UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

Stellenwert der Kardio-MRT zur Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Funktion bei kompetitiven männlichen Triathleten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Johanna Jungesblut

Hamburg 2022

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.02.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Gunnar Lund

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Kai Müllerleile

Inhaltsverzeichnis

| 1 Arbeitshypothese | 6 |
|---|-------|
| 2 Einleitung | 7 |
| 2.1 Das Sportlerherz | 7 |
| 2.1.1 Begriffsklärung und Physiologie | 7 |
| 2.1.2 Echokardiographie des Herzens | 9 |
| 2.2 Die Diastole | 11 |
| 2.2.1 Physiologie der Diastole | 11 |
| 2.2.2 Diastolische Dysfunktion | 11 |
| 2.3 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT |)14 |
| 2.3.1 Kernspin und das MR-Phänomen | 14 |
| 2.3.2 T1- und T2-Relaxation | 15 |
| 2.3.3 Sequenzen | 16 |
| 2.4 MRT des Herzens | 17 |
| 2.4.1 Charakteristika der kardialen Magnetresonanztomographie | 17 |
| 2.4.2 Cine Magnetresonanztomographie | 17 |
| 2.4.3 CMR-Bildgebung und Late-Gadolinium-Enhancement | 18 |
| 3 Material und Methoden | 20 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 20 |
| 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 20 |
| 3.3 Studienverlaut | 20 |
| 3.4 CMR-Protokoll | 21 |
| 3.5 Systolische LV-Funktion und Volumetrie | 21 |
| 3.6 Diastolische LV-Funktion und Volumetrie | |
| 3.7 Leistungstest | 23 |
| 3.8 Statistische Auswertung | |
| | |
| 4.1 Demographie und CMR-Parameter von Triathleten und Kontrollen | 25 |
| 4.2 Demographie und CMR-Parameter von LGE- und LGE+ Triathiete | n29 |
| 5 DISKUSSION | |
| 5.1 Late-Gadolinium-Enhancement | 31 |
| 5.2 Funktions- und Volumenanalyse des Herzens | |
| 5.2.1 Herzvolumina und LV-Masse von Triathleten und Nicht-Sportie | ern32 |
| 5.2.2 LV-Masse und systolischer Blutdruck bei LGE+ Triathleten | |
| 5.2.3 Diastolische linksventrikulare Funktion bei Triathieten | |
| 5.2.4 LIMITATIONEN | |
| 5.5 Perspektiven | |
| | |
| / Summary | |
| 8 Literaturverzeichnis | 39 |
| 9 Danksagung | 44 |
| 10 Curriculum Vitae | 45 |
| 11 Eidesstattliche Erklärung | 46 |

Abbildungsverzeichnis

| ABB. 1: SPORTSPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN DES HERZENS | 8 |
|--|-----|
| ABB. 2: PULSWELLENDOPPLER-MITRALEINSTROMPROFIL | .10 |
| ABB. 3: ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRENZWERTE DES SPORTLERHERZENS | .10 |
| ABB. 4: LV DRUCK-VOLUMEN-KURVEN BEI HERZGESUNDEM UND BEI DIASTOLISCHER DYSFUNKTION | .12 |
| ABB. 5: NORMWERTE DES MITRALEINSTROMPROFILS MÄNNLICHER PROBANDEN UND DER | |
| DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION, SOWIE ENTSPRECHENDE MRT PARAMETER | .13 |
| ABB. 6: T1-RELAXATION | .15 |
| ABB. 7: T2-RELAXATION | .16 |
| ABB. 8: LGE-KURZACHSENAUFNAHMEN BEI PATIENTEN MIT DCM | .18 |
| ABB. 9: ZEIT-VOLUMEN-KURVE DES LINKEN VENTRIKELS | .23 |
| ABB. 10: ÄNDERUNG DES MITRALEINSTROMPROFILS IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWEREGRAD DER | |
| DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION | .35 |

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

- APFR = Diastolisches atriales Maximum der Füllungsrate
- BSA = Körperoberfläche
- CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie
- DCM = Dilatative Kardiomyopathie
- ECV = Extrazellulärvolumen
- EDV = Enddiastolisches Volumen
- EF = Ejektionsfraktion
- EKG = Elektrokardiogramm
- EPFR = Diastolisches frühes Maximum der Füllungsrate
- ESV = Endsystolisches Volumen
- GE = Gradientenechosequenz
- HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie
- HF = Herzfrequenz
- KM = Kontrastmittel
- LGE = Late Gadolinium Enhancement
- LV = Linksventrikulär, linker Ventrikel
- MOLLI = Modified Look-Locker Inversion Recovery
- MRT = Magnetresonanztomographie
- NT-proBNP = N-terminales pro-BNP
- PFRR = Ratio der maximalen Füllungsraten
- RIVA = Ramus interventricularis anterior
- RV = Rechtsventrikulär, rechter Ventrikel
- SCD = Plötzlicher Herztod
- SD = Standardabweichung
- SE = Spinechosequenz
- SSFP = Steady State Free Precession
- SV = Schlagvolumen
- TTE = Transthorakale Echokardiographie

1 Arbeitshypothese

Moderate sportliche Betätigung wird zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen, reduziert die Gesamtmortalität und hat positive Auswirkungen auf den Blutdruck, das Lipidprofil und die Insulinresistenz. Allerdings werden auch kardiale Ereignisse wie der plötzliche Herztod (SCD) bei Sportlern unter Belastung beobachtet. Viele dieser Athleten weisen subklinische Veränderungen des Herzens auf, die durch adäquate Diagnostik detektiert werden können.

Lange bekannt ist, dass viele Sportlerherzen eine linksventrikuläre Hypertrophie aufweisen. Es wird diskutiert, ob diese Veränderungen physiologisch auftreten, oder auch eine pathologische Komponente haben. Generell ist eine pathologische LV-Hypertrophie mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Mithilfe der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) und der Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) Technik wurde im Rahmen mehrerer Studien eine erhöhte Inzidenz von fokaler Myokardfibrose bei Sportlern beobachtet. Unklar sind jedoch die Folgen für die Funktion des Sportlerherzens.

Das Ziel dieser Arbeit ist es Veränderungen der diastolischen linksventrikulären Funktion von männlichen Triathleten im Vergleich zu nicht-sportlichen Probanden mittels CMR zu charakterisieren. Folgende Fragestellungen wurden betrachtet:

- Welche Veränderungen der kardialen systolischen und diastolischen Funktion und Volumenparameter können bei Triathleten im Vergleich zu Nicht-Sportlern beobachtet werden?
- 2) Gibt es Unterschiede in der diastolischen linksventrikulären Funktion von Triathleten mit fokaler Myokardfibrose (LGE+) im Vergleich zu Triathleten ohne fokale Myokardfibrose (LGE-)?

2 Einleitung

2.1 Das Sportlerherz

2.1.1 Begriffsklärung und Physiologie

Das Herz kann sich bei systematischem Ausdauertraining sowohl morphologisch als auch funktionell an diese Belastung anpassen (Maron und Pelliccia, 2006). Dabei kommt es zu reversiblen Veränderungen des Herzens, welche abhängig von der Art des Trainings sind. Morganroth *et al.* stellten 1975 die Hypothese auf, dass vereinfacht zwischen isoton/dynamischem und isometrisch/statischem Training unterschieden werden kann (Morganroth *et al.*, 1975). Zur isotonischen Belastung zählt Ausdauersport wie Laufen oder Schwimmen, zu der isometrischen Kraftsport wie z.B. Gewichtheben (Scharhag *et al.*, 2002; Kim und Baggish, 2016). Die Folgen für das Herz können anhand des Laplace-Gesetzes nachvollzogen werden:

$$K=P \frac{r}{2d}$$

(K: Wandspannung; P: transmuraler Druck; r: Innenradius; d: Wanddicke)

Es beschreibt die Beziehung zwischen Wandspannung, transmuralem Druck, Innenradius und Wanddicke des Herzens in vereinfachter Form. Demnach nimmt der Druck (P) bei einem erhöhten Auswurfwiderstand zu und somit kommt es auch zu einer Zunahme der Wandspannung (K). Die Wanddicke (d) muss folgerichtig zunehmen, um die Wandspannung auszugleichen. Langfristig kommt es zur Hypertrophie.

Ausdauersportler entwickeln somit eine Dilatation der Ventrikel und Vorhöfe, da ihr Herz vor allem mehr Volumen befördern muss (Herzzeitvolumen erhöht). Es entsteht eine exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, bei der sowohl der Innendurchmesser und als auch die Wanddicke des Herzens zunimmt (siehe Abb. 1). Demgegenüber steht bei Kraftsportlern vor allem eine vermehrte Druckbelastung im Vordergrund, da bei isometrischer Belastung der Blutdruck ansteigt. Es kommt zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Veränderung des linken Atriums und rechten Herzens (Kim und Baggish, 2016).

Natürlich handelt es sich hierbei nur um ein vereinfachtes theoretisches Konstrukt und die meisten Sportarten haben sowohl dynamische als auch statische Komponenten.



Abb. 1: Sportspezifische Veränderungen des Herzens

Zusammenfassung der sportspezifischen (dynamisch vs. statisch) Veränderungen des Herzens als Folge von regelmäßigem Training; LV: linker Ventrikel, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RV: rechter Ventrikel (Quelle *nach Kim und Baggish, 2016*)

Auch die systolische Funktion des Herzens von Athleten ist genau untersucht. In der Literatur ist der Konsensus, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei Sportlern normal oder minimal reduziert ist (Weiner und Baggish, 2012). Die diastolische LV-Funktion von Sportlern wurde bislang vor allem echokardiographisch untersucht. Dabei ist eine Zunahme der frühdiastolischen Füllung bei Sportlern bekannt, die man auf eine erhöhte Vorlast und intrinsische Lusitropie, also die Fähigkeit des Herzmuskels zu entspannen, zurückführt (Weiner und Baggish, 2012). Es gibt allerdings eine große Variabilität in der Ausprägung des Sportlerherzens je nach Trainingsintensität und -dauer, Sportdisziplin, aber auch nach ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht und genetischen Komponenten (Weiner und Baggish, 2012). Prakken *et al.* untersuchten 222 Ausdauersportler mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) und fanden im Vergleich zu Kontrollen von Nicht-Sportlern vergrößerte LV- und RV-Volumina sowie eine erhöhte Myokardmasse (Prakken *et al.*, 2010). Der Vergleich zwischen Eliteathleten (>18h Sport/Woche) und weniger trainierenden Athleten (9-18h Sport/Woche) zeigte, dass die Intensität des Trainings zu einer Vergrößerung dieser Unterschiede führte (Prakken *et al.*, 2010).

