

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Veränderungen der kardialen Funktion nach Ausdauerbelastung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Peter Hättasch

aus Berlin

Datum der Promotion: 12. September 2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	3
Einleitung.....	6
Methodik.....	6
Ergebnisse	9
Diskussion	10
Literaturverzeichnis	14
Eidesstattliche Versicherung.....	16
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	17
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	18
Galectin-3 increase in endurance athletes	18
Single beat 3D echocardiography for the assessment of right ventricular dimension and function after endurance exercise: Intraindividual comparison with magnetic resonance imaging.....	27
Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers	37
Lebenslauf	47
Publikationsliste	48
Publikationen	48
Posterpräsentationen	48
Auszeichnungen	49
Danksagung	50

Zusammenfassung

Abstract

Hintergrund Die Einflüsse von erschöpfenden Langstreckenläufen auf das Herz sind Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die drei hier dargestellten Arbeiten geben Einblick in akute Veränderungen der rechts- sowie linksventrikulären Funktion nach einem Ausdauerlauf und evaluieren die Bedeutung ausgewählter kardialer Biomarker zur Abschätzung von akutem oder chronischem Myokardschaden.

Methoden Die kardiale Funktion von 21 männlichen Marathonläufern wurde vor und nach einem 30 Kilometer Lauf mit neuer 3D-Echokardiografie sowie kardialer Magnetresonanztomografie aufgezeichnet und analysiert. 89 prä- und postmenopausale Läuferinnen wurden vor und nach einem Marathonlauf und nach zwei weiteren Wochen echokardiografisch untersucht. Sowohl bei den Läuferinnen als auch bei den Läufern wurden Blutproben genommen und die Herzenzyme NT-proBNP sowie Troponin T bestimmt. Die Blutproben der Männer wurden zudem auf Veränderungen des Biomarkers Galectin-3, der auf eine Fibrose hinweist, untersucht und mit einer Kontrollgruppe in Relation gesetzt. Um den Ursprung von Serum-Galectin-3 bei Läufern näher einzugrenzen, wurde anschließend ein Mausmodell herangezogen, bei dem die mRNA Expression sowohl im Herz- als auch Skelettmuskel von ruhenden mit dem von aktiven Mäusen verglichen wurde.

Ergebnisse Die Ejektionsfraktion des rechten sowie linken Ventrikels war bei den Männern nach dem Lauf nicht signifikant reduziert. Die kardialen Volumina nahmen ab, während der Herzindex bei erhöhter Herzfrequenz zunahm. Bei den Frauen zeigte sich direkt nach dem Lauf eine Abnahme der systolischen und auch der diastolischen Funktion, die sich jedoch nach zweiwöchiger Regeneration wieder auf das Ausgangsniveau anstiegen. NT-proBNP und Troponin T zeigten unabhängig von Alter und Trainingsstand nach dem Lauf einen signifikanten Anstieg, hatten sich jedoch bei den Frauen nach zwei Wochen wieder normalisiert. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe vor dem Lauf bereits erhöhten Galectin-3-Werte der männlichen Läufer stiegen durch den Lauf weiter an. Eine vermehrte myokardiale Fibrose wurde jedoch magnetresonanztomografisch nicht gesehen. Im Mausmodell zeigte sich bei trainierten

Mäusen im Skelettmuskel ein fünffach höherer Anstieg der mRNA-Expression für Galectin-3 als im Herzmuskel.

Schlussfolgerung Weder bei den Läufern noch bei den Läuferinnen wurde eine andauernde Beeinträchtigung der systolischen sowie diastolischen Funktion gemessen. Obwohl es zu einem Anstieg der kardialen Enzyme im Blut der Läufer kam, konnte kein Anhalt für einen myokardialen Schaden festgestellt werden. Weiterhin war der Biomarker Galectin-3 bei den Läufern bereits vor dem Lauf erhöht und stieg durch den Lauf weiter an. Eine myokardiale Fibrose wurde jedoch bei keinem der Läufer gesehen. Der Ursprung des Galectin-3 ist am ehesten im Skelettmuskel gelegen.

