

Der Einfluss eines 100 Meilen Ultramarathonlaufes auf die Herzfrequenz und Herzratenvariabilität

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Simone Schrieber, geb. Daher

Geburtsdatum / Geburtsort: 11.01.1988 in Karl- Marx- Stadt

angefertigt an / in: Universität Leipzig und dem
Institut für Angewandte Trainingswissenschaften Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. habil. Christian Paech

Co- Betreuer: Dr.med. Jan Wüstenfeld

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 25.04.2023

1. Einleitung **1**

1.1 Adaptation des Körpers an den Ausdauersport

1.2 Adaptation des Herzens an den Ausdauersports

1.3 Leistungsdiagnostik und Trainingsüberwachung durch Messung der Herzratenvariabilität

1.4 Durchführung

2. Puplicationsmanuskript **9**

2.1 Abstract 11

2.2 Background 12

2.3 Methods 13

2.4 Results 16

2.5 Discussion 22

2.6 Study Limitations, Conclusion, Acknowledgments, Fundings 24

2.7 Abbreviations 27

2.8 References 28

2.9 Tables and Graphs 31

3. Zusammenfassung **32**

4. Literaturverzeichnis **36**

5. Anlagen **40**

Spezifizierung des eigenen wissenschaftlichen Beitrags

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis:

HRV	Herzratenvariabilität
HF	Herzfrequenz
FVC	forcierte Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
ml/ kg	Milliliter pro Kilogramm
mmol/l	Millimol pro Liter
EKG	Elektrokardiogramm
LZ- EKG	Langzeit- Elektrokardiogramm
RCP	Respiratorischer Kompensationspunkt
SDNN	Standard Deviation of the normal- to- normal intervals
rMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
Ln rMSSD	a natural Loss of Root Mean Square of Successive Differences
pNN50	the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart
VQ	Vegetative Quotient
ÜTS	Übertrainingssyndrom
ms	Millisekunden
km	Kilometer
BMI	Body- Mass- Index
U1	Untersuchungen eine Woche vor dem Ultramarathonlauf
U2	Untersuchungen unmittelbar nach dem Ultramarathonlauf
U3	Untersuchungen eine Woche nach dem Ultramarathonlauf
rs	Pearson- Korrelationskoeffizient
F	Finisher (vollständige Absolvierung des Ultramarathons)
NF	Nicht-Finisher (vorzeitiges Abbrechen des Ultramarathons)
g/ dl	Gramm pro Deziliter
KG	Körpergewicht

1. Einleitung:

In unserer Untersuchung fokussierten wir uns auf den Einfluss eines Ultramarathonlaufs, den Berliner „Mauerweglauf“ mit einer Strecke von 100 Meilen (dies entspricht 160,934 km), auf die Herzfrequenz (HF) und Herzratenvariabilität (HRV).

Da es speziell zu dieser extremen Ausdauersportart nur wenige Studien gibt, die Anwendung der vegetativen Parameter zur Trainingsoptimierung in den letzten Jahren aber als nicht invasives Messverfahren erheblich zugenommen hat, versuchten wir aufzuzeigen, in wie weit die HRV als Parameter des autonomen Nervensystems eine Beurteilung des Erholungszustandes nach einem solchem Lauf ermöglicht.

Die Variabilität der Herzfrequenz wird durch den Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus bedingt. In Ruhe dominiert der parasympathische Anteil des autonomen Nervensystems, welcher einen Anstieg der HRV zur Folge hat. Bei Belastung erfolgt eine überwiegend sympathische Regulation, welcher zu einem Abfall der HRV führt. Für eine bestmögliche Trainingsvorbereitung im Vorfeld und für die Absolvierung eines Ultramarathons ist eine optimale Balance zwischen Ruhe und Belastung notwendig, d.h. ein für jeden Sportler individuell ermitteltes Verhältnis zwischen Sympathikus- und Parasympathikusaktivität, welches mit Hilfe der Messung der HRV bestimmt werden kann. Denn gerade in einer so körperlich fordernden Sportart spielt auch ein mögliches Übertrainingsyndrom (ÜTS) sowohl für das Training, die Wettkampfvorbereitung, als auch für den Wettkampf selbst, eine entscheidende Rolle. Durch die Messung der HRV kann die Auswirkung auf das autonome Nervensystem regelmäßig beurteilt werden und so frühzeitig eine Fehl- und Überbelastung mit nachfolgendem Leistungsabfall vermieden werden.

Dieser Lauf bedarf bereits im Vorfeld einer hohen Trainingsbelastung. Die Auswirkungen einer regelmäßigen Beanspruchung wird im Folgenden beschrieben.

1.1 Adaptation des Körpers an den Ausdauersport:

Ausdauersport führt zu einer Adaptation des Körpers an die regelmäßig wiederkehrenden Belastungen.

So kommt es zu einer vermehrten Kapillarisation der Muskulatur, das bedeutet die Kapillardichte in der Muskulatur erhöht sich durch Kapillarneubildung. Auch eine vermehrte Bildung von Anastomosen innerhalb der Kapillaren konnte beobachtet werden. Diese beiden Faktoren gewährleisten einen konstanten Austausch bei erhöhter Herzfrequenz in Belastungssituationen (1, 2). Zusätzlich steigt die Anzahl der Mitochondrien in den Muskelfasern und damit auch die Enzyme des aeroben Stoffwechsels in den Mitochondrien (3).

Eine Zunahme des Blutvolumen (Hypervolämie) unmittelbar nach dem Ausdauertraining ist bedingt durch Protein- und Flüssigkeitsverschiebungen vom Extrazellulär- in den Intrazellularraum. Aber auch eine chronische Hypervolämie ist bei Ausdauersportlern aufgrund einer gleichmäßigen Zunahme des Plasmas- als auch Erythrozytenvolumens vorzufinden (4). Convertino V. (4) begründet in seiner Studie diese Hypervolämie mit einer erhöhten Wasseraufnahme im Rahmen der Trainingsbelastung und einer verringerten Urinausscheidung durch eine erhöhte renale tubuläre Rückresorption aufgrund der Wirkung von Aldosteron. Diese Hypervolämie begünstigt die Wärmeregulation und sichert die thermoregulatorische Stabilität. Ebenso gewährleistet es die Zunahme des Gefäßvolumens und einen erhöhten Füllungsdruck für ein größeres kardiales Schlagvolumen bei niedriger Herzfrequenz während des Trainings.

Durch regelmäßiges Ausdauertraining zeigt sich bei Sportlern eine Erhöhung der Vitalkapazität, der FVC (forcierten Vitalkapazität) und der FEV1 (Einsekundenkapazität) (5, 6), sowie ein vergrößertes Atemminutenvolumen und eine vertiefte Atmung in Ruhe.

1.2 Adaptation des Herzens an den Ausdauersport

Ausdauertraining führt zu einer erhöhten sportbedingten Volumenbelastung des Herzes, welche ein physiologisches kardiales Remodeling nach sich ziehen kann. Es folgt eine Hypertrophie des Myokards bei gleichzeitiger Dilatation aller vier Herzhöhlen (exzentrische Hypertrophie) (7, 8). Das Ausmaß dieser Hypertrophie ist abhängig von der Intensität, Dauer und Art der körperlichen Belastung, entscheidend ist der Ausdaueranteil. Es ist davon auszugehen, dass für die Ausbildung eines Sportherzens (athlet's heart) ein Mindestumfang von fünf Stunden Ausdauertraining pro Woche notwendig ist. Dabei sind jedoch genetisch

bedingte Voraussetzungen und Unterschiede zu beachten. Bei typischen Ausdauersportarten wie Langstreckenlauf, Triathlon, Straßenradrennen und Skilanglauf besteht im Durchschnitt ein leicht vergrößertes Herz (9).

In Ruhe und bei Belastung wird das Schlagvolumen eines Sporthersens erhöht, die Herzfrequenz jedoch gesenkt, während Herzzeitvolumen und arteriovenöse Sauerstoffdifferenz nahezu konstant bleiben. Da das Schlagvolumen und das maximale Herzzeitvolumen mit der Herzgröße korrelieren, können diese zum Teil fast doppelt so hoch sein wie bei Nichtsportlern (9).

Bei Sportlern wird die Herzgröße als absolutes und relatives (auf das Körpergewicht bezogenes) Volumen angegeben. Das normale relative Herzvolumen liegt bei Männern zwischen 10 und 12ml/kg und bei Frauen zwischen 9 bis 11 ml/kg. Sporthersens können maximal 20 bzw. 19 ml/kg betragen (10).

Die Hypertrophie des Herzens ist im EKG nur an unspezifischen Hinweisen zu erkennen. Am häufigsten tritt ein inkompletter Rechtsschenkelblock und ein Rechtslagetyp auf. Hohe S- und T- Amplituden, die jedoch meist durch den geringen Körperfettanteil der Ausdauersportler bedingt und somit wenig sensitiv sind, sowie eine Sinusbradykardie von unter 60 Schlägen pro Minute sind ebenfalls zu beobachten. Hauptsächlich aufgrund der vegetativen Veränderungen zeigt sich die auftretende Modulation der Erregungsbildung und -leitung (11).

Eine Senkung der Herzfrequenz kann bereits nach einer relativ geringen Trainingsanzahl beobachtet werden. Initial zeigt sich durch körperliche Belastung ein Anstieg der Herzfrequenz in Ruhe. Jedoch folgt bei regelmäßiger körperlicher Aktivität die Abnahme der Herzfrequenz durch die Erhöhung des parasympathischen Grundtonus in Ruhe und einer geringeren sympathischen Aktivität (12).

Ausdauertraining ist eine physiologische Belastung, die das autonome Nervensystem erheblich beeinflusst. Es zeigte sich bei zusätzlich regelmäßigem Ausdauertraining eine Erhöhung der Herzratenvariabilität (13).