2.1.2 Echokardiographie des Herzens

Neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung gibt es verschiedene Möglichkeiten der apparativen Diagnostik zur Feststellung des Sportlerherzens.

Eine weitere Modalität ist die transthorakale Echokardiographie (TTE). Sie ermöglicht eine nicht-invasive Beurteilung sowohl von Volumina und Funktion der Ventrikel als auch von Morphologie und Funktion der Herzklappen. Fluss- und Druckverhältnisse können ebenfalls bestimmt werden (Nagueh *et al.*, 2016). Die E/A-Ratio, ein Quotient aus früh- (E) und spätdiastolischer (A) maximaler Mitraleinstromgeschwindigkeit, ist ein etablierter Parameter der diastolischen LV-Funktion (s. Abb.2). Der Normwert ist >1 (Buck *et al.*, 2009). Bei Sportlern sind Werte >2 typisch (Caruso *et al.*, 2020).



Abb. 2: Pulswellendoppler-Mitraleinstromprofil

Mitraleinstromprofil mit E- und A-Welle eines Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung und normaler EF. Der Patient hat eine LV-Hypertrophie und ein moderat vergrößertes linkes Atrium. Das Mitraleinstromprofil zeigt ein pseudonormales Füllungsmuster verursacht durch erhöhte LV Füllungsdrücke und einer diastolischen Dysfunktion Grad II (*Quelle: Nagueh et al., 2016*).

In Abbildung 3 sind echokardiographische Grenzwerte von verschiedenen kardialen Parameter bei Sportlern aufgeführt (Kindermann *et al.*, 2007).

| | Männer | Frauen |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Herzvolumen (ml/kg) | 20 | 19 |
| Herzgewicht (g/kg) | 7,5 | 7 |
| LVM (g/m ²) | 170 | 135 |
| EDD-LV (mm) | 63 (-67*) | 60 (-63*) |
| LV-Wanddicke (mm) | 13 | 12 |
| E/A Ratio | >1,0 | >1,0 |
| LA (mm) | 45 (-48*) | 43 (-45*) |

Abb. 3: Echokardiographische Grenzwerte des Sportlerherzens

Echokardiographisch ermittelte Grenzwerte des Sportlerherzens *bei großen Körperdimensionen. Abkürzungen: LVM, linksventrikuläre Masse; EDD, Enddiastolisch; E/A Ratio, Ratio der Füllungsrate; LA, linkes Atrium (*Quelle nach Kindermann et al., 2007*)

2.2 Die Diastole

2.2.1 Physiologie der Diastole

Die Diastole des Herzens, die allgemein und vereinfacht als Entspannung des Herzens und Füllung mit Blut als Vorbereitung für die nächste Kontraktion bezeichnet werden kann, setzt sich aus verschiedenen Phasen zusammen (Ommen und Nishimura, 2003). Sie beginnt mit der ventrikulären Relaxation, welcher durch einen Sog-Effekt zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel die frühe passive Füllung (E-Welle) des linken Ventrikels entlang eines Druckgradienten mit Blut folgt. Anschließend kontrahiert das linke Atrium aktiv, wodurch ein letzter Einfluss von Blut in den linken Ventrikel entsteht (A-Welle) (Ommen und Nishimura, 2003).

2.2.2 Diastolische Dysfunktion

Die Herzinsuffizienz kann eingeteilt werden in eine systolische und eine diastolische Form. Bei der systolischen Herzinsuffizienz zeigt sich eine verminderte Auswurfleistung, was auf eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels zurückzuführen ist. Die diastolische Herzinsuffizienz ist durch eine diastolische Funktionsstörung gekennzeichnet und geht mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion einher (Kitzman et al., 2002). Diese diastolische Dysfunktion ist eine unphysiologische mechanische Funktion des linken Ventrikels während der Diastole, bei der wesentlich höhere Füllungsdrücke notwendig sind, um das LV Volumen zu erhöhen (Schmidt und Pieske, 2012). In Abbildung 8 sind zur Veranschaulichung der zugrundeliegenden Pathophysiologie Druck-Volumen-Kurven eines gesunden Herzens und eines Herzens mit diastolischer Dysfunktion dargestellt. Es ist ersichtlich, dass die enddiastolische Druck-Volumen Kurve bei der diastolischen Dysfunktion (b) nach links oben verschoben ist. Es ist also ein höherer enddiastolischer Druck für ein vorgegebenes Volumen erforderlich. Das Schlagvolumen kann unter Belastung nicht mehr adäguat gesteigert werden (Schmidt und Pieske, 2012).



Abb. 4: LV Druck-Volumen-Kurven bei Herzgesundem und bei Diastolischer Dysfunktion

a) normale LV-Funktion; b) bei diastolischer Dysfunktion ist die Kurve nach links oben verschoben, der enddiastolische Druck ist erhöht. Unten: transiente Vorlastreduktion durch Venacava-Okklusionsballon: a) Volumensteigerung möglich; b) durch erhöhte LV Steifigkeit sind höhere Füllungsdrücke notwendig, um enddiastolisches LV Volumen zu steigern. Daher schlechtere Steigerung des Volumens (Schmidt und Pieske, 2012).

Die Diastolische Dysfunktion kann in vier Stadien (I-IV) unterteilt werden:

Im Stadium I° liegt eine Relaxationsstörung des linken Ventrikels vor. Da weniger Volumen passiv in den LV gelangen kann, steigt die aktive Vorhofkontraktion (A-Welle). Es kommt zu einem umgekehrten E/A Verhältnis (<1). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die LV-Compliance ab, und der Vorhofdruck erhöht sich. Durch den entstehenden transmitralen Druckgradienten kommt es zur scheinbaren Normalisierung des E/A Verhältnis (Pseudonormales E/A-Verhältnis >1). Es liegt ein Stadium II° der diastolischen Dysfunktion vor. Im Stadium III° gelingt die Füllung nur noch sehr restriktiv und das E/A Verhältnis steigt weiter an (>2). Der Druck im LA ist stark erhöht. Stadium IV° beschreibt

eine restriktive Füllung, die nicht mehr reversibel ist (z.B. durch Pharmaka) (Mitter *et al.*, 2017).

Echokardiographisch kann neben der E- und A-Welle des Weiteren auch die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) bestimmt werden. Sie ist beschrieben als Zeitspanne zwischen Aortenschluss und Mitralklappenöffnung und nimmt mit Zunahme der diastolischen Dysfunktion immer weiter ab. Die Dezelerationszeit (DT) der E-Welle, welche die frühe passive Füllung des Vorhofs entlang eines Druckgradienten beschreibt, ist im Relaxationsstadium (Stadium I^o) noch erhöht und nimmt dann ebenfalls mit Fortschreiten der Dysfunktion ab.

Die echokardiographischen Veränderungen des Mitraleinstromprofils bei der diastolischen Dysfunktion und deren entsprechende MRT Parameter sind in Abbildung 9 dargestellt.

| Parameter | Normale diastolische Funktion | | Diastolische Dysfunktion | | | MRT Parameter | |
|-----------------|-------------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|------|
| | 20-40 Jahre | 40-60 Jahre | >60 Jahre | Relaxations -störung | Pseudo- normale Füllung | Restriktive Füllung | |
| Mitraleinstrom | | | | | | | |
| E (m/s) | 0,79 ± 0,14 | 0,72±0,16 | 0,67 ± 0,15 | | | | EPFR |
| A (m/s) | 0,50 ± 0,13 | 0,61 ± 0,15 | 0,73 ± 0,16 | | | | APFR |
| | | | | | | | |
| E/A Ratio (m/s) | 1,69 ± 0,52 | 1,22 ± 0,31 | 0,96 ± 0,27 | <1,0 | 1,0-2,0 | >2,0 | PFRR |
| IVRT (ms) | | | | >100 | 60-100 | <60 | |

Abb. 5: Normwerte des Mitraleinstromprofils männlicher Probanden und der diastolischen Dysfunktion, sowie entsprechende MRT Parameter Abkürzungen: IVRT, Isovolumetrische Relaxationszeit; Werte sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung (SD) (modifiziert nach Ponikowski *et al.*, 2016))

2.3 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

2.3.1 Kernspin und das MR-Phänomen

Die Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie genannt, nutzt Magnetfeld und HF-Impuls zur Anregung von Wasserstoffprotonen. Wie funktioniert das?

Der Kernspin ist ein mechanischer Eigendrehimpuls eines atomaren Teilchens mit ungerader Anzahl an Protonen, z.B. Wasserstoff. Atomkerne mit Spin sind stets magnetisch und Spins wirken stets in eine Richtung. Die rotierende Ladung erzeugt eine magnetische Wirkung in Richtung der Drehachse: ein magnetisches Moment entsteht. Ohne die Einwirkung eines externen Magnetfeldes gleichen die Magneten (Protonen) sich gegenseitig aus.

In einem externen Magnetfeld entsteht eine Wechselwirkung zwischen magnetischem Moment und elektrischem Feld. Das magnetische Feld definiert eine Richtung, die longitudinale Z-Achse. Die magnetischen Momente der Protonen richten sich nun parallel oder antiparallel zu diesem Feld aus. Die Summe aus der Differenz zwischen parallelen und antiparallelen Protonen ergibt die Nettomagnetisierung.