Abstract

Background The role of long distance running in the development of cardiac pathologies is still controversially discussed. The three manuscripts presented in this work give insight into acute changes of right and left ventricular function as well as of cardiac biomarkers representing myocardial damage and fibrosis after exercise.

Methods Cardiac function was assessed using new 3D echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) in 21 male marathon experienced runners after a run of 30 kilometers. 89 pre- and postmenopausal women were examined at baseline, after a marathon race and two weeks after the race using echocardiography. Blood samples were taken from both male and female runners and the cardiac markers NT-proBNP and troponin were determined. Galectin-3, a marker for myocardial fibrosis, was measured in the male runners' blood and compared to a control group. To determine the origin of galectin-3 in the runners' blood a mouse model of exercise was studied.

Results Right and left ventricular ejection fraction was not significantly reduced in male runners after the run. Cardiac volumes decreased while the cardiac index and heart rate increased. In female runners a reduction of systolic and diastolic function could be detected directly after the race. All echocardiographic parameters returned to baseline after two weeks. Galectin-3 values in male runners at baseline were already higher than values seen in the control group. Values increased even more due to the run. However, in CMR myocardial fibrosis could not be seen. The mouse model showed a five-fold higher increase of mRNA-expression in skeletal muscle than in cardiac muscle in active compared to sedentary mice.

Conclusion Sustained detrimental effects on systolic and diastolic function could not be detected in male and female runners. Although there was an increase of myocardial enzymes in the blood samples, there was no proof of myocardial damage. Galectin-3 was elevated compared to a control group before the run already. It increased even more due to the race. Myocardial fibrosis however could not be detected in any runner. Galectin-3 in runners seems primarily to be of skeletal muscular origin.

Einleitung

Während die gesundheitsfördernden Effekte von Ausdauersport unumstritten sind, gibt es immer wieder Veröffentlichungen, die auf eine myokardiale Schädigung durch Ausdauersport hinweisen. So scheint es bei langjährigen Athleten überproportional häufig zu einem Auftreten von Vorhofflimmern aber auch von ventrikulären Arrhythmien zu kommen^{1, 2}. Erklärt wird dies dadurch, dass im druckempfindlicheren rechten Ventrikel sowie den Vorhöfen durch eine langandauernde und wiederholte Be- bzw. Überlastung myokardiale Fibrose induziert wird, die auf Dauer arrhythmogen wirkt^{3, 4}.

Der rechte Ventrikel ist durch seine anatomische Lage und seine komplexe Geometrie echokardiografisch häufig nur schwer zu erfassen. Erst neuere Verfahren, wie zum Beispiel die 3D Echokardiografie, ermöglichen eine genaue Einschätzung der Funktion des rechten Ventrikels. Dadurch ist es nun möglich innerhalb eines Herzschlages einen kompletten Volumendatensatz des Herzens aufzuzeichnen und diesen im Anschluss im Hinblick auf die kardiale Dimension und Funktion auszuwerten.

Ein neuer Laborparameter, der geeignet scheint das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz abzuschätzen, ist Galectin-3. Dieses Protein wird unter anderem von aktivierten Makrophagen freigesetzt und induziert eine vermehrte Kollagenablagerung im Gewebe und damit eine Fibrosierung^{5, 6}. Unklar ist bislang, wie sich Galectin-3 bei Sportlern, bei denen man per se eine geringere Wahrscheinlichkeit für Herzinsuffizienz erwarten würde, verhält und ob man über Galectin-3 eventuell die oben beschriebenen arrhythmogenen Veränderungen am Herzen erklären kann.

Die drei hier zusammengefassten Arbeiten tragen dazu bei mehr Aufschluss über die kardiale Funktion unmittelbar nach einer intensiven Ausdauerbelastung zu gewinnen. Mehr noch wurden neuere kardiale Biomarker bestimmt, die akute und chronische Veränderungen des Myokards repräsentieren und somit einen Schluss zulassen über die potentiellen Nachteile extensiver Ausdauerbelastung.

Methodik

Die Daten von zwei Studien wurden für die hier zusammengefassten drei Arbeiten verwendet.