1.3 Leistungsdiagnostik und Trainingsüberwachung durch Messung der Herzratenvariabilität

Eine weitverbreitete Möglichkeit der Leistungsdiagnostik zur Trainingsoptimierung von Sportlern ist die Laktat- Ergometrie. Mit dieser Methode kann die individuelle Laktatschwelle eines Sportlers bestimmt und daraufhin ein detaillierter Trainingsplan (z.B. zur Wettkampf- oder Marathonvorbereitung) erstellt werden. Die Laktatschwelle oder auch aerob- anaerobe Schwelle genannt, wurde bereits 1976 von Mader et al. definiert als „der Bereich des Übergangs zwischen der rein aeroben zur partiell anaeroben, laktazid gedeckten muskulären Energiestoffwechsellistung“ (14). Sie liegt bei den meisten Menschen in der Nähe einer Laktatkonzentration des peripheren Kapillarblutes (Ohrläppchen oder Fingerbeere) von 4 mmol/ l (15). Mithilfe dessen ist ein optimales Training möglich und ein vorzeitiger Abbruch einer Ausdauerleistung durch Übersäuerung kann vermieden werden.

Die Testung erfolgt als Stufentest bei dem der Sportler z.B. in dreiminütigen Abständen mit einer stetig steigenden, definierten Wattzahl auf einem Fahrradergometer belastet wird. Währenddessen erfolgt die Aufzeichnung eines EKGs, der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Zusätzlich erfolgt bei jedem Stufenende eine Blutentnahme zur Bestimmung der Laktatkonzentration. Mittels dieser Werte kann dann die individuelle Laktatschwelle bestimmt werden, die eine genaue Festlegung der individuellen Trainingsherzfrequenz ermöglicht.

Eine weitere Form zur Bestimmung der körperlichen Fitness und Ausdauerleistungsfähigkeit ist die Spiroergometrie. Hierbei erfolgt die Testung ebenfalls in einen Stufenprinzip, wie bereits oben beschrieben, je nach sportlichem Fokus auf einem Fahrradergometer über die Leistung oder auf einem Laufband über die Geschwindigkeit. Während der Testung wird eine Gesichtsmaske getragen, die die Sauerstoffaufnahme, die Kohlenstoffdioxidabgabe, die Atemfrequenz, das Atemzugvolumen und den Respiratorischen Kompensationspunkt (RCP) erfasst. Der RCP ist der Moment, ab dem bei zunehmender körperlicher Belastung ein Abfall der Kohlenstoffdioxid- Konzentration messbar ist und die anaerobe Schwelle erreicht wird.

Neben der Leistungsdiagnostik mittels Ergometrie und Laktatmessung erlangte die Verwendung der Herzratenvariabilität besonders im Ausdauersport in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung.

Die physiologische Variabilität der Herzfrequenz ist bedingt durch den Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus. Eine Reduzierung der Herzratenvariabilität erfolgt durch die Adrenalin- und Noradrenalinfreisetzung durch den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems, welche die adrenergen Rezeptoren aktiviert, was eine Beschleunigung der diastolischen Depolarisation zur Folge hat. Mittels einer Acetylcholinfreisetzung durch den parasympathischen (vagalen) Anteil, erfolgt die Stimulation der muskarinartigen Rezeptoren, was zu einer Zunahme der Kaliumleitfähigkeit der Zellmembran führt und eine Stimulierung der diastolischen Depolarisation und eine Steigerung der HRV bewirkt (16).

In Ruhe und während geringer Belastungen überwiegt der parasympathische Anteil der Steuerung. Daraus resultiert eine höhere Variabilität des Herzrhythmus, das bedeutet, dass die einzelnen Abstände zwischen den R- Zacken im EKG mehr variieren können.

Ein wichtiger Parameter, der ein Ausdruck für die Gesamtvariabilität des autonomen Nervensystems darstellt, ist der SDNN- Wert (Standard deviation of NN- intervals), den wir auch in unserer Studie zur Analyse verwendeten. Zusätzlich nutzten wir den rMSSD (Root Mean Square of successive differences) und den pNN50 (Prozentsatz der aufeinanderfolgenden NN- Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen), die beide Rückschlüsse auf die Aktivität des Parasympathikus zulassen.

Der Ruhetonus des parasympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems ist umso höher, je besser das Herz an hohe physische Belastungen angepasst ist. So zeigt sich zum Beispiel bei Ausdauersportlern neben einer niedrigen Herzfrequenz in Ruhe, meist auch eine höhere HRV (17, 18). Jedoch können hochintensive Trainings- und Wettkampfbelastungen zu einem Abfall der HRV führen (17).

Als nichtinvasiver Parameter ermöglicht die Messung der HRV eine Aussage über den Trainingszustand und Regenerationszyklus eines Sportlers und hilft, den Trainingseffekt und auch die Auswirkungen auf das autonome Nervensystem des Sportlers zu beurteilen (19,20).

Auch in Hinblick auf Vermeidung eines Übertrainingssyndroms (ÜTS) kann die Messung der Herzratenvariabilität von Bedeutung sein.

Aufgrund eines dauerhaften Missverhältnisses zwischen aktueller Beanspruchung und Belastbarkeit eines Sportlers kann es zu einem ÜTS kommen. Es zeigt sich ein Abfall der sportartenspezifischen Leistungsfähigkeit trotz weitergeführten effektiven Trainings ohne

somatische Ursache, der auch nach längerer Zeit der Erholung noch nachgewiesen werden kann (21).

In zahlreichen Studien wurde über den Einfluss des Ausdauersports auf die Herzfrequenz und HRV berichtet. Pichot et al. (22) zum Beispiel untersuchte 7 Mittelstreckenläufer während unterschiedlicher Trainingsintensitäten in Bezug auf die Veränderung der Herzratenvariabilität und zeigte einen deutlichen Abfall der HRV- Parameter während der Phase der hohen Trainingsbelastung, gefolgt von einem erheblichen Anstieg der Messwerte während einer relativen Erholungsphase.

Auch Ski- Sportler wurden über 4 Jahre lang in einer Studie von Schmitt et al. (23) bezüglich der Veränderung der HRV in Phasen der Ermüdung untersucht. Auch hier zeigte sich ein Abfall der HRV- Parameter in Phasen der subjektiv empfundenen Ermüdung im Vergleich zu Phasen ohne Ermüdungserscheinungen.

Dass die tägliche Bestimmung der HRV- Messwerte und die daraus resultierende Anpassung der Trainingsintensität eine effektive Methode sind, um die individuelle Ausdauerfähigkeit einzelner Athleten zu verbessern, zeigte die Untersuchung von Kiviniemi et al. (24).

Plews et al. (20) untersuchte die Effektivität der regelmäßigen Bestimmung der HRV- Parameter speziell bei Elite- Ausdauersportlern und zeigte auf, dass diese Methode eine nützliche und einfache Variante ist, um den Trainingszustand und – status der Spitzensportler effizient zu ermitteln und zu überwachen. Er legte zusätzlich noch dar, dass die Bestimmung eines HRV- Parameters, speziell die Bestimmung des $\ln rMSSD$, welcher dem natürlichen Logarithmus der Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen entspricht, ausreichend ist.

Nur Fazackerley et al. (25) untersuchte in einer aktuellen Studie den Einfluss eines Ultramarathons mit einer Strecke von 64km auf die Herzfrequenz und die HRV der Sportler. Dabei zeigte sich ein Anstieg der Herzfrequenz und eine Reduzierung der HRV einen Tag nach Absolvierung des 64km- Laufes. Jedoch kehrten die Werte der HRV innerhalb von zwei Tagen zu ihren Ausgangswerten zurück.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Absolvierung eines Ultramarathonlaufs mit einer Strecke von 100 Meilen einen erheblichen Einfluss auf die Herzfrequenz und besonders auf die HRV der Läufer hat. Folglich vermuteten wir in unserer Studie einen Anstieg des

sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems nach Absolvierung eines solchen Laufes mit einhergehendem Abfall der HRV. Des Weiteren erwarteten wir, auf die Daten von Fazackerley et al. (25) gestützt, eine vollständige Rückkehr der HRV- Parameter zu den Ausgangswerten nach einer siebentägigen Erholungsphase.

1.4 Durchführung:

Für unsere Studie wurde freiwillige Athleten, die für den „Berliner Mauerweglauf“ registriert waren, aufgenommen und nach Alter, Gewicht und BMI untersucht. Alle Teilnehmer erhielten sieben Tage vor dem Ultramarathonlauf, unmittelbar danach und nach siebentägiger Erholung ein 24- Stunden- Langzeit- EKG.

Anschließend wurden die Langzeit- EKGs mittels des Programmes „Custo Diagnostik v 4.6“ (custo med GmbH, Ottobrunn, Deutschland) ausgewertet und analysiert. Dabei fokussierten wir uns auf die Bestimmung der Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute), sowie auf die Bestimmung der HRV- Parameter, welche den SDNN, rMSSD, pNN50 und den Vegetativen Quotient (VQ) umfassten.

Man unterscheidet drei Bereiche (Domänen), die zur Analyse der HRV genutzt werden können. Das sind der Zeitbereich, der Frequenzbereich und der nichtlineare Bereich.

Die ersten drei genannten Parameter unserer Messungen sind Teil der Analyse der Zeitdomäne. Dabei bezieht sich der Zeitbereich auf die absolute Intervalldauer zwischen zwei R- Zacken beziehungsweise auf deren Differenzen und berechnet diese mit statistischen Werten. Für diese Berechnungen werden der statistische Durchschnitt, die Standardabweichung und der Median benötigt. Die Gesamtvariabilität der HRV wird durch die Standardabweichung der RR- Abstände (SDNN) berechnet. Die SDNN ist das Streuungsmaß um den Mittelwert der Intervalldauer innerhalb eines definierten Zeitabschnittes einer HRV- Analyse. Mit diesem Wert ist es möglich, die Höhe der Variabilität aller RR- Abstände und somit die HRV innerhalb des festgelegten Zeitbereiches darzustellen.