Im Magnetfeld präzedieren die Protonen entlang einer Hauptmagnetfeldachse. Die Frequenz der Präzessionsbewegung ist die Larmorfrequenz. Je höher die Magnetfeldstärke wird, desto höher ist die Larmorfrequenz des Protons:

$$\omega_0 = \gamma \cdot \mathbf{B}_0$$

 ω_0 : Larmorfrequenz in [MHz]

 γ : gyromagnetische Konstante; charakteristisch für jedes Element; für Wasserstoff z.B. 42,58 [MHz/T]

B₀: Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Durch einen Hochfrequenzimpuls, der genau der Larmorfrequenz entspricht, kippt die Nettomagnetisierung: bei einem 180°-Puls in entgegengesetzte Richtung der Z-Achse, bei einem 90°-Puls genau in die XY-Ebene. Es entsteht die transversale Magnetisierung M_{xy} (Weishaupt, 2009).

Die zurückkehrenden Kernspins erzeugen ein Induktionsfeld, dessen elektrische Spannung gemessen werden kann und das MR-Signal darstellt. Mithilfe von Verstärkern und Computern wird so ein Bild generiert (Hombach, 2009; Weishaupt, 2009; Dössel, 2016).

2.3.2 T1- und T2-Relaxation

Bei der Relaxation handelt es sich um einen dynamischen Prozess, bei dem der Grundzustand der Spins wieder entsteht. Zwei unabhängige, parallel ablaufende Vorgänge gehören dazu: Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und Spin-Spin-Wechselwirkung (T2- Relaxation).

Nach Ende des HF-Impulses wird Energie an die Umwelt abgegeben und die Längsmagnetisierung M_z baut sich wieder auf, während die transversale Magnetisierung M_{xy} abnimmt. Dies nennt sich longitudinale Relaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation. Die entsprechende Zeitkonstante heißt T1 (Weishaupt, 2009).



Abb. 6: T1-Relaxation Die angeregten Spins kippen durch Energieabgabe in die Z-Richtung zurück (Quelle: nach Weishaupt, 2009)

Die transversale Relaxation beschreibt den Verlust der Quermagnetisierung M_{xy} . Dieser Prozess wird auch Spin-Spin-Relaxation genannt, da sie durch Wechselwirkungen zwischen den Spins gekennzeichnet ist. Außerdem liegen Inhomogenitäten im Magnetfeld vor, sodass die Resonanzfrequenz verändert wird. Diese Umstände führen zu einem "Verlust der Kohärenz der Phasen der Spins", wobei die Phase den Winkel zwischen Spin und X-Achse bezeichnet (Hombach, 2009). Die transversale Relaxation nimmt daher schneller ab, als die longitudinale Magnetisierung sich aufbaut. Die T2-Relaxation ist durch die Zeitkonstante T2 charakterisiert, die gewebespezifisch ist.



Abb. 7: T2-Relaxation

Dephasierung der Spins und damit Verschwinden der Magnetisierung in der XY-Ebene ohne Energieabgabe in die Umwelt (*Quelle: nach Weishaupt, 2009*)

2.3.3 Sequenzen

Man kann zwischen zwei grundlegenden Aufnahmeverfahren (Sequenzen) unterscheiden:

Bei Spinechosequenz (SE) wird immer ein 90°-Impuls zur Anregung genutzt, anschließend dann ein 180°-Impuls (Inversionsimpuls), der die Reihenfolge der Spins umkehrt. So wird der Einfluss von statischen Magnetinhomogenitäten ausgeschaltet. Der Vorteil ist eine sehr gute Bildqualität, welche allerdings auf Kosten einer langen Messzeit beruht und anfällig für Bewegungsartefakte ist. Die SE werden vor allem für anatomisch-morphologische Darstellungen verwendet (Schulte *et. al.*, 2005).

Bei Gradientenechosequenzen (GE) wird das Echo nicht durch einen HF-Impuls, sondern nur durch die Gradientenspule erzeugt. Der Vorteil ist eine sehr viel schnellere Aufnahme, die weniger anfällig für Bewegungsartefakte ist. Daher eignet sich die GE-Sequenz für die Darstellung der ventrikulären Funktion und Morphologie, sowie Gewebscharakterisierung und Flussmessungen. Der Nachteil ist eine schlechtere Bildqualität als bei SE-Sequenzen. Zu den GE-Sequenzen zählt die Steady-State-Free-Precession-(SSFP)-Technik. Mithilfe dieser Sequenz lässt sich die Herzfunktion besonders gut erfassen (Grebe *et al.*, 2004).

2.4 MRT des Herzens

2.4.1 Charakteristika der kardialen Magnetresonanztomographie

Die Kardio-MRT (CMR) ist heute das wichtigste nicht-invasive Verfahren in der Herzdiagnostik (Schulte *et al.*, 2005). Die CMR ist präzise und für die Erfassung der links- und rechtsventrikulären Volumina validiert (Pennell *et al.*, 2004). Da alle Myokardsegmente abgebildet werden und die Auflösung sowohl zeitlich als auch örtlich hoch ist, ist CMR Goldstandard in der Bestimmung der systolischen Myokardialfunktion und der Myokardmasse (Grebe *et al.*, 2004; Schulte *et al.*, 2005). Auch die regionale Wanddicke kann im Vergleich zur TTE genauer bestimmt werden (Caruso *et al.*, 2020).

Die Darstellung der kardialen Morphologie sollte EKG-getriggert durchgeführt werden, damit eine bestimmte Region immer zum gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus akquiriert und Bewegungsartefakte vermieden werden (Thelen *et al.*, 2007). Die Atemanhalte-Technik kann durchgeführt werden, um die Akquisitionszeit zu verkürzen und atembedingte Störungen zu minimieren (Hombach, 2009). Dabei ist man allerdings auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen (Hombach, 2009).

2.4.2 Cine Magnetresonanztomographie

Die Steady-State-free-Precession-Sequenz (SSFP-Sequenz) ist durch eine kurze Repetitions- und Echozeit gekennzeichnet und erlaubt schnelle Messungen, bei denen morphologische und funktionelle Informationen gleichzeitig erfassbar sind (Hombach, 2009). Es entsteht eine Art Film, da jede Schichtebene in mehreren Phasen aufgenommen wird (Hombach, 2009). Aufgrund des guten Kontrastes zwischen Myokard und Blut werden diese Aufnahmen häufig für Volumetrie verwendet (Grebe *et al.*, 2004).

2.4.3 CMR-Bildgebung und Late-Gadolinium-Enhancement

In der kontrastmittelverstärkten MRT werden Gadolinium-haltige Kontrastmittel verwendet, welche sich physiologisch ausschließlich im extrazellulären Raum verteilen (Saeed *et al.*, 2000). Mittels Late-Gadolinium-Enhancement (LGE), also der späten Anreicherung von Kontrastmittel, können myokardiale Veränderungen wie Narbe, Nekrose, Fibrose oder Entzündung detektiert werden (Inoue *et al.*, 1999). Die Perfusion in Narbengewebe ist im Gegensatz zu gesundem Myokard vermindert, weshalb sich das Gadolinium langsam anreichert und langsam ausgewaschen wird (Moran *et al.*, 2002). Dies führt zu Signalunterschieden (s. Abb. 6) zwischen gesundem und pathologisch verändertem Myokard 5 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelapplikation (Schulte, *et al.*, 2005). Somit kann fokale myokardiale Fibrose nicht-invasiv dargestellt werden (s. Abb. 6) (van de Schoor *et al.*, 2016).



Abb. 8: LGE-Kurzachsenaufnahmen bei Patienten mit DCM

LGE (A) linear mittmyokardial im Septum, (B) subepikardial in der lateralen Wand, (C) fokal in der inferioren Wand und (D) mittmyokardial im Septum, lateralen und inferioren Wand (*Quelle: nach Halliday et al.*, 2019)

In einer früheren Studie von Breuckmann *et al.* wurde LGE bei älteren Marathonläufern (50-70 Jahre) beobachtet (Breuckmann *et al.*, 2009). Die Autoren zeigten, dass es passend zu der Genese auch verschiedene LGE-Muster geben kann (Breuckmann *et al.*, 2009). So kann anhand der Bildgebung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Genese unterschieden werden (Breuckmann *et al.*, 2009).

Tahir *et al.* fanden 2018 bei 17% der untersuchten männlichen Triathleten LGE-Areale (Tahir *et al.*, 2018). Aufgrund des Verteilungsmusters (basale und mittinferolaterale LV-Wand) gehen die Autoren davon aus, dass diese Narben nicht-ischämisch bedingt sind (Tahir *et al.*, 2018). Zudem hatten die Triathleten mit LGE eine belastungsinduzierte Hypertonie und insgesamt mehr dokumentierte Wettkampfkilometer (Tahir *et al.*, 2018). Die klinische Relevanz dieser myokardialen Fibrose bleibt allerdings unklar (Tahir *et al.*, 2018).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Diese Studie mit der Bearbeitungsnummer PV4764 wurde von der Ethik-Kommission der Stadt Hamburg genehmigt. Die Triathleten wurden durch Werbung in Triathlon-Vereinen im Zeitraum von 2014 bis 2019 rekrutiert. Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde von allen Patienten nach einer ausführlichen Aufklärung unterschrieben. Für die MRT-Untersuchung und die Kontrastmittelgabe fand eine gesonderte Aufklärung statt. 101 männliche Triathleten wurden in der Studie untersucht. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe von 28 Probanden (angepasst nach Alter und Geschlecht) rekrutiert, die wöchentlich weniger als drei Stunden Ausdauertraining ausüben.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss von Patienten in die Studie waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren, eine minimale Trainingszeit von 10 Stunden pro Woche und regelmäßige Teilnahme an Wettkämpfen in den letzten drei Jahren. Des Weiteren durften keine kardiovaskulären Vorerkrankungen und Kontraindikationen für eine CMR-Untersuchung vorliegen. Als solche galten Herzschrittmacher, Defibrillatoren, implantierte Medikamentenpumpen und andere metallische Implantate sowie eine schwere Nierenfunktionseinschränkung oder bekannte. konsumierende Grunderkrankungen.