Methodik für „Galectin-3 increase in endurance athletes“ und „Single beat 3D echocardiography for the assessment of right ventricular dimension and function after endurance exercise: Intraindividual comparison with magnetic resonance imaging“.

Für diese Studie wurden 22 Läufer einzeln vor und unmittelbar nach einem 30 Kilometer Lauf mittels 3D Echokardiografie, kardialer Magnetresonanztomografie (CMR) und Labortests untersucht.

Es wurden ambitionierte Amateurläufer akquiriert, die alle bereits einen Marathon gelaufen waren und in regelmäßigem Training standen. Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre oder Nierenerkrankungen sowie eine Gadolinium-Unverträglichkeit. Alle Läufer mussten ihr Einverständnis geben und Auskunft über Trainingstand und die persönliche medizinische Geschichte geben.

Die Einschlussuntersuchung fand eine bis drei Wochen vor dem eigentlichen Lauf und nach einer viertägigen Trainingspause statt. Während des Laufes gab es für die Läufer keine Geschwindigkeitsvorgaben oder Flüssigkeitsrestriktion. Bei Zieleinlauf wurde den Läufern eine Blutprobe entnommen und das Gewicht gemessen. Von da an durfte bis nach Abschluss aller Untersuchungen nicht getrunken werden.

Die echokardiografischen Untersuchungen wurden nach den Richtlinien der American Society of Echocardiography⁷ mit einem ACUSON SC 2000 Echokardiografie System (Siemens AG, Erlangen, Deutschland, 4V1c 1,25-4,5 MHz und 4Z1c 1,5-3,5 MHz Schallköpfe) von einem Echokardiografie-erfahrenen Untersucher durchgeführt. Es wurden mindestens zwei 3D Datensätze pro Läufer aufgenommen um eine optimale Bildqualität zu gewährleisten. Die Datensätze wurden im Anschluss offline ausgewertet.

CMR erfolgte in einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographiesystem (Siemens Magnetom Avanto, Erlangen, Deutschland). Das rechtsventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumen und daraus das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion wurden in monoplaner Scheibchensummationsmethode mit 5mm Scheibchendicke bestimmt.

Für die hämatologischen Parameter wurde EDTA-Blut abgenommen und sofort analysiert. Die Biomarker (NT-proBNP, high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT), Interleukin-6 (IL-6) und Galectin-3) wurden aus Serum gemessen, das unmittelbar nach

der Abnahme abzentrifugiert und bei -20°C aufbewahrt wurde. Alle Werte wurden entsprechend der Dehydratation korrigiert.

Für das Mausmodell wurden 52 männliche Mäuse in zwei Gruppen unterteilt. 27 Mäuse hatten ungehindert Zugang zu einem Laufrad, während die restlichen Mäuse lediglich den Käfig als Bewegungsraum hatten. Nach vier Wochen wurden alle Mäuse euthanasiert und die Menge an Galectin-3 mRNA in Proben des Myokards und Skelettmuskels mittels quantitativer Echtzeit-PCR bestimmt.

Methodik für „Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers“.

Für diese Studie wurden 89 gesunde Läuferinnen des Berlin Marathon 2007, die alle bereits zuvor mindestens einen Marathon gelaufen waren, wenigstens 10 Tage vor, unmittelbar nach und zwei Wochen nach dem Rennen mittels Echokardiografie und Labortests untersucht. Es wurden die post- mit den prämenopausalen Läuferinnen verglichen.

Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre und gynäkologische Erkrankungen. Alle Läuferinnen mussten ihr Einverständnis erklären und Auskunft über Trainingsstand und die persönliche medizinische Geschichte geben.

Mit den Blutproben wurde wie für die männlichen Läufer beschrieben verfahren. Es wurden unter anderem Troponin T (TnT), NT-proBNP, Estradiol, das luteinisierende (LH) und follikelstimulierende Hormon (FSH), Progesteron, Testosteron, Prolaktin und Cystatin C bestimmt.

Die echokardiografischen Untersuchungen der Läuferinnen beinhaltete die Erfassung der kardialen Funktion mittels 2D-Strain Bild Analyse und Gewebedoppler, nicht jedoch die Akquise eines 3D Volumendatensatzes.

