T. S. Tsang (2011) Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr,* 12, 421-30.

Cameli, M., M. Caputo, S. Mondillo, P. Ballo, E. Palmerini, M. Lisi, E. Marino & M. Galderisi (2009) Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound,* 7, 1-6.

Cameli, M., G. E. Mandoli, F. Loiacono, F. L. Dini, M. Henein & S. Mondillo (2016a) Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev,* 21, 65-76.

Cameli, M., G. E. Mandoli, F. Loiacono, S. Sparla, E. Iardino & S. Mondillo (2016b) Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol,* 220, 208-13.

Collier, P., D. Phelan & A. Klein (2017) A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol,* 69, 1043-1056.

Collinson, P. O., F. G. Boa & D. C. Gaze (2001) Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem,* 38, 423-49.

Coyle, E. F. & J. González-Alonso (2001) Cardiovascular drift during prolonged exercise: new perspectives. *Exerc Sport Sci Rev,* 29, 88-92.

D'Andrea, A., L. Riegler, R. Cocchia, R. Scarafile, G. Salerno, R. Gravino, E. Golia, O. Vriz, R. Citro, G. Limongelli, P. Calabrò, G. Di Salvo, P. Caso, M. G. Russo, E. Bossone & R. Calabrò (2010) Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Heart J,* 159, 1155-61.

Dill, D. B. & D. L. Costill (1974) Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol,* 37, 247-8.

Fritzsche, R. G., T. W. Switzer, B. J. Hodgkinson & E. F. Coyle (1999) Stroke volume decline during prolonged exercise is influenced by the increase in heart rate. *J Appl Physiol (1985),* 86, 799-805.

González-Alonso, J., R. Mora-Rodríguez, P. R. Below & E. F. Coyle (1995) Dehydration reduces cardiac output and increases systemic and cutaneous vascular resistance during exercise. *J Appl Physiol (1985),* 79, 1487-96.

González-Alonso, J., R. Mora-Rodríguez, P. R. Below & E. F. Coyle (1997) Dehydration markedly impairs cardiovascular function in hyperthermic endurance athletes during exercise. *J Appl Physiol (1985),* 82, 1229-36.
Goodman, J. M., P. R. McLaughlin & P. P. Liu (2001) Left ventricular performance during prolonged exercise: absence of systolic dysfunction. *Clin Sci (Lond),* 100, 529-37.
Hamilton, M. T., J. Gonzalez-Alonso, S. J. Montain & E. F. Coyle (1991) Fluid replacement and glucose infusion during exercise prevent cardiovascular drift. *J Appl Physiol (1985),* 71, 871-7.
Hart, E., R. Shave, N. Middleton, K. George, G. Whyte & D. Oxborough (2007) Effect of preload augmentation on pulsed wave and tissue Doppler echocardiographic indices of diastolic function after a marathon. *J Am Soc Echocardiogr,* 20, 1393-9.
Hew-Butler, T., M. Collins, A. Bosch, K. Sharwood, G. Wilson, M. Armstrong, C. Jennings, J. Swart & T. Noakes (2007) Maintenance of plasma volume and serum sodium concentration despite body weight loss in ironman triathletes. *Clin J Sport Med,* 17, 116-22.
Hopkins, W. G. 2003. " A scale of magnitudes for effect statistics". A New View of Statistics.
Jackson, A. S. & M. L. Pollock (1978) Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr,* 40, 497-504.
Jeremias, A. & C. M. Gibson (2005) Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med,* 142, 786-91.
Jeukendrup, A. E. (2011) Nutrition for endurance sports: marathon, triathlon, and road cycling. *J Sports Sci,* 29 Suppl 1, S91-9.
Kalis, J. K., B. J. Freund, M. J. Joyner, S. M. Jilka, J. Nittolo & J. H. Wilmore (1988) Effect of beta-blockade on the drift in O2 consumption during prolonged exercise. *J Appl Physiol (1985),* 64, 753-8.
Kurt, M., I. H. Tanboga, E. Aksakal, A. Kaya, T. Isik, M. Ekinci & E. Bilen (2012) Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 13, 524-30.
Lang, R. M., L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F. A. Flachskampf, E. Foster, S. A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M. H. Picard, E. R. Rietzschel, L. Rudski, K. T. Spencer, W. Tsang & J. U. Voigt (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 16, 233-70.
Lindsay, M. M. & F. G. Dunn (2007) Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med,* 41, 447-52.
Lucía, A., L. Serratosa, A. Saborido, J. Pardo, A. Boraita, M. Morán, F. Bandrés, A. Megías & J. L. Chicharro (1999) Short-term effects of marathon running: no evidence of cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc,* 31, 1414-21.
Maufrais, C., G. P. Millet, I. Schuster, T. Rupp & S. Nottin (2016) Progressive and biphasic cardiac responses during extreme mountain ultramarathon. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 310, H1340-8.
Middleton, N., R. Shave, K. George, G. Whyte, E. Hart & G. Atkinson (2006) Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc,* 38, 681-7.
Middleton, N., R. Shave, K. George, G. Whyte, E. Hart, D. Oxborough, J. Forster & D. Gaze (2007) Altered left ventricular diastolic filling following a marathon is a reproducible phenomenon. *Int J Cardiol,* 122, 87-9.