3.3 Studienverlauf

Die medizinische Vorgeschichte jedes Patienten wurde erhoben. Alle Untersuchungen fanden an einem Tag im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf statt.

Zunächst wurden Blutuntersuchungen durchgeführt, gefolgt von der CMR-Untersuchung. Die Triathleten wurden instruiert, 72 Stunden vor der CMR- Untersuchung keinen Sport mehr zu machen und keinen Alkohol zu trinken. Drei Stunden vor der CMR-Untersuchung durften die Studienteilnehmer nicht mehr trinken und essen. Im Anschluss fand die Leistungsdiagnostik statt.

3.4 CMR-Protokoll

Die kardialen Magnetresonanztomographien wurden jeweils an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Philips Healthcare, Best, Niederlande) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Das Protokoll beinhaltete EKG-getriggerte Cine-SSFP-Sequenzen im Kurz- und Langachsenschnitt. Es wurden 25 Phasen für LV- und RV-Volumetrie und die Bestimmung der LV-Masse erstellt. Die Untersuchung erfolge mithilfe der Atemanhaltetechnik. Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) Bilder wurden 10 Minuten nach einem Kontrastmittelbolus mit 0,2 mmol/kg Gadoterat-Meglumin (Dotarem®, Guerbet, Sulzbach, Deutschland), der mit einer Rate von 2,5 ml/s gegeben wurde, aufgenommen.

3.5 Systolische LV-Funktion und Volumetrie

Die Auswertung der CMR-Daten wurde mithilfe zweier verschiedener Programme durchgeführt. Zum einen wurde für die Volumetrie die Software CVi42[®] (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) genutzt. Es wurden insgesamt 129 zuvor anonymisierte Datensätze von zwei Prüfern unabhängig ausgewertet.

Nach Import der Datensätze mussten zuerst die enddiastolischen und endsystolischen Aufnahmen der kurzen Herzachse identifiziert werden. Der größte Durchmesser entsprach der Diastole und der kleinste der Systole. Für die Volumetrie mussten die endo- und epikardialen Konturen sorgfältig eingezeichnet werden, wobei darauf geachtet wurde das Blutvolumen auszuschließen. Die Papillarmuskeln zählten zum Ventrikelvolumen. So wurde die linksventrikuläre Funktion ermittelt. Anschließend wurden die Volumina mittels Simpson-Methode berechnet. Die Flächen der aneinander liegenden Einzelschichten der MRT-Untersuchung wurden addiert und mit der Schichtdicke multipliziert (Chapman *et al.*, 1958).

Das Programm errechnete im Anschluss aus den manuell eingezeichneten Umrissen folgende Werte: enddiastolisches Volumen (EDV, ml), endsystolisches Volumen (ESV, ml), Schlagvolumen (SV, ml), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF, %), enddiastolische Masse (EDM, gr) und endsystolische Masse (ESM, gr). Die Parameter wurden auf die Körperoberfläche (BSA) bezogen, die nach der DuBois-Formel aus Körpergröße und Körpergewicht berechnet wurde und sind als Mittelwert der beiden Prüfer angegeben (Du Bois und Du Bois, 1989). Somit wird Größe und Gewicht jedes Patienten berücksichtigt.

3.6 Diastolische LV-Funktion und Volumetrie

Die diastolische Auswertung wurde mit der Software CMRtools (Cambs, UK) durchgeführt. Mit dieser kann ein genaues Modell des linken Ventrikels erstellt werden. Erforderlich hierfür waren Cine-Bilder in der kurzen Herzachse. Zuerst wurde die Herzspitze manuell bestimmt. Anschließend wurde ausgewählt, dass das linksventrikuläre Blutvolumen bestimmt werden soll. Zu diesem Zweck musste die enddiastolische und anschließend die endsystolische Herzphase bestimmt werden. Dies erfolgte visuell anhand der kleinsten bzw. größten Ventrikelvolumina. In den nachfolgenden Schritten wurde manuell das Endokard konturiert. Die Papillarmuskeln und Trabekel wurden zum Myokard gezählt. Das Programm bezog in seine Berechnungen außerdem die Bewegung der Mitralklappe ein, deren Ebene vorher manuell bestimmt wurde. So entstanden Zeit-Volumen-Kurven (s. Abb. 7) des linken Ventrikels mit zwei diastolischen Spitzen: 1. diastolisches frühes Maximum der Füllungsrate (EPFR), 2. diastolisches atriales Maximum der Füllungsrate (APFR). Diese Werte spiegeln die maximale Geschwindigkeit der passiven Füllung und die maximale Füllungsgeschwindigkeit nach der atrialen Kontraktion wider (Aquaro et al., 2019). Daraus errechnet werden konnte die Ratio der Füllungsrate PFRR (Peak Filling Rate Ratio = EPFR/APFR), die quasi der E/A Ratio der Echokardiographie entspricht und die diastolische Füllung messbar macht (Tahir et al., 2019). Redheuil et al. zeigten, dass es eine hohe Korrelation von den Echokardiographie

22

Parametern (E, A und E/A Ratio) und denselben mithilfe der CMR erhobenen Parametern gibt (Redheuil *et al.*, 2012). Die CMR ist der Echokardiographie in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion ebenbürtig (Aquaro *et al.*, 2019).



Abb. 9: Zeit-Volumen-Kurve des linken Ventrikels

Beispiel einer Zeit-Volumen-Kurve des linken Ventrikels und ihrer ersten Derivation, die die Füllrate darstellt, analysiert mittels CMR. Es zeigen sich zwei diastolische Spitzen: diastolisches frühes Maximum der Füllungsrate (EPFR) und diastolisches atriales Maximum der Füllungsrate (APFR) (*Quelle: aus eigener Darstellung*)

3.7 Leistungstest

Die Spiroergometrie wurde auf einem Ergometer (Ergoselect 100, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) mittels Rampenprotokoll durchgeführt, um die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), sowie die ventilatorischen Schwellen zu bestimmen. Nach einer 2 Minuten Ruhephase und 3 Minuten Fahren bei 20 W, begann die erste Rampe bei 50 W und steigerte sich danach pro Minute um weitere 20 bis 40 W, je nach Trainingszustand des Patienten, um innerhalb von 10-12 Minuten eine Ausbelastung zu erreichen. Während der gesamten Untersuchung wurde kontinuierlich ein 12 Kanal EKG sowie die Herzfrequenz abgeleitet und alle 2 Minuten der Blutdruck gemessen.

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS für Windows, Version 21.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die kontinuierlichen Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung (SD) und zum Vergleichen wurde der ungepaarte Student'sche t-Test durchgeführt. Kategoriale Daten wurden als absolute Zahlen und Prozentsätze dargestellt und mithilfe des Fisher-Test oder Chi-Quadrat-Test verglichen. Als statistisch signifikant wurde ein *P*-Wert < 0,05 angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie und CMR-Parameter von Triathleten und Kontrollen

Es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf Alter ($43 \pm 11 \text{ vs. } 41 \pm 10 \text{ Jahre}$, *P*=0,343), BMI und BSA zwischen den Triathleten und Kontrollen beobachtet (**Tabelle 1**). Auch in der Blutuntersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Triathleten und Kontrollen festgestellt werden.

Die Blutdruckwerte in Ruhe unterschieden sich zwischen Triathleten und Kontrollen nicht (P=0,172, **Tabelle 1**). Während des Leistungstests erreichten Triathleten einen signifikant höheren maximalen systolischen Blutdruck als die Kontrollen (201 ±29 vs. 176 ±25 mmHg, P<0,001). Der maximale diastolische Blutdruck unter Belastung unterschied sich nicht (P=0,099, **Tabelle 1**). Die Herzfrequenz (HF) in Ruhe war bei den Sportlern 52 ±9 Schläge/min und bei den Kontrollen 66 ±11 Schläge/min und damit signifikant niedriger (P<0,0001). Die maximale HF unterschied sich zwischen Triathleten und Kontrollen nicht (P=0,989, **Tabelle 1**). VO_{2max} (53 ±11 vs. 39 ±7 ml/kg pro min, P<0,0001) und die maximale Leistung (405 ±105 vs. 233 ±46 Watt, P<0,0001) waren bei Triathleten im Vergleich zu Kontrollen signifikant höher (**Tabelle 1**).

LVEF zeigte keine Unterschiede zwischen Triathleten und Kontrollen (61 ±6% vs. 62 ±7%, P=0,360). Die Triathleten wiesen höhere LVEDV (100 ±13 vs. 82 ±13 ml/m², P<0,0001), LVESV (39 ±9 vs. 31 ±9 ml/m², P<0,0001) und LVSV (60 ±9 vs. 50 ±8 ml/m², P<0,0001) als die Kontrollen auf. Die LV-Masse war bei den Triathleten größer als bei den Kontrollen (82 ±12 vs. 65 ±9 g/m², P<0,0001). Die LAEF (59% ±9 vs. 62% ±8, P=0,179) war ähnlich zwischen Triathleten und Kontrollen. LAEDV (19 ±8 vs. 14 ±4 ml/m², P<0,01) und LAESV (46 ±12 vs. 36 ±9 ml/m², P<0,001) von Triathleten waren größer als bei den Kontrollen (**Tabelle 1**).

RVEF bei Triathleten war signifikant niedriger als bei den Kontrollen (57 ±7 vs. 60 ±6 %, P<0,05). RVEDV (105 ±17 vs. 84 ±14 ml/m², P<0,0001), RVESV (45 ±11 vs. 34 ±9 ml/m², P<0,0001) und RVSV (60 ±11 vs. 50 ±8 ml/m², P<0,0001) waren bei den Triathleten größer als bei den Kontrollen. RAEF zeigte keine Unterschiede zwischen Triathleten und Kontrollen (P=0,233, **Tabelle 1**).

Triathleten hatten ein signifikant höheres RAEDV (31 ±11 vs. 22 ±6 ml/m², P<0,001) und RAESV als die Kontrollen (56 ±14 vs. 44 ±11 ml/m², P<0,0001, **Tabelle 1)**.