Die Ergebnisse beider Studien sind jeweils als Durchschnittswert \pm der Standardabweichung, Prozentzahlen oder Koeffizient (ρ , im Intervall von -1 bis +1) angegeben. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde genutzt um wiederholte oder verbundene Werte miteinander zu vergleichen. Nicht-verbundene Werte wurden mit dem exakten Mann-Whitney-U-Test verglichen. Korrelationen wurden mit Spearmans

Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Unterschiede wurden ab einem $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

Ergebnisse

Die Einschlussuntersuchung wurde bei 22 männlichen Läufern durchgeführt. Einer der Läufer zeigte im CMR eine Anreicherung von Gadolinium, die mit einer Infarkt Narbe vereinbar war. Er wurde aus der Studie ausgeschlossen und weitere kardiologische Abklärung empfohlen.

21 Läufer beendeten den Lauf über 30km problemlos. Das Körpergewicht war bereits vor dem Lauf geringer als das der Galectin-3-Kontrollgruppe und reduzierte sich weiter durch den Lauf. Zudem war die Kontrollgruppe älter als die Läufergruppe.

Auch die 89 Läuferinnen beendeten den Marathon ohne Probleme. Erwartungsgemäß hatten die postmenopausalen Läuferinnen mehr Lauferfahrung, benötigten für die Strecke aber mehr Zeit.

Echokardiografie. Bei den Männern zeigte sich 3D-Echokardiografisch keine signifikante Abnahme der links- und rechtsventrikulären Auswurffraktion (LVEF von $55,2 \pm 5,8\%$ auf $54,1 \pm 7,1\%$, $p = 0,77$; RVEF von $53,0 \pm 3,3\%$ auf $51,8 \pm 4,0\%$, $p = 0,23$) sowie des longitudinalen Displacement des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE von $29,6 \pm 3,0\text{mm}$ auf $29,4 \pm 5,6\text{mm}$, $p = 0,270$).

Die Läuferinnen zeigten nach dem Lauf eine Zunahme des Verhältnisses zwischen der maximalen Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils (E, mittels PW-Doppler) und der frühdiastolischen Mitralannulusgeschwindigkeit (E', mittels TDI) (postmenopausal: E/E' von $8,5 \pm 2,3$ auf $10,9 \pm 3,2$, $p = 0,002$; prämenopausal: E/E' von $8,1 \pm 1,8$ auf $9,9 \pm 2,9$, $p < 0,001$) und auch eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität (postmenopausal: Tissue-Tracking von $12,2 \pm 2,4$ auf $10,6 \pm 2,6$ mm, $p < 0,001$; prämenopausal: Tissue-Tracking von $13,4 \pm 2,0$ auf $12,2 \pm 2,3$ mm, $p = 0,008$). TAPSE war bei den postmenopausalen Frauen nach dem Lauf zwar reduziert, aber dennoch supranormal (von $27,9 \pm 4,0$ auf $26,8 \pm 3,0$ mm, $p = 0,03$). Der longitudinale 2D-Strain war sogar verbessert (postmenopausal von $-19,0 \pm 4,0$ auf $-20,8 \pm 4,7$ mm, $p = 0,008$; prämenopausal von $-19,2 \pm 3,4$ auf $22,0 \pm 4,3$ mm, $p < 0,001$).

CMR. Magnetresonanztomografisch wurde bei den männlichen Läufern keine signifikante Veränderung der RVEF gemessen ($p = 0,095$), jedoch konnte eine deutliche Abnahme der rechtsventrikulären Volumina festgestellt werden (enddiastolisches Volumen von $216,0 \pm 31,2\text{ml}$ auf $190,5 \pm 30,9\text{ml}$, $p = 0,001$; endsystolisches Volumen von $96,3 \pm 23,6\text{ml}$ auf $86,9 \pm 19,0\text{ml}$, $p = 0,009$ und Schlagvolumen von $119,6 \pm 17,1\text{ml}$ auf $103,6 \pm 22,5\text{ml}$, $p = 0,001$).