Der rMSSD ist ebenfalls ein Wert der Analyse im Zeitbereich. Anhand einer mathematischen Formel kann dieser Wert berechnet werden und dient so der Auswertung der zeitlichen Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Mithilfe der Veränderung der

Herzfrequenz lässt sich bestimmen, wie gut ein Körper zwischen Belastung und Entspannung wechseln kann. Er dient somit auch als Standardmaß für die parasympathisch vermittelte Herzregulation.

Ein weiterer zeitanalytischer Wert ist der pNN50, der ebenfalls die Auskunft über die Variabilität der aufeinanderfolgenden Herzaktionen gibt. Er ist der prozentuale Anteil aufeinanderfolgender RR- Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen.

Der vierte Parameter der HRV- Analyse ist der Vegetative Quotient (VQ). Er ist ein Maß für das Verhältnis von sympathischer Aktivität und damit einhergehender geringere Variabilität zu parasympathischer Aktivität und daraus resultierender höhere Variabilität. Je höher der VQ ist, desto größer ist der Einfluss des sympathischen Anteils, das heißt, desto angespannter und belasteter ist der Organismus.

Mit Hilfe dieser Parameter verfolgten wir das Ziel den Einfluss eines Ultramarathons mit einer Strecke von 100 Meilen auf die Herzfrequenz und Herzratenvariabilität zu untersuchen und den möglichen Gebrauch dieser Werte zur Beurteilung der Erholung zu evaluieren.

2. Publikationsmanuskript

Influence of a 100-mile ultramarathon on heart rate and heart rate variability

Simone Schrieber, Christian Paech, Ingo Daehnert, Paul Jürgen Schmidt-Hellinger, Bernd Wolfarth, Jan Wuestenfeld, Thomas Thouet

Journal: BMJ Open Sport & Exercise Medicine

Das Publikationsmanuskript wurde vom Editorial Office des Journals „BMJ Open Sport & Exercise Medicine“ angenommen und ist zum Zeitpunkt der Einreichung der vorgelegten Dissertationsschrift veröffentlicht.

Influence of a 100-mile Ultra- Marathon on Heart Rate and Heart Rate Variability

Paech C*, Schrieber S*, Dähnert I, Schmidt-Hellinger P, Wolfarth B, Wüstenfeld J., Thouet T

Corresponding author:

*Both authors equally contributed to the study.

Simone Schrieber, Department of Sports Medicine, Institute for Applied Training Science, Marschnerstr. 29, 04109 Leipzig, Germany. simone.schrieber@medizin.uni-leipzig.de

Co- authors:

Christian Paech, M.D., Department for Pediatric Cardiology, University of Leipzig - Heart Center, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. christian.paech@med.uni-leipzig.de,

Ingo Dähnert M.D., PhD, Department for Pediatric Cardiology, University of Leipzig - Heart Center, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. ingo.daehnert@helios-gesundheit.de

Paul Schmidt- Hellinger, M.D., Department of Sport Medicine, Charité University of Berlin, Charitéplatz1, 10115 Berlin, Germany.

Bernd Wolfarth , M.D. PhD, Department of Sports Medicine, Charité University of Berlin, Charitéplatz 1, 10115 Berlin, Germany, Department of Sports Medicine, Institute for Applied Training Science, Marschnerstr. 29, 04109 Leipzig, Germany.

Thomas Thouet M.D., Department of Sports Medicine, Charité University of Berlin, Charitéplatz 1, 10115 Berlin, Germany.

Jan Wüstenfeld M.D., Department of Sports Medicine, Charité University of Berlin, Charitéplatz 1, 10115 Berlin, Germany, Department of Sports Medicine, Institute for Applied Training Science, Marschnerstr. 29, 04109 Leipzig, Germany.

Word count: 3184 (excluding title page, abstract, references, figures and tables)

ABSTRACT:

AIMS: This study aimed to investigate the impact of an ultra-marathon (UM) with a distance of 100 miles on heart rate (HR) and heart rate variability (HRV).

METHODS: 28 runners (25 males and 3 females) underwent 24-hour Holter ECG monitoring one week before the UM (U1), immediately after (U2) the UM and after a week of recovery (U3). The influence of age, body mass index (BMI), HR and HRV on the run time and recovery were investigated.

RESULTS: A rise in the baseline heart rate (18.98%) immediately after the run accompanied by a significant drop in the standard deviation of all normal RR intervals (SDNN) (7.12%) one week after. Except for the runners' age, BMI, HR and HRV showed no influence on the competition time. Full return of HRV to the athletes' baseline did not occur within one week. There were no significant differences between finishers and non-finishers in the analysed parameters.

CONCLUSION: The present results show that a 100-mile run leads to an increase in sympathetic activity and thus to an increase in HR and a decrease in HRV. Also, HRV might be a suitable parameter to evaluate the state of recovery after a 100-mile run but does not help to quantify the status of recovery, as the damage to the tendomuscular system primarily characterises this after completing a UM.

Keywords: 100 miles run, ultra-marathon, extreme endurance athletes, heart rate variability, regeneration, autonomic nervous system

'What is already know'

HRV might be a suitable parameter to evaluate recovery after a 100-mile run.

But until now, there were only a few studies that investigated the impact, particularly in doing an ultra- marathon.

'What are the new findings'

Our findings will allow the athletes to establish new training possibilities for this special kind of endurance sports.

BACKGROUND:

In endurance sports, the heart rate variability (HRV) has been given a high priority in recent years to optimize the timing and intensity of training for optimal preparation for competition highlights (1,2,3). Studies by Scott et al. (4) and Nagashima et al. (5) substantiated extreme endurance sports' influence on the cardiovascular system. Scott et al. (4) were able to show a reduced left ventricular function and an increase of biomarkers (especially of NT-pro-BNP) after running extreme distances. In principle, all races that are longer than the classic marathon distance of 42.195 kilometres are considered ultra-marathons. The German Ultramarathon Association DUV records races of 45 kilometres or more in its statistics. In another study of ultra-marathon runners from Japan, who participated in and ran the entire 100-km ultra-marathon at Lake Saroma, Nagashima et al. (5) showed an enlargement of all

ventricles and the aortic root diameter. Further studies showed that regular endurance training leads to an increase in HRV (6,7,8). However, fatigue and exhaustion also influence HRV and lead to its reduction (9). This explains the frequent use of HRV as a non-invasive parameter that helps determine the current training status and the current regeneration phase (10). This specific examination is necessary to achieve high athletic performance and assess and control the training load and the autonomic effects of physical effort on the athletes (11,12).

Nevertheless, the interpretation of HR and HRV in the context of endurance sports is still a controversial topic. Pichot et al. demonstrated an increase in HRV indices after one week of over-training in non-athletes (13), another study of two elite triathletes by Plews et al. (14) reported even a decrease both in HR and HRV following exertion to full physical capacity. The last finding is thought to be due to maximum vagal activity, with the results of a limited modulation capacity of the HRV parameters (15) due to already saturated acetylcholine receptors. Also, Schmitt et al. showed with the French national skiing team, consisting of 57 elite Nordic-skiers who were surveyed over four years, that in periods of physical fatigue, a decrease in the HRV parameters is recorded (9).

Until now, there were only a few studies that investigated the impact, particularly in doing an ultra-marathon. Calleja-Romero et al. (16) showed that HRV monitoring could help assess the relationship between autonomic nervous system activity and performance in a

75km mountain ultra-marathon. Fazackerley et al. (17) determined an increase in HR, accompanied by a decrease in HRV parameters one day after completing a 64km run.

Therefore, we hypothesize that, after completing a UM of about 160.934km, which are 100 miles, the sympathetic proportion of the autonomic nervous system increases and HRV decreases similarly. Furthermore, a return of the HR and HRV to the baseline might be suspected after a one-week recovery based on the study by Fazackerley.

Consequently, this study aimed to evaluate the impact of a 100-mile UM on the HR and HRV as parameters of the autonomic effects of physical exertion.

METHODS:

Subjects and Measurement:

Several athletes registered for the 100-mile ultra-marathon "Berliner Mauerweglauf". All participants of the "Berliner Mauerweglauf" were contacted with the support of the organiser. The aim was to include several participants from Berlin and the surrounding areas, who could travel to Berlin on the U1 and U3. The volunteer participants were recruited and examined (age, height, weight) by Charité University of Berlin staff. To participate in our study, the requirements were participation in the ultra-marathon, written informed consent, and an age of over 18 years.

Participants with relevant cardiovascular diseases that limit their fitness for sports or participation in the ultra-marathon and participants with diabetes mellitus were excluded. It is also worth mentioning that none of the participants took any permanent medication. Overall, 28 athletes (25 males and three females) of different age groups with a mean age of 49 years (from 26 to 67) and a mean BMI of 23.97 (from 20.07 to 30.04) were included in the study. All of them received 24-hour Holter ECG seven days before the start of the run (U1), immediately after the run (U2) and after seven days of recovery (U3).

The "Berliner Mauerweglauf" is an ultra-marathon with a distance of 100 miles, held annually in August since 2011 and was founded and organized by the "Laufgruppe Mauerweg Berlin e.V.". It is a mainly flat, mostly asphalted route, which runs partly through urban areas and

forests. Due to its length and the time limit of 30 hours, the route is not closed to public transport.

The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki (18). The study protocol has been approved by the ethics committee Charité- Universitätsmedizin (EA2/133/17) and athletes were included after medical assessment by an experienced sports physician, and informed consent was obtained from every participant.

Holter ECGs were analysed using the "Custo Diagnostik v 4.6" (custo med GmbH, Ottobrun, Germany) software. The resting heart rate (beats per minute, bpm), the HRV values with SDNN (the standard deviation of all normal RR intervals), PNN50 (the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart), RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) and the Vegetative Quotient (VQ, as Measure of the relationship of slower, sympathetic variability to fast, vagally induced variability) were analysed.