Mikulski, T., A. Ziemba & K. Nazar (2010) Metabolic and hormonal responses to body carbohydrate store depletion followed by high or low carbohydrate meal in sedentary and physically active subjects. *J Physiol Pharmacol,* 61, 193-200.
Mitter, S. S., S. J. Shah & J. D. Thomas (2017) A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol,* 69, 1451-1464.
Mont, L., R. Elosua & J. Brugada (2009) Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace,* 11, 11-7.
Mosén, H. & K. Steding-Ehrenborg (2014) Atrial remodelling is less pronounced in female endurance-trained athletes compared with that in male athletes. *Scand Cardiovasc J,* 48, 20-6.
Nagueh, S. F., O. A. Smiseth, C. P. Appleton, B. F. Byrd, H. Dokainish, T. Edvardsen, F. A. Flachskampf, T. C. Gillebert, A. L. Klein, P. Lancellotti, P. Marino, J. K. Oh, B. Alexandru Popescu, A. D. Waggoner, T. Houston, N. Oslo, A. Phoenix, T. Nashville, O. Hamilton, Canada, S. Uppsala, B. Ghent and Liège, O. Cleveland, I. Novara, M. Rochester, R. Bucharest & M. s. and St. Louis (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 17, 1321-1360.
Nottin, S., G. Doucende, I. Schuster, S. Tanguy, M. Dauzat & P. Obert (2009) Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics after ultralong duration exercise in athletes. *Circ Cardiovasc Imaging,* 2, 323-30.
Oniki, T., Y. Hashimoto, S. Shimizu, T. Kakuta, M. Yajima & F. Numano (1992) Effect of increasing heart rate on Doppler indices of left ventricular performance in healthy men. *Br Heart J,* 68, 425-9.
Onishi, N., M. Kawasaki, R. Tanaka, H. Sato, M. Saeki, M. Nagaya, N. Sato, S. Minatoguchi, T. Watanabe, K. Ono, M. Arai, T. Noda, K. Amano, K. Goto & S. Watanabe (2014) Comparison between left atrial features in well-controlled hypertensive patients and normal subjects assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Cardiol,* 63, 291-5.
Oxborough, D., K. Birch, R. Shave & K. George (2010a) "Exercise-induced cardiac fatigue"--a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography,* 27, 1130-40.
Oxborough, D., G. Whyte, M. Wilson, R. O'Hanlon, K. Birch, R. Shave, G. Smith, R. Godfrey, S. Prasad & K. George (2010b) A depression in left ventricular diastolic filling following prolonged strenuous exercise is associated with changes in left atrial mechanics. *J Am Soc Echocardiogr,* 23, 968-76.
Pokan, R., H. Ocenasek, R. Hochgatterer, M. Miehl, K. Vonbank, S. P. Von Duvillard, B. Franklin, S. Würth, I. Volf, M. Wonisch & P. Hofmann (2014) Myocardial dimensions and hemodynamics during 24-h ultraendurance ergometry. *Med Sci Sports Exerc,* 46, 268-75.
Roffi, M., C. Patrono, J. P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, Ç. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Iliodromitis, S. James, B. S. Lewis, G. Y. Lip, M. F. Piepoli, D. Richter, T. Rosemann, U. Sechtem, P. G. Steg, C. Vrints, J. Luis Zamorano Cardiology (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without

Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J,* 37, 267-315.
Rowell, L. B., J. A. Murray, G. L. Brengelmann & K. K. Kraning (1969) Human cardiovascular adjustments to rapid changes in skin temperature during exercise. *Circ Res,* 24, 711-24.
Saltin, B., Stenberg, J. (1964) Circulatory Response to Prolonged Severe Exercise. *J Appl Physiol,* 19, 833-8.
Saraiva, R. M., S. Demirkol, A. Buakhamsri, N. Greenberg, Z. B. Popović, J. D. Thomas & A. L. Klein (2010) Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr,* 23, 172-80.
Sareban, M., T. Perz, F. Macholz, B. Reich, P. Schmidt, S. Fried, H. Mairbäurl, M. M. Berger & J. Niebauer (2017) Reliability of echocardiographic speckle-tracking derived bi-atrial strain assessment under different hemodynamic conditions. *Int J Cardiovasc Imaging*, 33, 1685-1692
Sareban, M., D. Zügel, K. Koehler, P. Hartveg, M. Zügel, U. Schumann, J. M. Steinacker & G. Treff (2016) Carbohydrate Intake in Form of Gel Is Associated With Increased Gastrointestinal Distress but Not With Performance Differences Compared With Liquid Carbohydrate Ingestion During Simulated Long-Distance Triathlon. *Int J Sport Nutr Exerc Metab,* 26, 114-22.
Shave, R., A. Baggish, K. George, M. Wood, J. Scharhag, G. Whyte, D. Gaze & P. D. Thompson (2010) Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol,* 56, 169-76.
Shave, R., E. Dawson, G. Whyte, K. George, D. Gaze & P. Collinson (2004) Altered cardiac function and minimal cardiac damage during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc,* 36, 1098-103.
Shave, R., K. George, G. Whyte, E. Hart & N. Middleton (2008) Postexercise changes in left ventricular function: the evidence so far. *Med Sci Sports Exerc,* 40, 1393-9.
Shave, R., K. P. George, G. Atkinson, E. Hart, N. Middleton, G. Whyte, D. Gaze & P. O. Collinson (2007) Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc,* 39, 2099-106.
Singh, A., K. Addetia, F. Maffessanti, V. Mor-Avi & R. M. Lang (2016) LA Strain Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10, 735-743
Sirbu, C., L. Herbots, J. D'hooge, P. Claus, A. Marciniak, T. Langeland, B. Bijnens, F. E. Rademakers & G. R. Sutherland (2006) Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr,* 7, 199-208.
Todaro, M. C., I. Choudhuri, M. Belohlavek, A. Jahangir, S. Carerj, L. Oreto & B. K. Khandheria (2012) New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 13, 973-84.
Tsang, T. S., B. J. Gersh, C. P. Appleton, A. J. Tajik, M. E. Barnes, K. R. Bailey, J. K. Oh, C. Leibson, S. C. Montgomery & J. B. Seward (2002) Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol,* 40, 1636-44.
Vieira, M. J., R. Teixeira, L. Gonçalves & B. J. Gersh (2014) Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr,* 27, 463-78.
Voeller, R. K., A. Aziz, H. S. Maniar, N. N. Ufere, A. K. Taggar, N. J. Bernabe, B. P. Cupps & M. R. Moon (2011) Differential modulation of right ventricular strain and right atrial mechanics in mild vs. severe pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 301, H2362-71.

Whyte, G., K. George, R. Shave, E. Dawson, C. Stephenson, B. Edwards, D. Gaze, D. Oxborough, J. Forster & R. Simspon (2005) Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond),* 108, 73-80.
Whyte, G., N. Stephens, R. Senior, K. George, R. Shave, M. Wilson & S. Sharma (2007) Treat the patient not the blood test: the implications of an increase in cardiac troponin after prolonged endurance exercise. *Br J Sports Med,* 41, 613-5
Wilhelm, M., L. Roten, H. Tanner, I. Wilhelm, J. P. Schmid & H. Saner (2011) Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol,* 108, 580-5.
Wilson, M., R. O'Hanlon, S. Prasad, D. Oxborough, R. Godfrey, F. Alpendurada, G. Smith, J. Wong, S. Basavarajaiah, S. Sharma, A. Nevill, D. Gaze, K. George & G. Whyte (2011) Biological markers of cardiac damage are not related to measures of cardiac systolic and diastolic function using cardiovascular magnetic resonance and echocardiography after an acute bout of prolonged endurance exercise. *Br J Sports Med,* 45, 780-4.

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.