Der diastolische Parameter frühes Maximum der Füllungsrate (EPFR) unterschied sich zwischen Triathleten und Kontrollen nicht (215 ±61 vs. 224 ±69 ml/s/m², *P*=0,484). Das atriale Maximum der Füllungsrate (APFR) war bei den Triathleten signifikant niedriger als bei den Kontrollen (125 ±48 vs. 147 ±55 ml/s/m², *P*<0,05). Die Ratio der Füllungsrate (PFRR) unterschied sich zwischen den Triathleten und den Kontrollen (1,97 ±0,99 vs. 1,6 ±0,5, *P*=0,088) ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Demographie und CMR Parameter von Triathleten und Kontrollen

| | Alle Triathleten | Kontrollen | P |
|--|------------------|------------|------------------|
| Klinische Parameter | | (11- 20) | |
| Alter Jahre | 43 +11 | 41 +10 | 0.343 |
| Körperoberfläche, m ² | 1.99 ±0.13 | 1.99 ±0.15 | 0.917 |
| Troponin T. pg/ml | 6 ±7 | 4 ±3 | 0.201 |
| NT-proBNP, pg/ml | 38 ±54 | 36 ±24 | 0,866 |
| Leistungstest | | | <u>,</u> |
| Systolischer BD in Ruhe, mmHg | 128 ±17 | 122 ±16 | 0,172 |
| Diastolischer BD in Ruhe, mmHg | 83 ±10 | 84 ±12 | 0,690 |
| Nax. systolischer Belastungs-BD, mmHg | 201 ±29 | 176 ±25 | <0,001 |
| Nax. diastolischer Belastungs-BD, mmHg | 94 ±21 | 85 ±23 | 0,099 |
| Herzfrequenz in Ruhe, Schläge/min | 52 ±9 | 66 ±11 | <0,0001 |
| Nax. Herzfrequenz, Schläge/min | 170 ±13 | 170 ±15 | 0,989 |
| VO _{2max} , ml/kg per min | 53 ±11 | 39 ±7 | <0,0001 |
| Naximale Leistung, Watt | 405 ±105 | 233 ±46 | <0,0001 |
| CMR – linkes Herz | | | |
| Herzminutenvolumen, I/min/m ² | 3,23 ±0,68 | 3,4 ±0,84 | 0,292 |
| LVEF, % | 61 ±6 | 62 ±7 | 0,360 |
| L'VEDV, ml/m ² | 100 ±13 | 82 ±13 | <0,0001 |
| LVESV, ml/m ² | 39 ±9 | 31 ±9 | <0,0001 |
| LVSV, ml/m ² | 60 ±9 | 50 ±8 | <0,0001 |
| L'V-Masse, g/m ² | 82 ±12 | 65 ±9 | <0 <u>,</u> 0001 |
| LAEF, % | 59 ±9 | 62 ±8 | 0,179 |
| LAEDV, ml/m ² | 19 ±8 | 14 ±4 | <0,01 |
| LAESV, ml/m ² | 46 ±12 | 36 ±9 | <0,001 |
| CMR – rechtes Herz | | | |
| RVEF, % | 57 ±7 | 60 ±6 | <0,05 |
| RVEDV, ml/m ² | 105 ±17 | 84 ±14 | <0,0001 |
| RVESV, ml/m ² | 45 ±11 | 34 ±9 | <0 <u>,</u> 0001 |
| RVSV, ml/m ² | 60 ±11 | 50 ±8 | <0,0001 |
| RAEF, % | 45 ±11 | 47 ±10 | 0,233 |
| RAEDV, ml/m ² | 31 ±11 | 22 ±6 | <0,001 |
| RAESV, ml/ m ² | 56 ±14 | 44 ±11 | <0 <u>,</u> 0001 |
| CMR – diastolische-LV-Funktion | | | |
| Frühes Maximum der Füllungsrate, ml/s/m ² | 215 ±61 | 224 ±69 | 0,484 |
| Atriales Maximum der Füllungsrate, ml/s/m ² | 125 ±48 | 147 ±55 | <0,05 |
| Ratio der maximalen Füllungsraten, (E/A) | 1,97 ±0,99 | 1,6 ±0,5 | 0,088 |

Abkürzungen: EF, Ejektionsfraktion; LA, linkes Atrium; LAEDV, linksatriales enddiastolisches Volumen; LAESV, linksatriales endsystolisches Volumen; LGE,

Late Gadolinium Enhancement; LV, linker Ventrikel; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; NT-proBNP, N terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; RA, rechtes Atrium; RAEDV, rechtsatriales enddiastolisches Volumen; RAESV, rechtsatriales endsystolisches Volumen; RV, rechter Ventrikel; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; Vo_{2max}, maximale Sauerstoffaufnahme.

4.2 Demographie und CMR-Parameter von LGE- und LGE+ Triathleten

Von den 101 Triathleten wiesen 20 (20%) LGE-Areale (LGE+) auf, während 81 (80%) keine LGE-Areale (LGE-) im Myokard zeigten. LGE+ Triathleten waren älter als LGE- Triathleten (49 \pm 8 vs. 42 \pm 11 Jahre, *P*<0,01), unterschieden sich aber hinsichtlich BMI und BSA nicht signifikant (**Tabelle 2)**.

Im Leistungstest erreichten LGE+ Triathleten einen signifikant höheren maximalen systolischen Belastungs-Blutdruck als LGE- Triathleten (196 \pm 29 vs. 218 \pm 24 mmHg, *P*<0,01). Die anderen Werte unterschieden sich nicht signifikant (**Tabelle 2**).

Die CMR-Daten von LGE- und LGE+ Triathleten zeigten, dass die LV-Masse signifikant verändert war (80 \pm 12 vs. 88 \pm 10 g/m², *P*<0,01). Die anderen Parameter vom linken Herzen unterschieden sich zwischen LGE+ und LGE-Triathleten nicht signifikant (**Tabelle 2**).

Die diastolischen Parameter APFR und PFRR zeigten Unterschiede zwischen LGE+ und LGE- Triathleten. APFR war bei LGE-Triathleten niedriger als bei LGE+ Triathleten (120 ±46 vs. 149 ±50 ml/s/m², *P*<0,05). PFRR war bei LGE- Triathleten höher als bei LGE+ Triathleten (2,1 ±1,0 vs. 1,6 ±0,7, *P*<0,05).

Bei der Funktions- und Volumenanalyse des rechten Ventrikels und Vorhofs fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen LGE+ und LGE-Triathleten (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Demographie und CMR Parameter von LGE- und LGE+ Triathleten

| | LGE- Triathleten | LGE+ Triathleten | P |
|--|---------------------|---------------------|----------------|
| | (n= 81) | (n= 20) | |
| Klinische Parameter | | | |
| Alter, Jahre | 42 ±11 | 49 ±8 | <0,01 |
| Körperoberfläche, m ² | 1,99 ±0,13 | 1,99 ±0,13 | 0,958 |
| Troponin T, pg/ml | 6 ±8 | 7 ±5 | 0,661 |
| NT-proBNP, pg/ml | 33 ±26 | 58 ±108 | 0,057 |
| Leistungstest | | | |
| Systolischer BD in Ruhe, mmHg | 127 ±18 | 133 ±16 | 0,169 |
| Diastolischer BD in Ruhe, mmHg | 83 ±10 | 84 ±9 | 0,542 |
| Max. systolischer Belastungs-BD, mmHg | 196 ±29 | 218 ±24 | <0,01 |
| Nax. diastolischer Belastungs-BD, mmHg | 95 ±22 | 89 ±12 | 0,264 |
| Herzfrequenz in Ruhe, Schläge/min | 52 ±9 | 54 ±8 | 0,399 |
| Nax. Herzfrequenz, Schläge/min | 171 ±13 | 165 ±12 | 0,071 |
| VO _{2max} , ml/kg per min | 54 ±11 | 51 ±9 | 0,338 |
| Naximale Leistung, Watt | 414 ±108 | 367 ±82 | 0,080 |
| CMR – linkes Herz | | | |
| Herzminutenvolumen, I/min/m ² | 3,22 ±0,69 | $3,29 \pm 0,69$ | 0,653 |
| LVEF, % | 61 ±5 | 61 ±8 | 0,778 |
| L'VEDV, ml/m² | 100 ±14 | 98 ±12 | 0,529 |
| L'VESV, ml/m ² | 40 ±9 | 38 ±9 | 0,480 |
| L'VSV, ml/m² | 61 ±9 | 60 ±10 | 0,809 |
| L'V-Masse, g/m² | 80 ±12 | 88 ±10 | <0,01 |
| LAEF, % | 60 ±9 | 56 ±9 | 0,091 |
| LAEDV, ml/m ² | 18 ±8 | 21 ±7 | 0,101 |
| LAESV, ml/m ² | 45 ±11 | 49 ±12 | 0,171 |
| CMR – rechtes Herz | | | |
| RVEF, % | 57 ±6 | 60 ±8 | 0,099 |
| RVEDV, ml/m ² | 105 ±16 | 103 ±21 | 0,564 |
| RVESV, ml/m ² | 46 ±11 | 42 ±12 | 0 <u>,</u> 117 |
| RVSV, ml/m ² | 59 ±10 | 61 ±14 | 0,465 |
| RAEF, % | 45 ±11 | 43 ±10 | 0,546 |
| RAEDV, ml/m ² | 31 ±11 | 31 ±10 | 0,844 |
| RAESV, ml/ m ² | 56 ±14 | 54 ±14 | 0,501 |
| CMR- diastolische LV-Funktion | | | |
| Frühes Maximum der Füllungsrate, ml/s/m ² | 216 ±58 | 212 ±73 | 0,798 |
| Atriales Maximum der Füllungsrate, ml/s/m ² | 120 ±46 | 149 ±50 | <0,05 |
| Ratio der maximalen Füllungsraten (E/A) | 2,1 ±1,0 | 1,6 ±0,7 | <0,05 |

Abkürzungen siehe Tabelle 1

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 101 männliche Triathleten und 28 männliche Nicht-Sportler mittels CMR untersucht, um Veränderungen der kardialen systolischen und diastolischen Funktion bei Ausdauersport zu analysieren. Die Leistungsfähigkeit aller Probanden wurde mittels Spiroergometrie objektiviert. Die wichtigsten Ergebnisse sind: 1) 20% der Triathleten zeigten eine fokale links ventrikuläre Myokardfibrose (LGE+), 2) Die Herzvolumina von Triathleten waren im Vergleich zu den Nicht-Sportlern signifikant größer, während die systolische Funktion gemessen an der links ventrikulären Ejektionsfraktion ähnlich war, 3) LGE+ Triathleten zeigten eine signifikant größere LV-Masse und einen höheren systolischen Blutdruck unter Belastung als die LGE- Triathleten, 4) LGE-Triathleten zeigten ein supernormales Füllungsmuster, während LGE+ Triathleten eine pseudonormale linksventrikuläre diastolische Füllung hatten, was auf eine Verschlechterung der diastolischen Füllung bei LGE+ Triathleten zeigten lässt.