Galectin-3. Die Galectin-3 Werte der Läufer waren vor dem Lauf bereits höher als die der Kontrollgruppe ($12,8 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$ vs. $10,5 \pm 3,0 \text{ ng/ml}$, $p = 0,006$) und stiegen durch den Lauf weiter an (von $12,8 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$ auf $19,9 \pm 3,9 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$). Bei den erfahreneren Läufern gab es einen geringeren Anstieg von Galectin-3 ($p = -0,451$, $p = 0,04$). Auch bei Läufern mit hohen Galectin-3-Ausgangswerten konnten keine Auffälligkeiten im CMR oder in den anderen Blutwerten festgestellt werden.

Im Mausmodell zeigte sich eine höhere mRNA-Expression für Galectin-3 bei den aktiven im Vergleich zu den inaktiven Mäusen. Die höhere mRNA-Expression durch Laufradlaufen war vor allem im Skelettmuskel ($1,33$ vs. $0,67$; normalisiert auf 36B4) und weniger im Herzmuskel ($0,65$ vs. $0,54$, normalisiert auf 36B4) ausgeprägt.

Andere Biomarker. Bei allen Sportlern, bis auf acht Frauen (erhöhtes NT-proBNP), waren die Ausgangswerte vor dem jeweiligen Lauf unauffällig. Zehn der Läufer zeigten nach dem Lauf einen hs-cTnT-Wert über dem Grenzwert ($13,5 \text{ ng/l}$) für die Myokardinfarkt-Diagnostik. Bei vier Läufern wurde nach dem Lauf ein NT-proBNP- und bei 20 Läufern ein IL-6-Wert über dem Grenzwert gemessen. Auch bei den Läuferinnen stiegen Serum-TnT und NT-proBNP an (TnT-Wert über der Nachweisgrenze und erhöhtes NT-proBNP bei jeweils 32 der Läuferinnen nach dem Lauf, unabhängig von hormonellem Status). Nach zwei Wochen hatten sich die TnT- und NT-proBNP-Werte der Läuferinnen komplett normalisiert.

Diskussion

Für beide Studien wurden gesunde Athleten vor und nach einer erschöpfenden Ausdauerbelastung untersucht. Es wurde nach Anhalt für einen bleibenden negativen Effekt dieser Belastung gesucht, sowohl mit bildgebenden Verfahren als auch laborchemisch.

Die Läufer, die keine Zeitvorgabe für ihren Lauf hatten, zeigten dennoch eine deutliche Abnahme des Gewichts, eine Zunahme der zellulären Blutbestandteile, sowie höhere Herzfrequenzen nach dem Lauf, was darauf schließen lässt, dass Langstreckenläufe zu Dehydratation und kardialer Beanspruchung führen und eine adäquate Auslastung für eine solche Fragestellung darstellen.

Weiterhin lässt sich der verminderte Volumenstatus der Läufer nach dem Lauf an den signifikant verringerten, mit CMR gemessenen, rechtsventrikulären Volumina ablesen.

Die links- sowie rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion der männlichen Läufer war nach dem Lauf nicht signifikant reduziert, was im Kontrast zu vorherigen Studien steht^{8,9}. Die Erklärung dafür ist im Volumenstatus der Läufer zu suchen. In vorherigen Studien wurden die Sportler häufig nicht unmittelbar nach dem Zieleinlauf untersucht, sondern im Laufe von einigen Stunden nach dem Rennen. Eine zwischenzeitliche Rehydratation ist naheliegend, so dass die Abnahme der Ejektionsfraktion in vorhergehenden Studien am ehesten einer forcierten Volumenüberladung zuzurechnen ist.

Die weiblichen Läufer zeigten zwar eine Abnahme des Tissue Tracking, jedoch gleichzeitig einen verbesserten 2D Strain, so dass man sogar von einer verbesserten systolischen Funktion nach dem Lauf sprechen könnte.