It has to be mentioned that the data sets of the U1 are missing for one finisher. In U2 there are five incomplete data sets, and in U3 there are three incomplete data sets. All missing data were due to technical issues with the recording of the Holter ECG.

Statistics:

Data analysis was performed using SPSS statistics V.25 software. Mann-Whitney test was used for continuous variables. Chi-square testing or Fisher's exact testing was used for dichotomous variables as appropriate. To characterize the influence between continuous variables, a bivariate correlation was used and Spearman's correlation coefficient (r_s) is reported. For this study, α was set at 0.05; thus, P-values < 0.05 (two-sided) were required for statistical significance.

Using multiple linear regression, the influence of age, BMI, HR in U1 and the vegetative parameters on the achieved running time, and the influence of these parameters on the recovery value, which the SDNN in U3 characterizes, was calculated. The following model was used for this:

$$\text{Running time} = \alpha_1 * \text{age} + \alpha_2 * \text{BMI} + \alpha_3 * \text{HR U1}$$

Due to the high collinearity, three models were used:

$$\text{SDNN U3} = \chi_1 * \text{age} + \chi_2 * \text{BMI} + \chi_3 * \text{running time} + \chi_4 * \text{HR U1} + \chi_5 * \text{SDNN U1}$$

$$\text{SDNN U3} = \chi_1 * \text{age} + \chi_2 * \text{BMI} + \chi_3 * \text{running time} + \chi_4 * \text{HR U1} + \chi_5 * \text{RMSSD U1}$$

$$\text{SDNN U3} = \chi_1 * \text{age} + \chi_2 * \text{BMI} + \chi_3 * \text{running time} + \chi_4 * \text{HR U1} + \chi_5 * \text{pNN50 U1}$$

The variance inflation factor (VIF) was used to specify the level of correlation between the parameters. Also, to determine the differences in the mean values between the results of U1 and U3,

the effect size “r” was calculated with the model: $r = V \times \frac{t^2}{t^2 + df}$. A small effect size was defined as $r < 0.1$, a medium effect as $r < 0.3$ and a strong effect as $r < 0.5$ (19).

RESULTS:

Participant's characteristics:

Participant's characteristics are shown in Table 1.

	N	Minimum	Maximum	Average	Median	Standard deviation
Age (in years)	28	26	67	49.14	49.0	9.93
BMI (in kg/m²)	28	20.07	30.04	23.97	23.48	2.12
Run- time (in h:min:sec)	23	15:25:14	28:57:45	23:09:37	23:30:12	03:57:03
HR in U1	28	50 bpm	109 bpm	72.07bpm	71bpm	11.76 bpm
HR in U2	24	62 bpm	127 bpm	85.75 bpm	80 bpm	15.95 bpm
HR in U3	27	55 bpm	96 bpm	69.48 bpm	69 bpm	8.47 bpm
SDNN U1	26	35.88 ms	208.74 ms	74.81 ms	60.495 ms	38.38 ms
SDNN U2	21	23.89 ms	416.40 ms	81.49 ms	45.35 ms	96.68 ms
SDNN U3	25	34.88 ms	147.8 ms	66.88 ms	59.79 ms	23.64 ms
RMSSD U1	27	26.8 ms	353.7 ms	73.17 ms	40.9 ms	76.65 ms
RMSSD U2	22	24.8 ms	423.5 ms	126.73 ms	96.05 ms	107.93 ms
RMSSD U3	26	25.1 ms	177.4 ms	54.88 ms	45.9 ms	31.97 ms
pNN50 U1	27	1.9 %	49.7 %	14.80 %	7.1%	14.30 %
pNN50 U2	22	0.7 %	55.6 %	17.53 %	11.7 %	17.71 %
pNN50 U3	26	2.6 %	25.9 %	10.81 %	9.4%	7.26 %
VQ U1	26	0.23	1.78	0.86	0.855	0.41
VQ U2	21	-1.65	1.78	0.65	0.66	0.81
VQ U3	25	0.38	1.38	0.87	0.85	0.34

Table 1 - participant's characteristics

N- Number of participants with complete data sets, BMI- body mass index, kg/ m²- kilogram per square metre, h:min:sec- hours: minutes: seconds, HR- heart rate, bpm- beats per minute, SDNN- the standard deviation of all normal RR intervals, ms- milliseconds, RMSSD- Root Mean Square of Successive Differences, PNN50- the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart, VQ- Vegetative Quotient, U1-Investigation seven days before the run, U2- Investigation immediately after the run, U3- Investigation seven days after the run

The entire 100- mile run was completed by 23 of these athletes with an average runtime of 23:09:37hours. The fastest runner completed the run within 15:25:14 hours. The last one reached the finish after 28:57:45 hours.

The remaining five athletes gave up and did not finish the UM (non-finisher).

Investigation results:

Influences on finishing time:

No significant correlation could be found between the age ($r_s = .388$, $p = .067$), the body mass index ($r_s = .309$, $p = .151$) or baseline resting heart rate ($r_s = .258$, $p = .234$) and the time needed to complete the marathon. Since the HRV parameters show a high collinearity among each other (VIF: RMSSD= 9.09, pNN50= 9.02), the influence of all three HRV values of U1 on the running time was calculated individually and only the SDNN value was included in the overall calculation, which is shown in table 2. No correlation between the parameters of the autonomic nervous system and the achieved running time could be determined via the Spearman correlation coefficient (RMSSD $r_s = -.147$, $p = .514$, pNN50 $r_s = -.102$, $p = .650$).

Correlation between running time and heart rate, and parameters of the heart rate variability

		Running time	Age	BMI	HR - U1	SDNN U1
Running time	correlation coefficient	1.000	.388	.309	.258	-.044
	Sig. (2- sided)	.	.067	.151	.234	.846
Age	correlation coefficient	.388	1.000	-.211	.05	-.409
	Sig. (2- sided)	.067	.	.281	.801	.038
BMI	correlation coefficient	.309	-.211	1.000	.421	.041
	Sig. (2- sided)	.151	.281	.	.026	.841
HR U1	correlation coefficient	.258	.05	.421	1.000	-.430
	Sig. (2- sided)	.234	.801	.026	.	.029
SDNN U1	correlation coefficient	-.44	-.409	.041	-.430	1.000
	Sig. (2- sided)	.846	.038	.841	.029	.

Table 2 - Spearman's rank-order correlation between running time and heart rate, and parameters of the heart rate variability

h- hours, HR- heart rate, U1-Investigation seven days before the run, SDNN- the standard deviation of all normal RR intervals, ms- milliseconds, RMSSD- Root Mean Square of Successive Differences, PNN50- the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart, VQ- Vegetative Quotient, Sig.- significance level

Comparison of finishers to non-finishers:

A comparison of the finishers (F) to the non-finishers (NF) showed no significant differences in age

(F= 50.82 years, NF 42.80 years, $p = .115$) and BMI (F 23.87 kg/m², NF 24.39 kg/ m², $p = .571$).

Nevertheless, comparing the vegetative diagnostics in U1, higher SDNN averages are seen for non-finishers (F 70.19, NF 100.22) at lower RMSSD averages (F 75.96, NF 60.90). In the U3, higher SDNN averages (F 64.40, NF 76.80) are also evident for non-finishers, but also higher RMSSD averages (F 49.43, NF 77.76) (Table 3).

Comparison between Finisher and Non- Finisher in U3

		N	average	standard deviation	standard deviation of the average	Sig. (2-sided)
HR – U3	Finisher	22	70.09	8.922	1.90	
	Non- Finisher	5	66.8	6.14	2.75	.352
SDNN U3	Finisher	20	64.40	23.86	5.34	
	Non- Finisher	5	76.8	22.23	9.94	.311
RMSSD U3	Finisher	21	49.43	20.21	4.41	
	Non- Finisher	5	77.76	59.46	26.59	.350
PNN50 U3	Finisher	21	9.71	6.28	1.37	
	Non- Finisher	5	15.38	10.01	4.48	.283

Table 3 Comparison between Finisher and Non- Finisher in U3

N- Number of participants with complete data sets, Sig.- significance level, HR- heart rate, U3- Investigation 7 days after the run, SDNN- the standard deviation of all normal RR intervals, ms- milliseconds, RMSSD- Root Mean Square of Successive Differences, PNN50-the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart, VQ- Vegetative Quotient

Parameters of autonomic regulation:

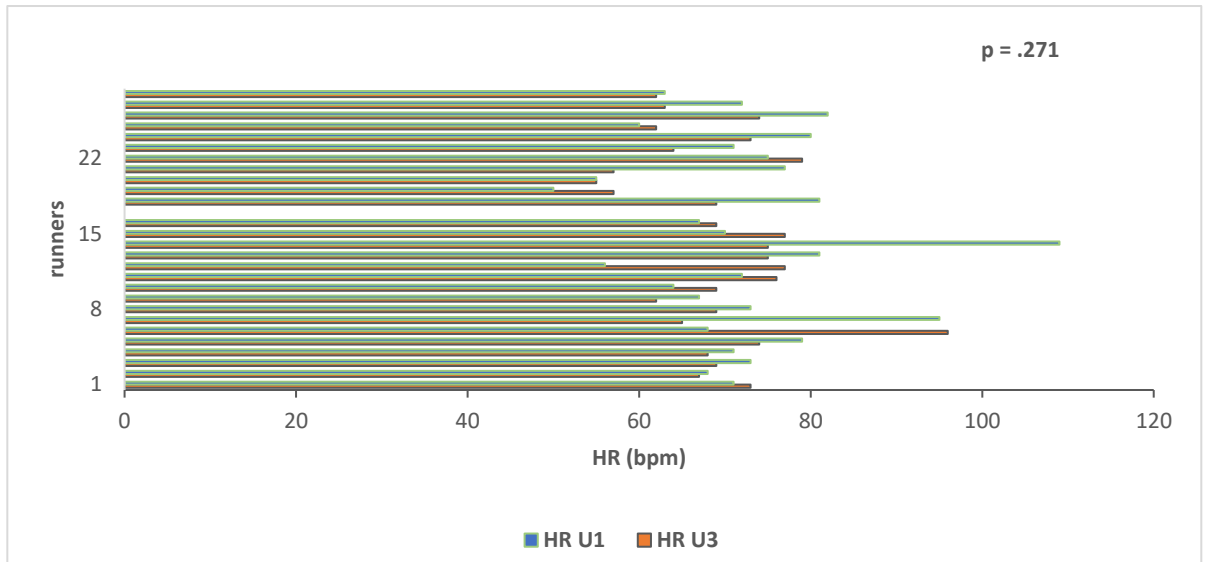
It could be seen that the higher the measured HR of the athletes (especially in U2), the lower the SDNN value. But the difference between the values of HR in U1 and U2 did not affect the magnitude of the change in the SDNN value (U1: $p=.235$; U2: $p=.363$).