5.1 Late-Gadolinium-Enhancement

Mithilfe der kardialen CMR und der LGE-Technik wurde im Rahmen mehrerer Studien eine erhöhte Inzidenz von Myokardfibrose bei Sportlern beobachtet (Bohm *et al.*, 2016; van de Schoor *et al.*, 2016). In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich bei 20% der Triathleten LGE-Areale. Diese Beobachtung und der Anteil von LGE+ Sportlern ist konkordant mit früheren Arbeiten, bei denen 0-50% der Athleten eine Myokardfibrose gezeigt haben (Breuckmann *et al.*, 2009; La Gerche *et al.*, 2012; Wilson *et al.*, 2011). Breuckmann *et al.* untersuchten 102 nicht professionelle, gesunde männliche Marathonläufer, die zwischen 50 und 72 Jahre alt waren und Kontrollen, die nach Alter und Geschlecht angepasst waren (Breuckmann *et al.*, 2009). Die Sportler mussten in den letzten drei Jahren mindestens fünf Marathons absolviert haben (Breuckmann *et al.*, 2009). Das Ergebnis der CMR Untersuchung war, dass 12% der Marathonläufer LGE+ waren und 4% der Kontrollen ebenfalls LGE-Areale aufwiesen (Breuckmann *et al.*, 2009). Die Autoren stellten fest, dass Sportler mit einer größeren Zahl an absolvierten Marathons auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit LGE+ waren (Breuckmann *et al.*, 2009). Anzumerken ist, dass Breuckmann *et al.* ein älteres Patientenkollektiv untersuchten und das Trainingsregime der Sportler bis auf die Anzahl der absolvierten Marathonläufe nicht näher erfasst wurde.

12,8% der von La Gerche *et al.* mittels CMR untersuchten 40 Ausdauerathleten mit mehr als 10 Stunden Training in der Woche und ohne kardiale Vorerkrankungen, zeigten LGE-Areale (La Gerche *et al.*, 2012). Die Sportler waren durchschnittlich jünger als das von uns untersuchte Kollektiv. Da LGE-Areale vor allem bei Athleten mit einer längeren Sportlerkarriere auftraten, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass repetitive sportliche Belastung Myokardfibrose begünstigt (La Gerche *et al.*, 2012).

In einer Studie von Wilson *et al.* zeigten 50% der 20 untersuchten Ausdauersportler LGE-Areale im CMR (Wilson *et al.*, 2011). Anzumerken ist hier jedoch, dass ein kleineres Patientenkollektiv abgebildet wurde als bei La Gerche *et al.*, Breuckmann *et al.* und unserer Studie.

Insgesamt fällt auf, dass die große Spannbreite der Ergebnisse für Myokardfibrose bei Sportlern (0-50%) durch die unterschiedlichen Altersgruppen und Trainingsregime entstehen könnte.

5.2 Funktions- und Volumenanalyse des Herzens

5.2.1 Herzvolumina und LV-Masse von Triathleten und Nicht-Sportlern

Ausdauertraining kann zu morphologischen und funktionellen Veränderungen des Herzens führen (Maron und Pelliccia, 2006). Dazu sind nach Scharf *et al.* mehr als drei Stunden Ausdauertraining pro Woche notwendig (Scharf *et al.*, 2010). Es ist bekannt, dass Ausdauersportler eine Vergrößerung der vier Herzhohlräume erfahren, einschließlich des linken und rechten Ventrikels (D'Andrea *et al.*, 2013; Galderisi *et al.*, 2015; Prakken *et al.*, 2010; Scharf *et al.*, 2010). Die LV-Masse bei Ausdauersportlern ist im Vergleich zu Nicht-Sportlern ebenfalls erhöht (Galderisi *et al.*, 2015; Prakken *et al.*, 2010). Auch in unserer

Studie zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Herzvolumina und der LV-Masse bei den Triathleten im Vergleich zu den Nicht-Sportlern.

5.2.2 LV-Masse und systolischer Blutdruck bei LGE+ Triathleten

Caselli *et al.* haben 2011 in einer echokardiographischen Studie mit 511 Olympischen Athleten gezeigt, dass das Verhältnis von LV-Masse und LVEDV beim Sportlerherz im Vergleich zu Kontrollen konstant bleibt und somit eine balancierte physiologische LV-Hypertrophie entsteht (Caselli *et al.*, 2011). Bei den LGE+ Triathleten in unserer Studie war die LV-Masse im Vergleich zu LGE-Triathleten signifikant erhöht, was für ein verändertes Verhältnis von LV-Masse zu LVEDV spricht. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei LGE+ Triathleten möglichweise keine streng physiologische Anpassung im Sinne eines Sportlerherzens vorliegt. Zudem hat sich in der vorliegenden Studie die Tendenz gezeigt, dass LGE+ Triathleten höhere LA-Volumina als LGE- Triathleten und niedrigere LAEF als Kontrollen haben. Es ist bekannt, dass eine erhöhte LV-Masse in der allgemeinen Bevölkerung auch mit einem erhöhtem LA-Volumen einhergeht (Oliver *et al.*, 2017). Die LAEF ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität in der Allgemeinbevölkerung (Gupta *et al.*, 2013).

Des Weiteren war der systolische Belastungsblutdruck der LGE+ Triathleten im Vergleich zu LGE- Triathleten signifikant erhöht. Es ist bekannt, dass ein hoher Blutdruckanstieg als Antwort auf sportliche Betätigung ein prognostischer Faktor für arterielle Hypertension und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung ist (Lewis *et al.*, 2008; Schultz *et al.*, 2017). Zu beachten ist, dass sich diese Daten nicht auf kompetitive Sportler, sondern auf die Allgemeinbevölkerung beziehen. Caselli *et al.* untersuchten 2019 jedoch mehr als 1500 junge gesunde Athleten und stellten fest, dass diejenigen, die mit einem hohen Blutdruckanstieg auf Belastung reagierten, auch gefährdeter waren, in den folgenden 7 Jahren eine arterielle Hypertonie zu entwickeln (Caselli *et al.*, 2019). In dieser Studie wurde jedoch kein CMR durchgeführt, sodass keine Aussage über LGE Areale getroffen werden kann.

5.2.3 Diastolische linksventrikuläre Funktion bei Triathleten

Pelliccia *et al.* veröffentlichten 2018 eine gemeinsame Stellungnahme der European Association of Preventive Cardiology (EAPC) und European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), in der beschrieben wird, dass Triathleten eine normale oder sogar supranormale linksventrikuläre diastolische Füllung haben, bei der die E/A-Ratio >2 ist (Pelliccia *et al.*, 2018). Zu diesem Ergebnis kamen auch weitere Studien (Caruso *et al.*, 2020). Claessens *et al.* zeigten 2001 in einer echokardiographischen Studie ebenfalls, dass das E/A-Ratio beim Triathleten höher als beim Nicht-Sportler ist (Claessens *et al.*, 2001). Die Autoren führten die supranormale linksventrikuläre diastolische Füllung auf eine erhöhte LV-Relaxation und eine reduzierte myokardiale Steifigheit zurück (Claessens *et al.*, 2001).

LGE- Triathleten zeigen in unserer Studie ebenfalls eine supranormale linksventrikuläre diastolische Füllung mit einer E/A- Ratio >2, welches aus einem höheren frühen Maximum der Füllungsrate und einem erniedrigten späten Maximum der Füllungsrate resultiert. Die LV-Relaxation bei diesen Triathleten ist also verbessert im Sinne einer leichteren Füllung des linken Ventrikels bei geringerem Widerstand durch das linksventrikuläre Myokard.

LGE+ Triathleten zeigen in unserer Studie allerdings eine den Kontrollen ähnliche diastolische Füllung. Es handelt sich bei den LGE+ Triathleten um eine pseudonormale diastolische Füllung, also eine normwertige diastolische Füllung, der jedoch eine veränderte Physiologie zugrunde liegt, und die am ehesten auf eine erhöhte myokardiale Steifigheit zurückzuführen ist, die entweder durch abnormale LV-Hypertrophie oder Myokardfibrose verursacht wird. Eine pseudonormale diastolische Füllung entspricht einer diastolischen Dysfunktion Grad II (Mitter *et al.*, 2017; Nagueh *et al.*, 2016). In Abbildung 8 ist der Zusammenhang von E/A Ratio und Schweregrad der diastolischer Dysfunktion graphisch dargestellt und die Werte der Triathleten und Kontrollen unserer Studie eingezeichnet (Schmidt und Pieske, 2012).



Schweregrad der diastolischen Dysfunktion

Abb. 10: Änderung des Mitraleinstromprofils in Abhängigkeit vom Schweregrad der diastolischen Dysfunktion

U-förmige Beziehung des Mitraleinstromprofils bei diastolischer Dysfunktion. Schreitet die diastolische Dysfunktion fort, kommt es zu einer Pseudonormalisierung des Mitraleinstromprofils, das dem normalen Füllungsmuster ähnelt (modifiziert nach Schmidt und Pieske, 2012).