Insbesondere bei den postmenopausalen Läuferinnen zeigte sich eine Verschlechterung der diastolischen Funktion nach dem Lauf, was zu einer kompensatorischen Verbesserung der atrialen Kontraktion führte. Ausdauersport scheint daher über solche Adaptationsmechanismen dazu beizutragen, ein suffizientes Schlagvolumen aufrechtzuhalten. Alle echokardiografisch erhobenen Parameter waren nach zwei Wochen wieder auf dem Niveau der Einschlussuntersuchung, so dass nicht von einem anhaltenden negativen Effekt auf die diastolische Funktion ausgegangen werden kann.

Erschöpfende Ausdauerläufe stellen einen inflammatorischen Reiz für den Organismus des Läufers dar, der sich auch in den Blutwerten wiederfindet. Wir konnten bei den männlichen Läufern einen deutlichen Anstieg der Leukozyten und auch des proinflammatorischen IL-6 zeigen. Dieser Anstieg ist in der Literatur bereits beschrieben, nimmt mit zunehmendem Training sogar ab und stellt keinen pathologischen Faktor dar¹⁰.

Der am häufigsten verwendete Laborparameter für den Nachweis von myokardialer Schädigung ist Troponin. Seit festgestellt wurde, dass im Zuge einer Ausdauerbelastung das kardiale Troponin im Blut ansteigt, wurde über die klinische Bedeutung dieses Anstieges kontrovers diskutiert. Nach neuesten Kenntnissen spricht wenig für den tatsächlichen Untergang von Herzmuskelzellen. Vielmehr scheint die Permeabilität der Zellmembran unter kardialer Belastung zuzunehmen, so dass Troponin passiv aus den Myokardiozyten diffundiert¹¹. Keine der Läuferinnen zeigte zwei Wochen nach dem Marathon-Lauf noch TnT über der Nachweisgrenze, so dass, bei völlig normaler kardialer Funktion, nicht von einer akuten myokardialen Schädigung ausgegangen werden kann.

ProBNP wird bei erhöhter kardialer Wandspannung ausgeschüttet und proteolytisch in NT-proBNP und das biologisch aktive BNP (Vasodilatation, Natriurese, Diurese) gespalten. NT-proBNP stellt daher einen guten Marker für die akute Wandspannung dar¹². Auch bei den Läufern konnten, unabhängig vom Trainingsumfang, nach dem Lauf erhöhte Werte gemessen werden. Diese hatten sich bei den Läuferinnen nach zwei Wochen komplett normalisiert, so dass wiederum nicht von einer andauernden Herzinsuffizienz durch den Lauf ausgegangen werden kann.

Galectin-3 als neuer, potentieller Langzeit-Marker für Fibrosierung und chronische Herzinsuffizienz ist bisher noch nie bei Ausdauersportlern bestimmt worden. Es zeigte sich, dass die Sportler trotz viertägiger Trainingspause bereits in der Einschlussuntersuchung höhere Werte als die Kontrollgruppe aufwiesen. Diese Werte stiegen durch die Ausdauerbelastung noch deutlich an. Für die erhöhten Galectin-3-Werte konnte jedoch kein pathologisches Korrelat gefunden werden. Weder echokardiografisch noch magnetresonanztomografisch ließen sich Hinweise auf eine vermehrte kardiale Fibrose finden. Der Anstieg von Galectin-3, das unter anderem aus aktivierten Makrophagen ausgeschüttet wird, ist wohl am ehesten der bekannten inflammatorischen Antwort auf einen solchen Lauf zuzurechnen. Einen potentiellen Erklärungsansatz für den hauptsächlichen Ursprung liefert das Mausmodell, in dem gezeigt wurde, dass durch Ausdauerbelastung die mRNA Expression für Galectin-3 im Skelettmuskel deutlich stärker verstärkt wird als im Herzmuskel. Eine skelettmuskuläre Herkunft erklärt über trainingsbedingte Adaptationsmechanismen ebenfalls, warum die erfahreneren Läufer einen geringeren Anstieg von Galectin-3 gezeigt haben. Die erhöhten Werte vor dem Lauf sind vermutlich der Stabilität des Markers anzulasten¹³.

Diese Stabilität ist für den Kliniker zu bedenken, sollte sich Galectin-3 als Screening-Marker etablieren.

Limitierend ist zu bedenken, dass von den Läufern keine Muskelbiopsien gewonnen wurden und somit über den tatsächlichen Ursprung des Serum-Galectin-3 nur vom Mausmodell rückgeschlossen werden kann. Weiterhin gab es von den männlichen Läufern keine Verlaufsuntersuchung, so dass nicht abgeschätzt werden kann, ob der Höhepunkt der Galectin-3-Werte so kurz nach dem Lauf bereits erreicht war oder auch ob nach einer gewissen Zeit noch hohe Galectin-3-Werte zu messen gewesen wären. Eine Studie zur Plasmakinetik von Galectin-3, wie sie zum Beispiel für hs-cTnT und NT-proBNP existiert¹⁴, wäre wünschenswert.

Literaturverzeichnis

1. Abdulla J and Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009; 11: 1156-9.
2. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Saltin B and Jensen-Urstad M. High prevalence of arrhythmias in elderly male athletes with a lifelong history of regular strenuous exercise. *Heart*. 1998; 79: 161-4.
3. Guasch E, Benito B, Qi X, et al. Atrial Fibrillation Promotion by Endurance Exercise: Demonstration and Mechanistic Exploration in an Animal Model. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
4. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2011.
5. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012; 272: 55-64.
6. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol*. 2012.
7. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J and Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58: 1072-83.
8. Trivax JE, Franklin BA, Goldstein JA, et al. Acute cardiac effects of marathon running. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 2010; 108: 1148-53.
9. Oomah SR, Mousavi N, Bhullar N, et al. The role of three-dimensional echocardiography in the assessment of right ventricular dysfunction after a half marathon: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011; 24: 207-13.
10. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise immunology review*. 2006; 12: 6-33.
11. Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56: 169-76.

12. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I and Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular health and risk management*. 2010; 6: 411-8.
13. Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2008; 27: 589-96.
14. Scherr J, Braun S, Schuster T, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43: 1819-27.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Hättasch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Veränderungen der kardialen Funktion nach Ausdauerbelastung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Robert Hättasch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hättasch R, Spethmann S, Boer RA, Ruifrok WP, Schattke S, Wagner M, Schroeckh S, Durmus T, Schimke I, Sanad W, Baumann G, Borges AC, Knebel; Galectin-3 increase in endurance athletes; European Journal of Preventive Cardiology; 2013

Beitrag im Einzelnen: Konzeption und Organisation der Studie, Laborarbeit, Auswertung und Statistik, Ausarbeitung des Manuskripts

Publikation 2: Knebel F, Spethmann S, Schattke S, Dreger H, Schroeckh S, Schimke I, Hättasch R, Makauskiene R, Kleczka J, Sanad W, Lock J, Brechtel L, Baumann G, Borges AC; Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers; European Journal of Preventive Cardiology; 2012

Beitrag im Einzelnen: Auswertung und Statistik, Mitentwicklung des Manuskripts

Publikation 3: Schattke S, Wagner M, Hättasch R, Schroeckh S, Durmus T, Schimke I, Sanad W, Spethmann S, Scharhag J, Huppertz A, Baumann G, Borges AC, Knebel F; Single beat 3D echocardiography for the assessment of right ventricular dimension and function after endurance exercise: Intraindividual comparison with magnetic resonance imaging; Cardiovascular Ultrasound; 2012

Beitrag im Einzelnen: Konzeption und Organisation der Studie, Laborarbeit, Auswertung und Statistik, Ausarbeitung des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Galectin-3 increase in endurance athletes

<http://dx.doi.org/10.1177/2047487313492069>

Single beat 3D echocardiography for the assessment of right ventricular dimension and function after endurance exercise: Intraindividual comparison with magnetic resonance imaging

<http://dx.doi.org/10.1186/1476-7120-10-6>

Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers

<http://dx.doi.org/10.1177/2047487312462799>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen

- Galectin-3 increase in endurance athletes. Hättasch R, Spethmann S, Boer RA, Ruifrok WP, Schattke S, Wagner M, Schroeckh S, Durmus T, Schimke I, Sanad W, Baumann G, Borges AC, Knebel F. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013 May 30.
- Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Stür K, Saghabalyan D, Müller E, Hättasch R, Stangl V, Laule M, Baumann G, Stangl K, Knebel F. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 Jan;26(1):64-71
- Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers. Knebel F, Spethmann S, Schattke S, Dreger H, Schroeckh S, Schimke I, Hättasch R, Makauskiene R, Kleczka J, Sanad W, Lock J, Brechtel L, Baumann G, Borges AC. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012 Sep 24.
- Single beat 3D echocardiography for the assessment of right ventricular dimension and function after endurance exercise: Intraindividual comparison with magnetic resonance imaging. Schattke S, Wagner M, Hättasch R, Schroeckh S, Durmus T, Schimke I, Sanad W, Spethmann S, Scharhag J, Huppertz A, Baumann G, Borges AC, Knebel F. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012 Feb 22;10:6.

Posterpräsentationen

- Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2013, 03.04.-06.04.2013, Mannheim, Poster P1837 Possible mechanism of Galectin-3 increase in endurance athletes, R. Hättasch, S. Spethmann, R. de Boer, W. P. Ruifrok, S. Schroeckh, I.

- Schimke, M. Wagner, T. Durmus, A. C. Borges, W. Sanad, G. Baumann, F. Knebel
- Kongress der European Society of Cardiology 2011, 27.08.-31.08.2011, Paris, Poster P5513
Right ventricular function and dimension before and after endurance running: comparison of full volume 3D echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging, S. Schattke, R. Hättasch, M. Wagner, T. Durmus, A.C. Borges, G. Baumann, S. Schroeckh, W. Sanad, I. Schimke, F. Knebel
- Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2011, 27.04.-30.04.2011, Mannheim, Poster P1343
Assessment of right ventricular function and dimension: comparison of full volume 3D Echocardiography and Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging before and after endurance running, S. Schattke, M. Wagner, R. Hättasch, S. Schroeckh, T. Durmus, I. Schimke, W. Sanad, G. Baumann, A. C. Borges, F. Knebel
- Kongress der European Society of Cardiology 2013, 31.08.-04.09.2013, Amsterdam, Poster
Galectin-3 increase in endurance athletes, R. Hättasch, S. Spethmann, R.A. de Boer, W.P.T. Ruifrok, S. Schattke, M. Wagner, S. Schroeckh, T. Durmus, I. Schimke, W. Sanad, G. Baumann, A.C. Borges, F. Knebel

Auszeichnungen

1. Platz Dissertationspreis des Echokardiografie Kongress Köln 2011, 05.11.2011

Vergleich von 3D Echo und MRT nach 30km Lauf

Danksagung

Ich danke allen Läuferinnen und Läufern für Ihre Bereitschaft und Ausdauer an dieser wissenschaftlichen Arbeit teilzunehmen.

Ich danke Prof. Dr. med. Gert Baumann, dem Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité - Campus Mitte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Fabian Knebel. Ich danke ihm dafür, dass er mich unterstützt, gefördert und gefordert hat. Ich kann mir keinen besseren Doktorvater vorstellen.

Des Weiteren danke ich allen, die an den Studien tatkräftig mitgewirkt haben. Vor allen Dr. med. Sebastian Spethmann, Dr. med. Sebastian Schattke, Dr. med. Wassiem Sanad, Dr. Rudolf de Boer, Dr. rer. medic. Sabrina Schroeckh, Frau Birgit Bohn und Frau Gerda Siebert.

Ich danke meinen lieben Kommilitonen, allen voran Tim Reese, Dominik Stöber, Teresa Ritter, Robin Kraft und Eva Abt. Ein Studium ist immer nur so gut wie die Menschen, mit denen man studiert. Mein Studium war und ist großartig.

Ich danke Frau Anke Spielmann und ihrer Familie, die mich seit meiner Schulzeit begleitet und unterstützt und mein Leben maßgeblich positiv beeinflusst haben. Vielen Dank.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mir immer ein Rückhalt waren und sind und mir alles ermöglicht haben.