When comparing the HR, as well as the HRV of the double runners of both years, revealed no relevant differences in all three examinations, the run times were also nearly identical

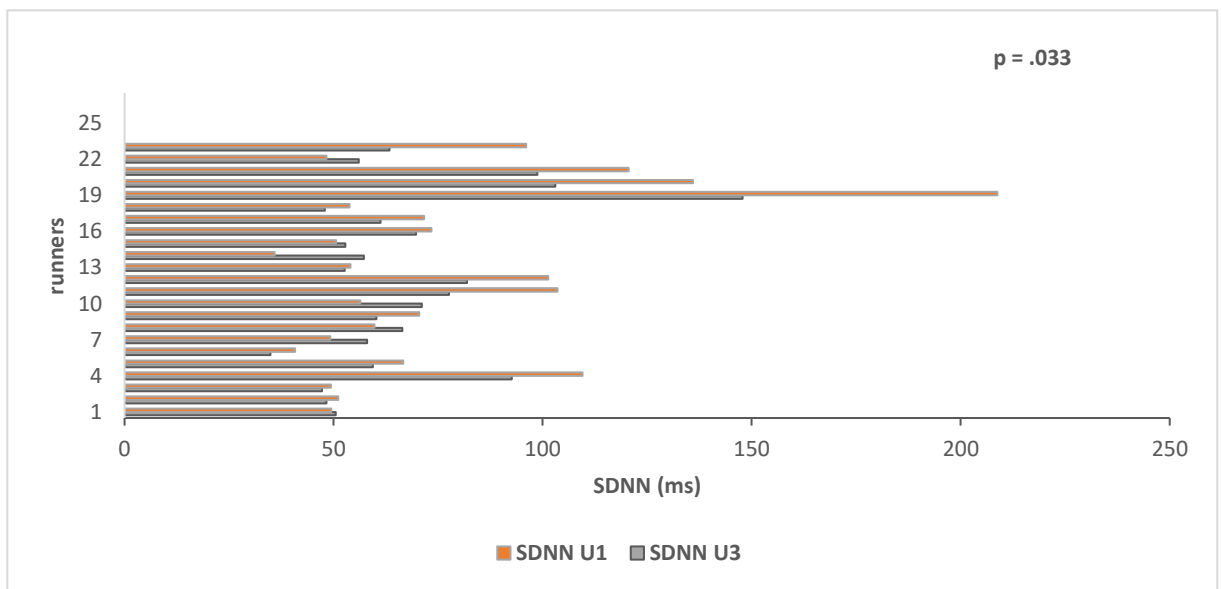
(HR $p= .126$, SDNN $p= .763$, RMSSD= $.791$, PNN50= $.5$).

Parameters of post-exertional recovery:

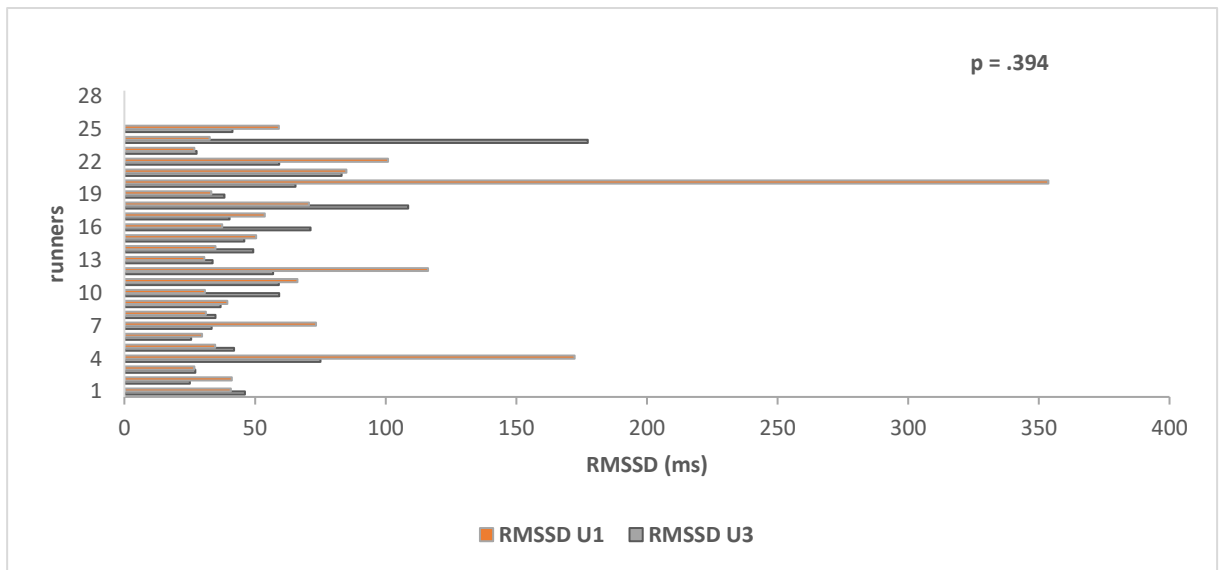
Comparing the values seven days before the ultra- marathon (U1) with the values seven days after (U3), no significant difference between the results of the HR could be determined (HR $p= .271$, $r= .216$). However, based on HRV (SDNN, RMSSD, and PNN50), it is noticeable that the average values after seven days of recovery are still considerably below the baseline values (Graph 1-4).



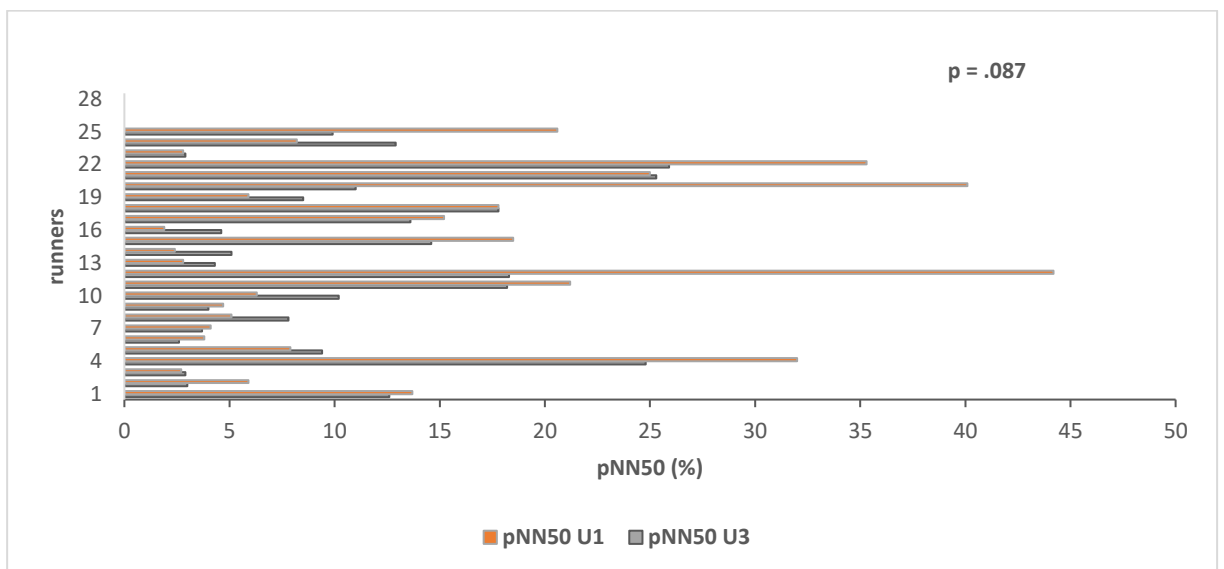
Graph 1 Mean Value of the HR in U1 and U3



Graph 2 Mean Value of the SDNN in U1 and U3



Graph 3 Mean Value of the RMSSD in U1 and U3



Graph 4 Mean Value of the PNN50 in U1 and U3

Noticeably SDNN, the differences were not significant, except for the values of the SDNN (SDNN= .033, RMSSD= .394, PNN50= .087). Comparing the mean values between the HRV values from the U1 and the U3, only a medium effect size is shown for the and pNN50 (SDNN $r=.437$, RMSSD $r=.175$, pNN50 $r=.325$).

Due to a high correlation between the vegetative parameters and the recovery value, which the SDNN in U3 characterizes (VIF: SDNN U1= 23.86, RMSSD U1= 35.77, pNN50 U1= 8.37), these were removed from the regression model and calculated individually in models shown in the methods section, which have been adjusted for age, BMI, running time and HR U1. Table 4 shows the values from the model with the greatest degree of determination

(SDNN U1: $R^2 = .903$, $F(5,13) = 34.434$). The regression model shows that neither age ($p=.846$) nor BMI ($p=.488$), nor HR ($p=.415$) nor the achieved running time ($p=.889$) influence the recovery value, but the vegetative parameters' initial values as part of the regression calculation significantly influenced the recovery value (Table 4).

Dependence on age, BMI, running time and HR for recovery values

	Regression coefficient	standard error	Beta	T- value	Sig.
Constant	-4.306	21.842		-.197	.847
Age	.042	.211	.017	.198	.846
BMI	.688	.964	.068	.714	.488
running time	.000	.000	-.014	-.143	.889
HR	.128	.152	.071	.842	.415
SDNN U1	.612	.050	.990	12.365	.000
RMSSD U1	.302	.028	.969	10.872	.000
pNN50 U1	1.800	.344	.968	5.228	.000

Table 4 multiple linear regression - dependent variable SDNN U3

Sig.- significance level, BMI- body mass index, HR- heart rate, U1-Investigation seven days before the run, SDNN- the standard deviation of all normal RR intervals, RMSSD- Root Mean Square of Successive Differences, PNN50- the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart

DISCUSSION:

Our study aimed to evaluate the influence of running an ultra- marathon over a distance of 100 miles on the HR and the HRV and the potential use of these parameters to evaluate the recovery status.

Consistent with published data (9, 13, 14, 15, 16,17), the present study found an increase in HR during the first hours after the UM (U2). This is commonly accepted to be due to a shift of the autonomic nervous system in favour of sympathetic activity (20, 21). This sympathetic dominance leads to a decline of the SDNN value, which describes the cooperation between the sympathetic and parasympathetic nerves (22, 23) and is consistent with our data. The athlete's fatigue and impaired performance are often associated with reduced vagal HRV, which is evident when comparing RMSSD values between U1 and U3 (Table 1) (10, 24).

The main finding of the current study is shown in the comparison of the parameters of the autonomic nervous system seven days before the run (U1) with the measurements seven days after the run (U3). While the baseline HR at U1 showed no significant differences to the measurements at U3, it can be seen that there is still no full return to baseline of the HRV at (U3), shown by lower average values for the SDNN, RMSSD and PNN50 (Graphs 1-4).

First of all, these results seem to indicate that even seven days after the 100 miles, the athletes have not

yet fully recovered from the effort in terms of vegetative parameters. However, an increase in the vegetative parameters is shown in the comparison between U2 and U3. Comparable to the values of U2 is the result of Velenzano et al. (2016), who examined an ultra- endurance swimmer over a distance of 78.1 km, whose HRV was still lower after 16 hours of recovery compared to his initial HRV (25). The study by Chambers et al. (2010) showed that the HR response to renewed steady-state exercises after a 90 km marathon takes almost a month to return to the same initial values (26). This is due to the damage to the tendon- muscular system, which leads to an increase in HR due to the impaired economy of locomotion. Also, Nicolas et al. (2011) were able to show that stress and recovery values after a 24-hour race (100km) take two weeks to return to baseline level (27). Our data imply that in terms of recovery after a 100- miles run HRV seems to be more accurate in predicting recovery than the absolute HR.

However, these findings stand in contrast to the findings of Fazackerley et al., whose runners

achieved a return of HRV to baseline within two days after 64km run. The extremely shorter duration might explain this difference to complete the marathon covered or superior physical fitness of the athlete's reported in the Fazackerley study.

Although the HR and HRV seem to be useful to evaluate recovery after such an extreme exertion, none of the physiological parameters, neither the baseline HR nor the baseline HRV seem to predict the finishing time.

When analysing the data to factors influencing the finishing times, the presented data showed that only the runners' age had an effect.

The small number of participants in this study allows for speculation. The low pre-race RMSSD mean of non-finishers, which is also referred to as the body's recovery rate (28, 29) might be interpreted as a better ability of the finishers to regenerate in advance. The fact that RMSSD in U3 was higher in the non-finishers than in the finishers is probably justified by the considerably lower running distance covered by the non-finishers (Table 3).

The presented data imply that none of the parameters predicting post-exertional recovery can be used to predict finishing times or the ability to finish an ultra-marathon as such. There are a number of factors that influence the finishing of an ultra-marathon. These include physiological factors, such as the heart rate and heart rate variability described in this paper, but also tendon- and neuromuscular factors that are part of the physiology. Other factors, such as the influence of environmental and psychological factors, can also play a decisive role in completing an ultra-marathon.

Study Limitations:

This study's limitations include the low number of subjects, which could limit the ability to detect statistical significance and the lack of further post-run control to establish an exact time to return to baseline.

A prospective study with more patients, multiple follow-ups, and the capture of multiple predictors such as mental health, exercise status, or weather conditions could help quantify the differences between finishers and non-finishers and the impact of other factors on the run time.

There are no potential sources of conflict of interest in our study.

CONCLUSIONS:

The presented results imply an increase in sympathetic activity reflected by an increase in HR and decreased HRV during the first 24h post-race, in athletes after a 100-mile run. Furthermore, data suggest possible suitability of the HRV to evaluate the state of recovery after a 100-mile run. Still, they cannot quantify recovery status as the damage to the tendomuscular system characterises this, nor are they intended to predict target times or the probability of completing an ultra- marathon completely.

ACKNOWLEDGMENTS:

The authors would like to thank the athletes for their participation and for giving their consent. We would also like to express our gratitude to the Institute for Applied Training Science in Leipzig, Germany. And we acknowledge support from Leipzig University for Open Access Publishing.

FUNDING:

We acknowledge support by the Open Access Publication Fund of the University of Leipzig. Neither the Open Access Publication Fund of the University of Leipzig nor any of its employees were involved in the study's design, the collection, analysis, and interpretation of data, and in writing the manuscript.

DECLARATIONS:

Ethics approval and consent to participate:

The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki (7). The study protocol has been approved by the ethic committee Charité-Universitätsmedizin (EA2/133/17), and athletes were included after medical assessment by an experienced sports physician. Informed consent was obtained from every participant.

Consent for Publication: Not applicable

Patient and Public Involvement:

Patients and the public were not involved in the design, conduct, or reporting, or dissemination plans of our research.

Availability of data and material:

The data collected and analysed in the present study are not publicly available due to ethical restrictions but are available from the corresponding author upon request.

Data sharing statement:

The data that support the findings of this study are available in the Institute for Applied Training Science, Department of Sports Medicine. Restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for this study. Data are available from the author.

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions:

SS, CP and JW designed the research question. PSH and TT conducted the testings and data collections. SS and CP analysed the data. SS and CP wrote the main parts of the manuscript. All the authors contributed to the critical review of draft manuscripts and approved the final manuscript.

ABBREVIATIONS:

UM: ultra- marathon

HR: heart rate

HRV: heart rate variability

BMI: body mass index

ECG: Electrocardiography

U1: Investigation seven days before the run

U2: Investigation immediately after the run

U3: Investigation seven days after the run

bpm: beats per minute

SDNN: the standard deviation of all normal RR intervals

PNN50: the percentage of pairs of RR intervals that are more than 50ms apart
RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences

VQ: Vegetative Quotient

r_s : Spearman's Rank correlation coefficient

r : Effect size

VIF: variance inflation factor

R^2 : Coefficient of determination

Ft: F- Test

F: Finisher

NF: Non- Finisher

NT- pro- BNP: N terminale pro brain natriuretic peptide

e.V.: eingetragener Verein/ incorporated association

REFERENCES:

1. Vesterinen V, Nummela A, Heikura I, Laine T, Hynynen E, Botella J, Häkkinen K (2016). Individual Endurance Training Prescription with Heart Rate Variability. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2016; 48 (7): 1347-1354
2. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP (2007). Endurance Training guided individually by daily heart rate variability measurements. *European Journal of Applied Physiology* 2007; 101: 743-751
3. Nakamura FY, Flatt AA, Pereira LA, Ramirez- Campillo R, Loturco I, Esco MR (2015). Ultra- Short- Term Heart Rate Variability is Sensitive to Training Effects in Team Sports Players. *Journal of Sports Science and Medicine* 2015; 14: 602- 605
4. Scott JM, Esch BT, Shave R, Warburton DE, Gaze D, George K. Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Medicine and Science in Sports Exerc.* 2009; 41(1):26-34
5. Nagashima J, Musha H, Takada H, Murayama M. New Upper Limit of Physiologic Cardiac Hypertrophy in Japanese Participants in the 100- km Ultramarathon. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42 (9): 1617- 1623
6. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. The Effect of Age and Gender on Heart Rate Variability after Endurance Training. *Medicine and Science in Sports Exerc.* 2003; 35(8): 1333-1340
7. Tulppo MP, Hautala AJ, Mäkikallio TH, Laukkanen RT, Nissilä S, Hughson RL, Huikuri HV. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *European Journal of Applied Physiology* 2003; 95:364-372
8. Al-Ani M, Munir SM, White M, Townend J, Coote JH. Changes in R-R variability before and after endurance training measured by power spectral analysis and by the effect of isometric muscle contraction. *European Journal of Applied Physiology* 1996; 74: 397–403

9. Schmitt L, Regnard J, Desmarests M, Mauny F, Mourot L, et al. (2013) Fatigue Shifts and Scatters Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes. PLoS ONE 2013 8(8): e71588. doi:10.1371/journal.pone.0071588
10. Pichot V, Roche F, Gaspoz J M, Enjolras F, Antoniadis A, Minini P, et al. (2000). Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000 (32): 1729–1736
11. Hottenrott K, Hoos O, Esperer H D, et al.(2006) Heart rate variability and sports, *Herz* 2006;31:544–552 DOI 10.1007/ s00059-006-2855-1 © Urban & Vogel 2006
12. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, et al.(2013) Training Adaptation and Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes: Opening the Door to Effective Monitoring. *Sports Med* (2013) 43: 773-781.
13. Pichot V, Busso T, Roche F, Garet M, Costes F, et al. (2002) Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc.*, Vol. 34: 1660–1666
14. Plews DJ, Laursen PB, Kilding AE, Buchheit M, Heart rate variability in elite triathletes, is variation in variability the key to effective training? A case comparison. *European journal of applied physiology* 2012; 112 (11): 3729-41
15. Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, Kadish AH, Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am J Physiol* 1994; 266 (5 Pt 2):H2152– 7
16. Calleja- Romero A, Lopez- Laval I, Sitko S, Hernando D, Vicente- Rodriguez G, Bailón R, Garatachea N, Effect of a 75-km mountain ultra-marathon on heart rate variability in amateur runner. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2020; 60(10): 1401-7

17. Fazackerley LA, Fell JW, Kilic CM, The effect of an ultra-endurance running race on heart rate variability. *European Journal of Applied Physiology* 2019; 119 (9): 2001-2009
18. Rickham PP, Human experimentation Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964; 2: 177
19. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, pp. 79-80
20. Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupu JL, Privat C, León- Velarde F, Richalet JP. Autonomic Adaptations in Andean Trained Participants to a 4220-m Altitude Marathon. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005, Vol. 37, No.12, pp. 2148–2153
21. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci* 2001 Jul 20;90 (1-2): 66–75
22. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AR. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59 (4): 256-262.
23. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994;71 (1): 1–2.
24. Iellamo F, Legramante J M, Pigozzi F, Spataro A, Norbiato G, Lucini D, et al. (2002). Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world-class athletes. *Circulation* (105): 2719–2724
25. Valenzano A, Moscatelli F, Triggiani AI, et al. Heart-Rate Changes After an Ultraendurance Swim from Italy to Albania: A Case Report. *Int J Sports Physiol Perform.* 2016; 11(3):407-409

26. Chambers C, Noakes TD, Lambert EV, Lambert MI. Time course of recovery of vertical jump height and heart rate versus running speed after a 90 km foot race. *Journal of Sports Sciences* 1998, 16 (7): 645- 651
27. Nicolas M, Banizette M, Millet GY. Stress and Recovery states after a 24 h ultra-marathon race: A one- month follow- up study. *Psychology of Sport and Exercise* 2011; 12: 368-374
28. Sammito S, Böckelmann I, Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application. *Herz* 2015; 40: 76–84. DOI 10.1007/s00059-014-4145-7
29. Buchheit M, Simone C, Piquard F, Ehrhart J, Brandenberger G. Effects of increased training load on vagal-relates indexes of heart rate variability: a novel sleep approach. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 2004; 287: 2813- 2818

Tables and graphs:

Table 1 Patient characteristics

Table 2 Correlation between HR, SDNN RMSSD, PNN50, Veg. Ratio (U1) and running time

Table 3 Comparison between Finisher and Non- Finisher in U3

Table 4 multiple linear regression - dependent variable SDNN U3

Graph 1 Mean Value of the HR in U1 and U3

Graph 2 Mean Value of the SDNN in U1 and U3

Graph 3 Mean Value of the RMSSD in U1 and U3

Graph 4 Mean Value of the PNN50 in U1 and U3

3. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Der Einfluss eines 100 Meilen Ultramarathonlaufes auf die Herzfrequenz und Herzratenvariabilität

eingereicht von Simone Schrieber, geb. Daher

angefertigt an der Universität Leipzig und dem Institut für Angewandte Trainingswissenschaften Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. habil. Christian Paech

Co- Betreuer: Dr.med. Jan Wüstenfeld

Monat und Jahr (der Einreichung): Januar 2022

In der hier aufgezeigten Arbeit wurde erstmalig der Einfluss eines Ultramarathons mit einer Strecke von 160,934 km (100 Meilen) auf die Herzfrequenz und die Herzratenvariabilität untersucht. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine weiteren Studien, die sich mit dem Einfluss einer so großen Laufdistanz beschäftigt haben. Lediglich Nagashima et al. (5 Publikationsmanuskript) untersuchte den Einfluss eines 100km Laufes auf die strukturellen Eigenschaften des Herzens, Calleja- Romero et al. (16 Publikationsmanuskript) den eines 75km langen Berg- Ultramarathons und Fazackerley et al. (17 Publikationsmanuskript) zeigte den Einfluss eines 64km Laufes auf die Herzratenvariabilität.

Das Ziel unserer Untersuchung war den Einfluss eines Ultramarathon mit einer Strecke von 100 Meilen auf die Herzfrequenz und auf die Herzratenvariabilität zu beurteilen und den potenziellen Gebrauch dieser Parameter zur Beurteilung der vollständigen Erholung nach dieser extremen körperlichen Belastung zu bewerten.

Hierzu wurden freiwillige 28 Athleten (25 Männer und drei Frauen) des „Berliner Mauerweglaufs“ rekrutiert. Dieser Lauf ist ein 100- Meilen- Ultramarathon, dies entspricht 160,934 km, der jährlich im August stattfindet und durch eine größtenteils asphaltierte Strecke durch das Berliner Stadtgebiet und durch Wälder verläuft.

Alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen an unserer Studie waren über 18 Jahre alt, hatten weder relevante kardiovaskuläre Erkrankungen, noch Diabetes mellitus, noch erfolgte die Einnahme einer Dauermedikation. Es erfolgte vor dem Lauf eine allgemeinärztliche Untersuchung, bei der Alter, Größe und Gewicht bestimmt worden sind. Die Athleten hatten ein Durchschnittsalter von 49 Jahren (von 26 bis 67) und einen mittleren BMI von 23,97 (von 20,07- 30,04). 23 der untersuchten Athleten absolvierten den Marathon in einer durchschnittlichen Laufzeit 23:09:37 Stunden. Der schnellste Teilnehmer erreichte eine Zeit von 15:25:14 Stunden, der Letzte eine Zeit von 28:57:45 Stunden (Table 1). Fünf der untersuchten Athleten haben es nicht geschafft den Lauf zu beenden und brachen diesen vorzeitig ab.

Alle Teilnehmer erhielten sieben Tage vor dem Lauf ein 24- Stunden- Langzeit- EKG (U1), unmittelbar nach dem Lauf (U2) und nach sieben tägiger Erholung (U3). Dessen Auswertung erfolgte mittels der Software „Custo Diagnostik v 4.6“ (custo med GmbH, Ottobrun, Deutschland). Es wurden neben der Ruheherzfrequenz die HRV-Werte mit SDNN (die Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle), PNN50 (der Prozentsatz der Paare von RR-Intervallen, die mehr als 50 ms auseinander liegen), RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) und der Vegetative Quotient (VQ, als Maß für das Verhältnis von langsamer, sympathischer Variabilität zu schneller, vagal induzierter Variabilität) analysiert. Die erhobenen Daten wurden mit der Software SPSS Statistic V.25 ausgewertet. Um den Einfluss zwischen kontinuierlichen Variablen zu charakterisieren, wurde eine bivariate Korrelation und der Spearman-Korrelationskoeffizient (r_s) angewandt. Für diese Studie wurde α auf 0,05 gesetzt und somit waren P-Werte $< 0,05$ (zweiseitig) für eine statistische Signifikanz erforderlich.

Mittels multipler linearer Regression wurde der Einfluss von Alter, BMI, HF in U1 und der vegetativen Parameter auf die erreichte Laufzeit sowie der Einfluss dieser Parameter auf den Erholungswert, den die SDNN in U3 kennzeichnet, berechnet.

Eines unserer ersten Ergebnisse zeigte sich bei der Untersuchung der physiologischen Parameter (Alter, BMI, Ruhe- HF und HRV) im Verhältnis zur erbrachten Laufzeit des Ultramarathons der einzelnen Athleten.

Es zeigte sich weder ein Zusammenhang zwischen dem Alter oder dem BMI und der erreichten Laufzeit, noch eine Verbindung zwischen der Ruhe- HF oder der HRV und der Laufzeit der einzelnen Athleten (Table 2).

Ein zweiter wichtiger Punkt unserer Untersuchung war der Vergleich zwischen den 23 Finishern (F), die den Ultramarathon komplett absolviert haben, und den fünf Nicht-Finishern (NF), welche den Lauf vorzeitig abgebrochen haben. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters (F 50.82, NF 42.80) und des BMIs (F 23.87, NF 24.39).

Jedoch zeigte sich bei den Untersuchungen der vegetativen Parametern eine Woche vor dem Ultramarathonlauf (U1), dass Nicht- Finisher höhere SDNN- Durchschnittswerte (F 70.19, NF 100.22) bei niedrigeren RMSSD- Werten (F 75.96, NF 60.90) aufwiesen. Bei den Untersuchungen eine Woche nach dem Ultramarathonlauf (U3) sind ebenfalls höhere SDNN- Werte (F 64,40, NF 76,80) für die Nicht- Finisher charakteristisch, aber auch höhere RMSSD- Werte (/F 49,43, NF 77,76) (Table 3).

In Übereinstimmung mit den bereits veröffentlichten Daten zeigte sich in den Messungen unmittelbar nach dem Ultramarathonlauf (U2) ein zu erwartender Anstieg der Herzfrequenz der Athleten. Dieser Sachverhalt wird durch die Verschiebung des autonomen Nervensystems hin zu einem erhöhten sympathischen Anteil begründet (26, 27). Diese sympathische Dominanz führt gleichzeitig zu einer Reduzierung der Werte der HRV, insbesondere des SDNN- Werts, welcher die Zusammenarbeit zwischen Sympathikus und Parasympathikus beschreibt (28, 29). Dieser SDNN- Abfall zeigt sich auch in unseren Messungen unmittelbar nach dem Ultramarathon. Jedoch hat der Unterschied zwischen der Werten der Herzfrequenz in U1 und U2 keinen Einfluss auf die Größe der Veränderung der SDNN- Werte (U1: $p=.235$; U2: $p=.363$).

Eines der entschiedensten Ergebnisse unserer Untersuchung zeigt sich im Vergleich der Parameter des autonomen Nervensystems der Untersuchung eine Woche vor den Lauf (U1) mit den Werten eine Woche nach dem Lauf (U3), welcher in unserer Studie als Erholungswert angesehen wird. In Table 4 ist verdeutlicht, dass weder das Alter ($p=.846$),

noch der BMI ($p=.488$), noch die Herzfrequenz ($p=.415$), oder die erreichte Laufzeit ($p=.889$) den Erholungswert beeinflussen. Während die Ruhe- HF in den Messungen der U3 bereits zu den Ausgangswerten der U1 zurückgekehrt ist und keine wesentlichen Unterschiede mehr aufweist, zeigt sich noch keine vollständige Rückkehr zu den Ausgangswerten bei den HRV-Indices (Graph 1-4). Dies deutet darauf hin, dass sich die Läufer noch nicht vollständig von der Extrembelastung des Ultramarathons erholt haben. In Chambers et al. (2010) Untersuchung zeigte sich, dass die Herzfrequenz nach einem 90km- Lauf fast einen Monat benötigt um zum Ausgangswert zurückzukehren (26 Publikationsmanuskript). Zu begründen ist dies mit der Schädigung des tendomuskulären Systems nach einem Lauf mit großen Entfernungen, die zu eine Schädigung der Ökonomie der Fortbewegung führt und somit auch zu einem Anstieg der Herzfrequenz.

Des Weiteren zeigt sich, dass die Verwendung der Herzratenvariabilität als Maß für die Regeneration nach einer Belastung aussagekräftiger und genauer erscheint als die Verwendung der absoluten Herzfrequenz.

Unsere Ergebnisse widersprechen denen von Fazackerley et al. (25), dessen Athleten eine Rückkehr der HRV- Parameter zu den Ausgangswerten innerhalb von zwei Tagen nach Absolvierung eines 64km- Laufs aufzeigten. Jedoch kann diese Diskrepanz durch die deutlich kürzere Distanz, die zurückgelegt werden musste, erklärt werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen eine Zunahme der Sympathikusaktivität, die sich in einem Anstieg der Herzfrequenz und einer Abnahme der HRV während der ersten 24 Stunden nach dem 100-Meilen-Lauf widerspiegelt. Zusätzlich deuten die Daten auf eine mögliche Eignung der HRV zur Bewertung des Erholungszustandes nach einem 100-Meilen-Lauf hin. Dennoch kann der Erholungszustand nicht allein durch die HRV- Parameter quantifiziert werden, da dieser möglicherweise primär durch die Schädigung des tendomuskulären Systems gekennzeichnet ist. Auch eine Vorhersage über Zielzeiten, oder die Berechnung von der Wahrscheinlichkeit, einen Ultramarathon vollständig zu absolvieren, lässt sich anhand dieser Indices nicht treffen. Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die das Absolvieren eine Ultramarathons beeinflussen. Physiologische Faktoren, wie zum Beispiel die Herzfrequenz und Die Herzratenvariabilität, aber auch das tendo- und neuromuskuläre System stellen einen grundsätzlichen Einflussfaktor dar. Aber auch die Umwelt- und psychischen Faktoren spielen eine entscheidende Rolle beim Absolvieren eines Ultramarathons.

4. Literaturverzeichnis:

1. Klausen K, Andersen LB, Pelle I (1981) Adaptive changes in work capacity, skeletal muscle capillarization and enzyme levels during training and detraining. *Acta Physiol Scand.* 1981 Sep; 113(1): 9-16.

2. Jensen L, Bangsbo J, Hellsten Y (2004) Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle. *The Journal of physiology* 2004, Vol. 557 (2): 571-582

3. Mathias D, Ausdauersport und die Kapillaren. *Fit von 1 bis Hundert* 2015: 64

4. Convertino VA (1991), Blood volume: its adaption to endurance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1991, 23 (12): 1338- 1348

5. Mazic S, Lazovic B, Djelic M, et. Al (2015) Respiratory parameters in elite athletes – does sport have an influence? *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2015, Vol. 21 (4): 192- 197

6. Lazovic- Popovic B, Zlatkovic- Svenda M, Durmic T, et. al (2016) Superior lung capacity in swimmers: Some questions, more answers! *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2016, Vol. 22 (3): 151-156

7. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. 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* 2002, Vol. 40 (10): 1856- 1863

8. Dickhuth HH, Hipp A, Niess A, Röcker K, Mayer F, Horstmann T (2001), Differential diagnosis of physiological cardiac hypertrophy in athletes, *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2001, Vol. 52 (6): 205- 210

9. Kindermann W. Das Sportherz- Standards der Sportmedizin. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2000, 9: 307-308

10. Urhausen A, Kindermann W (2013), Die Echokardiographie in der Sportmedizin. Sportmedizin 2013, Vol. 64: 357-361

11. Pellicia A, Maron BJ, Culasso F, Di-Paolo FM, Spataro A, Biffi A, Caselli G, Piovano P (2000), Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. Circulation 102 (2000): 278-284

12. Dickhuth HH, Lehmann M, Auch-Schwelk W, Meinertz T, Keul J (1987) Physical training, vegetative regulation and cardiac hypertrophy. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1987, Vol 10 (6): 71-78

13. Carter JB, Banister EW, Blaber AP (2003), The Effect of Age and Gender in Heart Rate Variability after Endurance Training; Medicine & Science in Sports & Exercise 2003, Vol. 35 (8): 1333- 1340

14. Mader A, Liesen H, Heck H, Philippi H, Rost R, Schürch P, Hollmann W. Zur Beurteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor. Sportarzt Sportmed 1976, 27: 80–88, 109–112

15. Zintl F. Ausdauertraining. Grundlagen, Methoden, Trainingssteuerung. BLV Sportwissen 1990: p 64

16. Löllgen H. Funktionsdiagnostik- Herzfrequenzvariabilität. Deutsche Ärzteblatt 1999, 96: 31-32

17. Aubert AE, Seps B, Beckers F (2003), Heart Rate Variability in Athlets, Sports Med 2003, Vol. 33 (12): 889-919

18. Henje Blom E, Olsson EM, Serlachius E, Ericson M, Ingvar M (2009), Heart rate variability is related to self-reported physical activity in a healthy adolescent population. *Eur J Appl Physiol* 2009; Vol. 106 (6): 877-83
19. Hottenrott K, Hoos O, Esperer H D, et al.(2006) Heart rate variability and sports, *Herz* 2006;31:544–552
20. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, et al.(2013) Training Adaptation and Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes: Opening the Door to Effective Monitoring. *Sports Med* (2013) 43: 773- 781.
21. Urhausen A, Kindermann W (2000) Aktuelle Marker für die Diagnostik von Überlastungszuständen in der Trainingspraxis. *DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN* (2000) 51: 226- 233
22. Pichot V, Roche F, Gaspoz JM, Enjolras F, Antoniadis A, Minini P, Costes F, Busso T, Lacour JR, Barthélémy JC (2000), Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000, Vol. 32 (10): 1729-1736
23. Schmitt L, Regnard J, Desmarests M, Mauny F, Mourot L, Fouillot P, Coulmy N, Millet G (2013) Fatigue Shifts and Scatters Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes. *PLOS One* 2013, Vol. 8 (8)
24. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP (2007), Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *European Journal of Applied Physiology* 2007, Vol. 101: 743- 751
25. Fazackerley LA, Fell JW, Kilic CM, The effect of an ultra- endurance running race on heart rate variability. *European Journal of Applied Physiology* 2019; 119 (9): 2001- 2009

26. Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupu JL, Privat C, León- Velarde F, Richalet JP. Autonomic Adaptations in Andean Trained Participants to a 4220-m Altitude Marathon. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005, Vol. 37, No. 12, pp. 2148–2153
27. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci* 2001 Jul 20; 90 (1-2): 66–75
28. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AR. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59 (4): 256-262.
29. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994;71 (1): 1–2.
30. Schmidt RF, *Physiologie des Menschen* 2013, p 515

5. Anlagen

Spezifizierung des eigenen wissenschaftlichen Beitrags

Simone Schrieber, PD Dr.med.habil. Christian Peach und Dr.med. Jan Wüstenfeld entwarfen die Forschungsfrage.

Dr.med. Paul Schmidt- Hellinger und Dr.med. Thomas Thouet führten die Tests und Datenerhebungen durch. Simone Schrieber und PD Dr.med. habil. Christian Peach analysierten die Daten. Simone Schrieber und PD Dr.med. habil. Christian Peach verfassten die wichtigsten Teile des Manuskripts. Alle Autoren trugen zur kritischen Durchsicht des Manuskriptentwurfs bei und genehmigten das endgültige Manuskript.

Simone Schrieber verfasste eigenständig diese Promotion.

Simone Schrieber

PD Dr.med.habil. Christian Peach

Dr.med. Jan Wüstenfeld

Dr.med. Thomas Thouet

Prof. Dr.med. Ingo Dähnert

Dr.med. Paul Schmidt- Hellinger

Prof. Dr.med. Bernd Wohlfarth

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst PD Dr.med.habil. Christian Peach, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Zusätzlich gilt Ihm besonders mein Dank für die stets positive Unterstützung und Motivation dranzubleiben.

Ich danke Herrn Dr.med Jan Wüstenfeld für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter. Ferner danke ich den Mitarbeitern des IAT Leipzigs für die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente, sowie die Bereitstellung der Räumlichkeiten zur Datenerhebung. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Peter Rüdric für die Einweisung in das Auswertungsprogramm und das Organisieren aller erforderlichen Daten bedanken.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Mann, ohne dessen mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser beschwerlichen Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Vor allem aber sein moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Wegen seiner persönlichen Bindung und Unterstützung gebührt ihm hier mein voller und besonders herauszustellender Dank. Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin, Josephin Reichert, für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung bei Übersetzung und Korrektur dieser Doktorarbeit. Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Helmut und Manuela Daher, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.