5.2.4 Limitationen

Jedoch muss einschränkend bemerkt werden, dass Weidemann *et al.* beschreiben, dass Mitraleinstromprofile vom Alter und der Herzfrequenz des Patienten beeinflusst werden und bei Herzfrequenzen unter 60 Schlägen/min oder über 100 Schlägen/min die diastolische Funktion nicht genau ermittelt werden kann (Weidemann *et al.,* 2013). Dies wäre eine Limitation der vorliegenden Studie, da die Durchschnittsherzfrequenz der kompetitiven Triathleten bei 52 Schlägen pro Minute liegt. Mitraleinstromprofile werden außerdem von erhöhten Füllungsdrücken und der myokardialen Relaxation beeinflusst (Weidemann *et al.,* 2013).

Es muss erwähnt werden, dass einige Parameter der Echokardiographie, wie beispielsweise die Parameter des Pulmonalvenenfluss-Dopplers, die Hinweise auf einen erhöhten Füllungsdruck liefern können, in der vorliegenden Studie fehlen und hilfreich wären die diastolische Funktion im CMR besser zu verstehen (Nagueh *et al.*, 2016).

5.3 Perspektiven

Es wird deutlich, dass Nachfolgeuntersuchungen und weitere Studien von kompetitiven Athleten mit pathologischen Ergebnissen sinnvoll wären, um die Langzeitfolgen und die klinische Konsequenz von LGE bei Sportlern weiter zu erforschen und damit in Zukunft kardiovaskuläre Ereignisse bei Sportlern möglicherweise vorhersagen zu können und bestenfalls reduzieren zu können. Auch Daten von Sportlerinnen sind sinnvoll, da die meisten Daten bisher anhand der Untersuchung männlicher Probanden erhoben wurden.

6 Zusammenfassung

Mithilfe der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) und der Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) Technik wurde im Rahmen mehrerer Studien eine erhöhte Inzidenz von fokaler Myokardfibrose bei Ausdauersportlern beobachtet, wobei die Folgen für die Herzfunktion nur unzureichend untersucht sind. Das Ziel dieser Arbeit war es Veränderungen der diastolischen linksventrikulären Funktion von männlichen Triathleten im Vergleich zu nichtsportlichen Probanden mittels CMR zu charakterisieren. Das Patientenkollektiv umfasste 101 männliche Triathleten und 28 männliche Nicht-Sportler, die mittels Leistungsdiagnostik und CMR untersucht wurden. Dabei wurden das Auftreten einer fokalen Myokardfibrose, die Herzvolumina und -funktion sowie die links ventrikuläre diastolische Funktion analysiert.

Die LV-Masse war bei Triathleten größer als bei Kontrollen ($82 \pm 12 \text{ vs. } 65 \pm 9 \text{ g/m}^2$, *P*<0,0001). 20% der Triathleten (LGE+) und kein Proband wiesen eine fokale Myokardfibrose auf. Im Leistungstest erreichten LGE+ Triathleten einen signifikant höheren maximalen systolischen Belastungs-Blutdruck als LGE-Triathleten ($218 \pm 24 \text{ vs. } 196 \pm 29 \text{ mmHg}$, *P*<0,01) und hatten eine signifikant höhere LV-Masse ($88 \pm 10 \text{ vs. } 80 \pm 12 \text{ g/m}^2$, *P*<0,01). LGE- Triathleten zeigten eine supranormale verbesserte diastolische LV-Funktion im Sinne einer leichteren Füllung des linken Ventrikels bei geringerem Widerstand durch das linksventrikuläre Myokard, während die LGE+ Triathleten eine pseudonormale diastolische LF Funktion mit erniedrigter Ratio der Füllungsraten ($1,6 \pm 0,7$) im Vergleich zu den LGE+ Triathleten mit 2,1 ±1,0 (*P*<0,05) zeigten, was auf eine Einschränkung der linksventrikulären diastolischen Füllung im Sinne einer diastolischen Dysfunktion Grad 2 in Ruhe bei den LGE+ Triathleten zurückschließen lässt.

Es wird deutlich, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie und ein erhöhter Blutdruck unter Belastung einen negativen Effekt auf die diastolische LV-Funktion bei LGE+ Triathleten hat. Die Langzeitfolgen und die klinischen Konsequenzen dieser Befunde sind zurzeit unklar, sodass Nachfolgeuntersuchungen und weitere Studien bei kompetitiven Athleten mit und ohne LGE sinnvoll sind.

37

7 Summary

Using cardiac magnetic resonance (CMR) imaging and late gadolinium enhancement (LGE), an increased incidence of focal myocardial fibrosis in endurance athletes has been observed in several studies, while the consequences for cardiac function are poorly investigated. The purpose of this study was to characterize the changes of diastolic left ventricular function of male triathletes compared to non-athletes by CMR. The patient collective included 101 male triathletes and 28 non-athletes, who were examined by performance diagnostics and CMR. In the process, incidence of focal myocardial fibrosis, heart volumes and function, as well as left ventricular diastolic function were analyzed. LV mass was higher in triathletes than in controls (82 \pm 12 vs. 65 \pm 9 g/m², P<0,0001). 20% of triathletes (LGE+) and no non-athlete showed focal myocardial fibrosis. During performance diagnostics, LGE+ triathletes reached a significant higher maximal systolic stress blood pressure than LGE- triathletes (218 ±24 vs. 196 ±29 mmHg, P<0,01) and had a significant higher LV mass (88 ± 10 vs. 80 ± 12 g/m², *P*<0,01). LGE- triathletes showed a lower atrial maximum of the filling rate with normal ratio of the filling rate (PFRR), while LGE+ triathletes showed significant higher atrial peak filling rate (120 ±46 vs. 149 ±50 ml/s/m², P<0,05) and lower ratio of the filling rate (1,6 ±0,7 vs. 2,1 ±1,0, P<0,05), which can be attributed to a change in left ventricular diastolic filling in terms of diastolic dysfunction grade 2 in LGE+ triathletes.

It becomes clear that LVH and a higher stress blood pressure further have a negative impact on diastolic function in LGE+ triathletes. The long-term consequences of these findings remain unclear. Further examinations and follow-up studies are needed in triathletes with and without LGE.

8 Literaturverzeichnis

- Aquaro, G. D., Pizzino, F., Terrizzi, A., Carerj, S., Khandheria, B. K., & Di Bella, G. (2019). Diastolic dysfunction evaluated by cardiac magnetic resonance: the value of the combined assessment of atrial and ventricular function. *European Radiology*, 29(3), 1555–1564.
- Bohm, P., Schneider, G., Linneweber, L., Rentzsch, A., Krämer, N., Abdulkhaliq, H., Kindermann, W., Meyer, T., & Scharhag, J. (2016). Right and Left Ventricular Function and Mass in Male Elite Master Athletes. *Circulation*, 133(20), 1927–1935.
- Breuckmann, F., Lehmann, N., Ladd, S., Schmermund, A., Schlosser, T., Jo, K., Erbel, R., Möhlenkamp, S., Nassenstein, K., Lehmann, N., Ladd, S., Schmermund, A., Sievers, B., Schlosser, T., Jöckel, K.-H., Heusch, G., Erbel, R., & Barkhausen, J. (2009). Myocardial Late Gadolinium Enhancement: Prevalence, Pattern, and Prognostic Relevance in Marathon Runners. *Radiology*, 251(1), 50–57.
- Buck, T., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Hagendorff, A., Kruck, I., & Buck, P. T. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, *4*, 3–51.
- Caruso, M. R., Garg, L., & Martinez, M. W. (2020). Cardiac Imaging in the Athlete: Shrinking the "Gray Zone." *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 22(5), 1–14.
- Caselli, S., Paolo, F. M. Di, Pisicchio, C., Pietro, R. Di, Quattrini, F. M., Giacinto, B. Di, Culasso, F., & Pelliccia, A. (2011). Three-Dimensional Echocardiographic Characterization of Left Ventricular Remodeling in Olympic Athletes. *The American Journal of Cardiology*, *108*(1), 141–147.
- Caselli, S., Serdoz, A., Mango, F., Lemme, E., Vaquer Seguì, A., Milan, A., Attenhofer Jost, C., Schmied, C., Spataro, A., & Pelliccia, A. (2019). High blood pressure response to exercise predicts future development of hypertension in young athletes. *European Heart Journal*, *40*(1), 62–68.
- Chapman, B. C. B., Baker, O., Reynolds, J., & Bonte, F. J. (1958). Use of Biplane Cinefluorography for Measurement of Ventricular Volume. *Circulation*, *18*(6), 1105–1117.
- Claessens, P. J., Claessens, C. W., Claessens, M. M., Claessens, M. C., & Claessens, J. E. (2001). Supernormal left ventricular diastolic function in triathletes. *Texas Heart Institute Journal*, *28*(2), 102–110.
- D'Andrea, A., Riegler, L., Golia, E., Cocchia, R., Scara, R., Salerno, G., Pezzullo, E., Nunziata, L., Citro, R., Cuomo, S., Caso, P., Di, G., Cittadini, A., Giovanna, M., Calabrò, R., & Bossone, E. (2013). Range of right heart measurements in top-level athletes: The training impact. *International Journal of Cardiology*, *164*(1), 48–57.
- Dössel, O. (2016). Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. (2. Auflage). Springer-Verlag.
- Du Bois, D., & Du Bois, E. F. (1989). A formula to estimate the approximate

surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition, 5(5), 303-311.

- Galderisi, M., Cardim, N., D'Andrea, A., Bruder, O., Cosyns, B., Davin, L., Donal, E., Edvardsen, T., Freitas, A., Habib, G., Kitsiou, A., Plein, S., Petersen, S. E., Popescu, B. A., Schroeder, S., Burgstahler, C., Lancellotti, P., Reviewers:, D., Sicari, R., ... Petersen, S. E. (2015). The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *16*(4), 353-353r.
- Grebe, O., Kestler, H. A., Merkle, N., Wöhrle, J., Kochs, M., Höher, M., & Hombach, V. (2004). Assessment of left ventricular function with steadystate-free-precession magnetic resonance imaging. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 93(9), 686–695.
- Gupta, S., Matulevicius, S. A., Ayers, C. R., Berry, J. D., Patel, P. C., Markham, D. W., Levine, B. D., Chin, K. M., Lemos, J. A. De, Peshock, R. M., Drazner, M. H., de Lemos, J. A., Peshock, R. M., & Drazner, M. H. (2013). Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *European Heart Journal*, *34*(4), 278–285.
- Halliday, B. P., Baksi, A. J., Gulati, A., Ali, A., Newsome, S., Izgi, C., Arzanauskaite, M., Lota, A., Tayal, U., Vassiliou, V. S., Gregson, J., Alpendurada, F., Frenneaux, M. P., Cook, S. A., Cleland, J. G. F. F., Pennell, D. J., & Prasad, S. K. (2019). Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *12*(8 Pt 2), 1645–1655.
- Hombach, V. (2009). Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD; mit 28 Tabellen. Schattauer Verlag (Thieme).
- Inoue, S. I., Murakami, Y., Ochiai, K., Kitamura, J., Ishibashi, Y., Kawamitsu, H., Sugimura, K., & Shimada, T. (1999). The contributory role of interstitial water in Gd-DTPA-enhanced MRI in myocardial infarction. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 9(2), 215–219.
- Kim, J. H., & Baggish, A. L. (2016). Differentiating Exercise-Induced Cardiac Adaptations From Cardiac Pathology : The " Grey Zone " of Clinical Uncertainty. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(4), 429–437.
- Kindermann, W., Dickhuth, H.-H., Nieß, A., Röcker, K., & Urhausen, A. (2007). Sportkardiologie - Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen (2. Auflage). Steinkopff Verlag Darmstadt.
- Kitzman, D. W., Little, W. C., Brubaker, P. H., Anderson, R. T., Hundley, W. G., Marburger, C. T., Brosnihan, B., Morgan, T. M., & Stewart, K. P. (2002).
 Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA*, 288(17), 2144–2150.
- La Gerche, A., Burns, A. T., Mooney, D. J., Inder, W. J., Taylor, A. J., Bogaert, J., Macisaac, A. I., Heidbu, H., Prior, D. L., La Gerche, A., Burns, A. T., Mooney, D. J., Inder, W. J., Taylor, A. J., Bogaert, J., Macisaac, A. I., Heidbüchel, H., & Prior, D. L. (2012). Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *European Heart Journal*, 33(8), 998–1006.

- Lewis, G. D., Gona, P., Larson, M. G., Plehn, J. F., Benjamin, E. J., O'Donnell, C. J., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2008). Exercise Blood Pressure and the Risk of Incident Cardiovascular Disease (From the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, *101*(11), 1614–1620.
- Maron, B. J., & Pelliccia, A. (2006). The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, *114*(15), 1633–1644.
- Mitter, S. S., Shah, S. J., & Thomas, J. D. (2017). A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), 1451–1464.
- Moran, G. R., Thornhill, R. E., Sykes, J., & Prato, F. S. (2002). Myocardial viability imaging using Gd-DTPA: Physiological modeling of infarcted myocardium, and impact on injection strategy and imaging time. *Magnetic Resonance in Medicine*, *48*(5), 791–800.
- Morganroth, J., Maron, B. J., Henry, W. L., & Epstein, S. E. (1975). Comparative Left Ventricular Dimensions in Trained Athletes. *Annals of Internal Medicine*, 82(4), 521–524.
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277– 314.
- Oliver, W., Matthews, G., Ayers, C. R., Garg, S., Gupta, S., Neeland, I. J., Drazner, M. H., Berry, J. D., Matulevicius, S., & de Lemos, J. A. (2017). Factors Associated With Left Atrial Remodeling in the General Population. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, *10*(2), 1–4.
- Ommen, S. R., & Nishimura, R. A. (2003). A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*, *89*(Supplement III), 18–23.
- Pelliccia, A., Caselli, S., Sharma, S., Basso, C., Bax, J. J., Corrado, D., Andrea, A. D., Ascenzi, F. D., Paolo, F. M. Di, Edvardsen, T., Gati, S., Galderisi, M., Heidbuchel, H., Nchimi, A., Nieman, K., Papadakis, M., Pisicchio, C., Schmied, C., Popescu, B. A., ... Lancellotti, P. (2018). European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement : recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete 's. *European Heart Journal*, 39(21), 1949–1969.
- Pennell, D. J., Sechtem, U. P., Higgins, C. B., Manning, W. J., Pohost, G. M., Rademakers, F. E., van Rossum, A. C., Shaw, L. J., Yucel, E. K., Rossum, A. C. Van, Shaw, L. J., & Yucel, E. K. (2004). Clinical indications for

cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European Heart Journal*, *25*(21), 1940–1965.

- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... Davies, C. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *37*(27), 2129–2200.
- Prakken, N. H., Velthuis, B. K., Teske, A. J., Mosterd, A., Mali, W. P., & Cramer, M. J. (2010). Cardiac MRI reference values for athletes and nonathletes corrected for body surface area, training hours/week and sex. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 17(2), 198–203.
- Redheuil, A., Bollache, E., Ashrafpoor, G., Bruguière, E., Azarine, A., Perdrix, L., Dreyfus, J., Diebold, B., Mousseaux, E., & Kachenoura, N. (2012). Agerelated variations in left ventricular diastolic parameters assessed automatically from phase- contrast cardiovascular magnetic resonance data : comparison against doppler echocardiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *14*(Suppl 1), 155.
- Saeed, M., Higgins, C. B., Geschwind, J.-F., & Wendland, M. F. (2000). T1relaxation kinetics of extracellular, intracellular and intravascular MR contrast agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echo-planar MR imaging. *European Radiology*, *10*(2), 310–318.
- Scharf, M., Brem, M. H., Wilhelm, M., Schoepf, U. J., Uder, M., & Lell, M. M. (2010). Atrial and Ventricular Functional and Structural Adaptations of the Heart in Elite Triathletes Assessed with Cardiac MR Imaging. *Radiology*, 257(1), 71–79.
- Scharhag, J., Schneider, G., Urhausen, A., Rochette, V., Kramann, B., & Kindermann, W. (2002). Athlete's heart: Right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(10), 1856–1863.
- Schmidt, A. G., & Pieske, B. (2012). Die diastolische Herzinsuffizienz -Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *Journal Für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, 19(5– 6), 107–117.
- Schulte, B., Boldt, A., & Beyer, D. (2005). *MRT des Herzens und der Gefäße Indikationen Strategien Abläufe Ergebnisse* (1. Auflage). Springer-Verlag.
- Schultz, M. G., La Gerche, A., & Sharman, J. E. (2017). Blood Pressure Response to Exercise and Cardiovascular Disease. *Current Hypertension Reports*, *19*(11).
- Tahir, E., Koops, A., Warncke, M. L., Starekova, J., Neumann, J. T., Waldeyer, C., Avanesov, M., Lund, G. K., Fischer, R., Adam, G., Blankenberg, S., Wenzel, U. O., & Brunner, F. J. (2019). Effect of renal denervation procedure on left ventricular mass, myocardial strain and diastolic function

by CMR on a 12-month follow-up. *Japanese Journal of Radiology*, 37(9), 642–650.

- Tahir, E., Starekova, J., Muellerleile, K., von Stritzky, A., Münch, J., Avanesov, M., Weinrich, J. M., Stehning, C., Bohnen, S., Radunski, U. K., Freiwald, E., Blankenberg, S., Adam, G., Pressler, A., Patten, M., & Lund, G. K. (2018). Myocardial Fibrosis in Competitive Triathletes Detected by Contrast-Enhanced CMR Correlates With Exercise-Induced Hypertension and Competition History. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *11*(9), 1260–1270.
- Thelen, M., Kreitner, K.-F., Erbel, R., & Barkhausen, J. (2007). *Bildgebende Kardiodiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren* (1: Auflage). Georg Thieme Verlag.
- van de Schoor, F. R., Aengevaeren, V. L., Hopman, M. T. E., Oxborough, D. L., George, K. P., Thompson, P. D., & Eijsvogels, T. M. H. (2016). Myocardial Fibrosis in Athletes. *Mayo Clinic Proceedings*, *91*(11), 1617–1631.
- Weidemann, F., Niemann, M., Herrmann, S., Ertl, G., & Störk, S. (2013). Beurteilung der diastolischen Herzinsuffizienz: aktueller Stellenwert der Echokardiographie. *Herz*, 38(1), 18–25.
- Weiner, R. B., & Baggish, A. L. (2012). Exercise-Induced Cardiac Remodeling. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *54*(5), 380–386.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2009). *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (6. Auflage). Springer-Verlag.
- Wilson, M., Hanlon, R. O., Prasad, S., Deighan, A., Macmillan, P., Oxborough, D., Godfrey, R., Smith, G., Maceira, A., Sharma, S., George, K., Whyte, G., Oxborough, D., Godfrey, R., Smith, G., Maceira, A., & Sharma, S. (2011).
 Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *Journal of Applied Physiology*, *110*(6), 1622–1626.

9 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Lund für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren, danken. Vor allem aber vielen Dank für die freundliche Unterstützung während der gesamten Promotionsarbeit.

Ebenso danken, möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Adam, für die Möglichkeit die Dissertation in der Forschungsabteilung der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf anfertigen zu dürfen.

Des Weiteren möchte ich Herrn PD Dr. Enver Tahir für seine außerordentliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung danken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken. Danke für Eure Liebe, Geduld und die Unterstützung. Danke, dass ich mich immer auf Euch verlassen kann. Ein besonderer Dank gilt Flo, der mich stets motiviert hat und mich die gesamte Zeit über geduldig begleitet hat.

10 Curriculum Vitae

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: