



Fakultät für Medizin

Maligne Arrhythmien und Plötzlicher Herztod beim  
Marathonlauf

Tobias Peres

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 08.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.06.2022 angenommen.





## INHALTSVERZEICHNIS

<b>A</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>B</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>C</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1-9</b>
<b>1.1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Sudden cardiac death: Grundlagen</b> .....	<b>1-3</b>
1.2.1	Definition.....	1
1.2.2	Sudden Cardiac Death beim Sport / Epidemiologie.....	2-3
1.2.3	Falldokumentation.....	3
<b>1.3</b>	<b>Sudden cardiac death: Ursachen</b> .....	<b>3-8</b>
1.3.1	Genetische Faktoren und strukturelle Herzerkrankungen.....	4
1.3.2	Die Bedeutung maligner Arrhythmien.....	4-5
1.3.3	Veränderte Biomarker.....	5-6
1.3.4	Veränderte Hämostase.....	6-7
1.3.5	Zentral-nervöse Mechanismen.....	7
1.3.6	Kardiales Remodeling.....	7-8
<b>1.4</b>	<b>EKG und Marathon</b> .....	<b>8-9</b>
1.4.1	EKG-Aufzeichnung während eines Marathonrennens.....	8
1.4.2	Veränderte kardiale Repolarisation.....	8-9
1.4.3	Notwendigkeit weiterer Studien.....	9
<b>2</b>	<b>HYPOTHESEN</b> .....	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>11-23</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>11-12</b>
3.1.1	Studienform.....	11
3.1.2	Studienziel.....	11
3.1.3	Studiendurchführung.....	11-12
<b>3.2</b>	<b>Kollektiv</b> .....	<b>12-13</b>
3.2.1	Studienpopulation.....	12
3.2.2	Gründe für Geschlechtsverteilung.....	12
3.2.3	Ein-/Ausschlusskriterien.....	12-13
<b>3.3</b>	<b>Zeitplan, Abläufe, Untersuchungen</b> .....	<b>13-15</b>
3.3.1	Zeitstrahl.....	13-14
3.3.2	Visiten.....	14-15
<b>3.4</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>15-22</b>
3.4.1	Individuelle Belastungsintensität.....	15
3.4.2	Body-Mass-Index.....	16
3.4.3	Körperfett.....	16
3.4.4	Cholesterin.....	16
3.4.5	Rauchen.....	16
3.4.6	EKG.....	16-20
3.4.6.1	Geräte, Apparaturen, Software.....	16-17
3.4.6.2	Qualitätssicherung.....	17
3.4.6.3	EKG-Parameter.....	17-20
3.4.7	Blutproben.....	21
3.4.8	Interleukin-6.....	21
3.4.9	Plasmaelektrolyte.....	21-22
3.4.10	„High-sensitive“ Troponin T.....	22

3.4.11 Speichelkortisol.....	22
<b>3.5 Statistische Methoden und Datenanalyse.....</b>	<b>22-23</b>
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>24-40</b>
<b>4.1 Basischarakteristika der Probanden.....</b>	<b>24-28</b>
4.1.1 Anthropometrie.....	24-25
4.1.2 Marathon.....	25-26
4.1.3 Trainingshistorie.....	26-27
4.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	27-28
<b>4.2 EKG: Material und Auswertung.....</b>	<b>28-29</b>
4.2.1 EKG-Analysen.....	28-29
4.2.2 Basis-Parameter im Ruhe-EKG.....	29-30
<b>4.3 EKG: Vergleich der Parameter vor, während und nach Marathon.....</b>	<b>30-36</b>
4.3.1 „Herzfrequenz“.....	30-31
4.3.2 „Supraventrikuläre Extrasystolen“.....	31-33
4.3.3 „Ventrikuläre Extrasystolen“.....	33-34
4.3.4 Zusammenfassung.....	34-36
<b>4.4 EKG: Pathologische Untersuchungsergebnisse.....</b>	<b>36-37</b>
<b>4.5 Elektrolyte, hochsensitiv-Troponin und Inflammationsstatus.....</b>	<b>37-38</b>
<b>4.6 Kortisol.....</b>	<b>38-40</b>
<b>4.7 Konklusion und Fazit.....</b>	<b>40</b>
<b>5 DISKUSSION.....</b>	<b>41-49</b>
5.1 Repräsentatives Kollektiv.....	41
5.2 Bedeutung ventrikulärer Arrhythmien.....	41-42
5.3 Bedeutung einer kardiovaskulären Grunderkrankung.....	42-43
5.4 Bedeutung supraventrikulärer Extrasystolen.....	43
5.5 Zusammenhang von Arrhythmien, autonomem Nervensystem und Kortisol.....	44
5.6 Zusammenhang von Arrhythmien und spezifischen Biomarkern sowie Elektrolyten.....	44-45
5.7 Zusammenhang von Arrhythmien und kardialer Repolarisation.....	45-46
5.8 Neue Aufnahmetechnik und Limitationen der Studie.....	46-48
5.9 Ausblick.....	48-49
<b>6 ÜBERSICHT DER HAUPTERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>50-51</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>52-58</b>
<b>8 PUBLIKATION.....</b>	<b>59-65</b>
8.1 Weitere Dissertationen im Rahmen der Hauptstudie „Enzy-MaGIC“.....	66
<b>9 DANKSAGUNG.....</b>	<b>67</b>
<b>10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>68</b>

## A ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AV-Block	Atrioventrikulärer Block
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BMI	Body-Maß-Index
CT	Computertomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Enzy-MaGIC	Akronym für Enzymes, Marathon Running, Inflammation, Coagulation
GCP	Good Clinical Practice
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
Hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
Hs-cTnT	Hochsensitives kardiales Troponin T
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IL-6	Interleukin 6
IQR	Interquartile Range
ISH	International Society of Hypertension
KF	Kammerflimmern
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
p	Signifikanzwert p
QT <sub>c</sub>	frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Bazett-Formel
R	Korrelationskoeffizient r
SCD	Sudden Cardiac Death
sec.	Sekunde
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
T <sub>pe</sub>	Zeitintervall zwischen Peak und Ende der T-Welle
V.	Vena
V1-V6	Visiten 1-6
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VT	Ventrikuläre Tachykardien
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization

## B ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Zeitplan der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013.....	14
Abb. 2: Anzahl von SVES und VES pro 100000 Schläge vor, während, 1-h post- Marathon und nach Marathon.....	36

## C TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013.....	12-13
Tab. 2: „Visitenplan (Teil 1)“ der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013.....	14
Tab. 2: „Visitenplan (Teil 2)“ der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013.....	15
Tab. 3: „Seattle Kriterien“ als Leitfaden für abklärungsbedürftige Rhythmusstörungen bei Sportlern.....	18-19
Tab. 4: Ermittelte Parameter des Ruhe-EKG.....	19-20
Tab. 5: Ermittelte Parameter des 24h-EKG und 72h-EKG: Untersuchte Rhythmusstörungen.....	20
Tab. 6: Anthropometrische Basischarakteristika der Probanden.....	25
Tab. 7: Basischarakteristika München Marathon 2013.....	26
Tab. 8: Negative Korrelation zwischen Belastungsintensität und Marathonhistorie.....	26
Tab. 9: Trainingshistorische Basischarakteristika der Probanden.....	27
Tab. 10: Positive Korrelation zwischen Trainingspensum und Marathonhistorie.....	27
Tab. 11: Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Probanden.....	27-28
Tab. 12: EKG-Analysen zum München Marathon 2013.....	28-29
Tab. 13: Wichtige im Ruhe-EKG erhobene Parameter (V1).....	29
Tab. 14: Untersuchtes EKG-Kriterium der „Herzfrequenz“.....	30-31
Tab. 15: Untersuchtes EKG-Kriterium der „SVES“.....	32
Tab. 16: Positive Korrelation zwischen dem Auftreten von SVES und Probandenalter.....	32
Tab. 17: Fehlende Signifikanz zwischen dem Auftreten von SVES und Zielzeit, Trainingspensum, BMI.....	32
Tab. 18: Negative Korrelation zwischen Anzahl der SVES und Belastungsintensität während Marathons.....	33
Tab. 19: Untersuchtes EKG-Kriterium der „VES“.....	34
Tab. 20: Fehlende Assoziation zwischen Anzahl der VES und Belastungsintensität während Marathons.....	34
Tab. 21: Wichtige EKG-Charakteristika vor, während und nach Marathon.....	35
Tab. 22: Gemessene Blut-Parameter Elektrolyte, IL-6, hs-cTnT und hs-CRP vor und nach Marathon.....	38
Tab. 23: Gemessene Kortisol-Spiegel im Blut vor und nach Marathon.....	39
Tab. 24: Negative Korrelation zwischen Höhe des Kortisol-Spiegels und Anzahl SVES.....	39
Tab. 25: Fehlender Zusammenhang zwischen Höhe des Kortisol-Spiegels und Anzahl VES.....	40

## 1 EINLEITUNG

Die im Rahmen des München Marathons 2013 durchgeführte Hauptstudie „Enzy-MaGIC“ beinhaltet die Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“.

Die Ergebnisse der Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ sind primär Inhalt dieser Dissertation.

### 1.1 Einführung

Der „Plötzliche Herztod“ ist die führende Todesursache eines Sportlers während körperlicher Belastung mit einer Inzidenz von 1 pro 53703 Athleten pro Jahr (Harmon et al., 2015). Intensive und lang andauernde Belastung erhöht per se das Risiko eines „Plötzlichen Herztodes“ um den Faktor 2,8 verglichen mit inaktiven Personen (Corrado et al., 2003).

Unstrittig hingegen ist, dass regelmäßige moderate körperliche Aktivität zur Primär- und Sekundärprävention chronischer Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen, beiträgt (Haskell et al., 2007; Smith et al., 2006) und mit einer Senkung der kardiovaskulären Mortalität einhergeht (Haskell et al., 2007). Nutzen und Vorteile dieser Form körperlicher Aktivität überwiegen gegenüber etwaigen Risiken bei weitem (Thompson et al., 2007).

Die Begriffe „Plötzlicher Herztod“ und „Sudden Cardiac Death“ („SCD“) werden nachfolgend synonym verwendet.

### 1.2 Sudden cardiac death: Grundlagen

#### 1.2.1 Definition

Sudden cardiac death ist definitionsgemäß ein unerwartetes Herz-Kreislauf-Versagen streng kardialer Genese (Myerburg et al., 1997). Als häufigste letale Manifestationsform einer Kardiopathie ereignet sich der SCD üblicherweise innerhalb von einer Stunde nach Beginn erster auftretender Symptome. Die körperliche Verfassung der betroffenen Person schien in der Regel zuvor grundlegend unauffällig (Zipes et al., 1998).

Dabei sterben Männer häufiger am SCD als Frauen (Faktor 2,3 bei Harmon et al., 2011). Die Mortalität für dieses Ereignis steigt mit zunehmendem Alter an (Zheng et al., 2001).

### 1.2.2 Sudden cardiac death beim Sport / Epidemiologie

Der SCD beim Sport manifestiert sich definitionsgemäss während oder bis zu einer Stunde nach sportlicher Betätigung (Kindermann, 2005).

Epidemiologische Daten speziell zum SCD beim Marathonlauf wurden mehrfach erhoben. Die Inzidenz des SCD liegt hier bei 0,75 – 0,8 pro 100000 Teilnehmer (Redelmeier, 2007; Mathews et al., 2012). Die Inzidenz für Herzstillstände beträgt 1,01 bis 1,75 pro 100000 Läufer (Kim et al., 2012; Webner et al., 2012). Dabei liegt das relative Risiko für männliche deutlich höher als für weibliche Teilnehmer (0,90 vs. 0,14 Todesfälle pro 100000) (Kim et al., 2012).

Diese Zahlen machen jedoch gleichzeitig deutlich, dass es sich bei der viel diskutierten Thematik des SCD letztlich um ein relativ seltenes Problem handelt. Veranschaulicht wird dies bei Redelmeier et al. 2007, die Marathon-bedingte SCD mit tödlichen Kraftfahrzeugunfällen verglichen und dabei aufzeigen konnten, dass sich während eines auf abgesperrter Straße stattfindenden Marathons weniger SCD ereigneten als sich tödliche Verkehrsunfälle mit Kraftfahrzeugen im gleichen Zeitraum bei regelhaftem Straßenverkehr ereignet hätten.

Das durchschnittliche Alter der Läufer mit erlittenem Herzstillstand beträgt  $42 \pm 13$  Jahre. Jüngere Läufer ( $39 \pm 9$  Jahre) haben hier signifikant schlechtere Überlebenschancen als Ältere ( $49 \pm 10$  Jahre) (Kim et al., 2012). In dieser Untersuchung von Kim et al. war eine Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) als zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankung ein starker Prädiktor für Nichtüberleben.

An anderer Stelle konnte vergleichbar gezeigt werden, dass insbesondere Männer mittleren Alters (42 - 53 Jahre) für den SCD gefährdet sind (Jouven et al., 2000). In dieser Untersuchung von Jouven et al. zeigten die gefährdeten Probanden häufiger belastungsabhängige ventrikuläre Extrasystolen. Mögliche Erklärungen für ein erhöhtes (belastungsinduziertes) Arrhythmierisiko sind unter 1.3.3 und 1.3.6 beschrieben.

Bemerkenswert ist, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit eines SCD abhängig von der bereits zurückgelegten Marathondistanz ist: überproportional häufig erfolgt der SCD gegen Rennende (Redelmeier, 2007; Kim et al., 2012).

In den letzten Jahren ist zu beobachten, dass entsprechend der vermehrten medialen Aufmerksamkeit die absoluten Fallzahlen sich im Zuge eines Marathonlaufes ereignender SCD zwar steigen. Die Inzidenz des SCD über den Zeitraum bleibt jedoch stabil, da die Anzahl der

Marathonteilnehmer zunimmt. Hier lässt sich folglich kein signifikanter Trend feststellen (Kim et al., 2012).

### 1.2.3 Falldokumentation

Um der Verunsicherung hinsichtlich der Unbedenklichkeit sportlicher Betätigung zu begegnen, wurde im Jahre 2012 das Register „SCD-Deutschland“ begründet (vgl. <http://sportmedizin-saarbruecken.de/de/forschung/sudden-cardiac-death-scd-register-deutschland>). Das Register soll helfen, im zeitlichen Kontext zu sportlicher Ausübung stehende plötzliche Todesfälle und deren Ursachen möglichst genau zu erfassen und somit langfristig eine Verbesserung bestehender Screening- und Präventionsmaßnahmen herbeiführen.

Das Register wird unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) vom Institut für Sport- und Präventivmedizin Saarbrücken geleitet und hatte das US-amerikanische Register der Minneapolis Heart Institute Foundation sowie auf europäischer Ebene das im Jahre 2011 initiierte Register der Schweiz zum Vorbild.

Vorläufige Daten des deutschen Registers ließen die häufigsten Fälle von SCD im Rahmen des Fußballspiels und Laufsports feststellen. Die meisten Fälle manifestierten sich prinzipiell zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Das Register führt fast nur männliche Betroffene auf, das Durchschnittsalter beträgt 48 Jahre (Bohm et al., 2021).

Das Schweizer Register erfasste zwischen 1999 und 2010 in der Deutschschweiz bei Personen zwischen 10 und 39 Jahren 52 Sport-assoziierte SCD. Bei Männern traten diese 9-fach häufiger auf als bei Frauen. Signifikant tiefer war hier die Inzidenz der Freizeitsport-assoziierten SCD mit 0,21 pro 100000 Athleten pro Jahr als die der Wettkampfsport-assoziierten Fälle mit 0,57 pro 100000 Athleten pro Jahr (Wilhelm et al., 2011).

## 1.3 Sudden cardiac death: Ursachen

Maligne Herzrhythmusstörungen sind die Ursache des SCD. Meist handelt es sich um ventrikuläre Tachykardien, seltener sind Bradyarrhythmien ursächlich (Zipes et al., 1998). Die Entstehung der malignen Herzrhythmusstörung ist begünstigt durch eine strukturelle Herzerkrankung (bspw. Koronare Herzerkrankung, Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und Dilatative Kardiomyopathie). Corrado et al. zeigten in diesem Kontext, dass

strukturelle Herzerkrankungen das Erleiden maligner Arrhythmien unter Belastung wahrscheinlicher machen (Corrado et al., 2006). Sport-induzierte Veränderungen wie bspw. Veränderungen der Elektrolyte (Hollifield et al., 1989), der Blutgerinnung (Sucker et al., 2010) oder ein kardiales Remodeling (La Gerche et al., 2012) können maligne Arrhythmien verursachen.

### 1.3.1 Genetische Faktoren und strukturelle Herzerkrankungen

Vielfach ist beschrieben, dass die Gründe eines SCD altersabhängig sind. So fanden sich bei betroffenen Sportlern unter 35 Jahren vor allem Myokarditis, Koronaranomalien, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und HOCM als prädisponierend (Maron et al., 2007). Gerade bei sehr jungen Patienten spielen auch so genannte kongenitale Ionenkanalerkrankungen eine bedeutende Rolle: Brugada- und Long-QT-Syndrom sind hier als potenziell Herztod-verursachend zu nennen (Meyer et al., 2012). Die Verlängerung der QT-Zeit kann potenziell lebensgefährliche Arrhythmien (Torsade-de-pointes-Tachykardien) bedingen.

Die individuelle genetische Ausstattung als etwaiger Risikofaktor wird unterstrichen durch die Feststellung, dass Patienten mit familiärer Vorbelastung hinsichtlich des SCD ein erhöhtes Risiko für selbigen haben (Kari et al., 2006).

Bei älteren Athleten über 35 Jahren gilt übereinstimmend vielmehr der Myokardinfarkt bzw. die KHK als ursächlich (Meyer et al., 2012; Eckart et al., 2011).

### 1.3.2 Die Bedeutung maligner Arrhythmien

Wie oben bereits angeführt, sind maligne Arrhythmien bei bestehender struktureller Herzerkrankung für das Ereignis des SCD verantwortlich (Thompson et al., 2007; Kim et al., 2012; Meyer et al., 2012; Maron et al., 2009). Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass während einer extremen sportlichen Belastungssituation eine verstärkte Suszeptibilität für Arrhythmien mit erhöhtem SCD-Risiko besteht (Thompson et al., 2007; Corrado et al., 2006).

Als dritter wesentlicher pathogenetischer Pfeiler des SCD sind unterschiedliche transiente Risikofaktoren bekannt. So kommen alterierte Inflammationsmarker (Interleukin 6, hochsensitives CRP, s. 1.3.3) sowie insbesondere erniedrigte Elektrolytkonzentrationen (Serumkalium, -magnesium, -natrium, s. 1.3.3) als vorübergehende Auslöser infrage. Veränderte Ischämie marker (hochsensitives kardiales Troponin T, s. 1.3.3) können die myokardiale Schädigung anzeigen. Weiterhin werden Pathologien der Hämodynamik im Sinne einer prothrombotischen Reaktion (s. 1.3.4) und der neuroendokrinen Aktivität (Katecholamine, Kortisol, s. 1.3.5) beschrieben.

Abschließend soll die fakultative Begünstigung kardialer Arrhythmien durch kardiales Remodeling (s. 1.3.6) aufgezeigt werden.

### 1.3.3 Veränderte Biomarker

Intensive und langandauernde körperliche Belastung bringt eine Konzentrationserhöhung kardialer Troponine mit sich, die eine kardiale Beanspruchung anzeigt (Scherr et al., 2011). Der Anstieg ist meist nur temporär, sodass nahe liegt, dass dies reversible Ursachen hat (u. a. membrane leakage, renale Dysfunktion) (Scherr et al., 2011). Jedoch sind irreversible Myokardschäden (z. B. Ischämien) ursächlich nicht ausgeschlossen (Hickman et al., 2010). Benito et al. (2011) konnten am Tiermodell zeigen, dass intensive körperliche Belastung eine Myokardschädigung mit (potentiell reversibler) myokardialer Fibrose (beider Vorhöfe und des rechten Ventrikels) induziert und hiermit (ventrikuläre) Arrhythmien begünstigt.

Ebenso ließen sich erhöhte Spiegel des Zytokins Interleukin 6 (IL-6, post-Marathon maximal 15,5-fach erhöht vgl. mit Wert vor Marathon) sowie des sensitiven aber unspezifischen Entzündungsmarkers hs-CRP (post-Marathon maximal 28-fach erhöht vgl. mit Wert vor Marathon) nachweisen (Scherr et al., 2011). Eine extreme sportliche Belastung bringt demnach einen akuten Inflammationsschub mit sich (Scherr et al., 2011). Der beanspruchte, sich kontrahierende Muskel liefert hierbei bei weitem den größten Anteil des im systemischen Kreislauf messbaren Zytokins IL-6 (Fischer, 2006), weshalb es in dieser Situation auch als „Myokin“ bezeichnet wird (Pedersen et al., 2008). Die Höhe des IL-6-Anstiegs ist dabei nicht nur von der Intensität, sondern vor allem von der Dauer der körperlichen Belastung abhängig. Die Verbindung zwischen aktivierter Muskelmasse und IL-6-Synthese könnte über eine beeinträchtigte Kalziumhomöostase, gestörte Glukoseverfügbarkeit oder entstandene Sauerstoffradikale bzw. reaktive Sauerstoffspezies hergestellt werden (Pedersen et al., 2008).

Im Zuge der PRIME-Studie wurde der Zusammenhang zwischen IL-6-Serumkonzentration und SCD-Risiko innerhalb einer männlichen Population überprüft. Für die Höhe der IL-6-Konzentration (gemessen in Ruhe nüchtern, unabhängig von körperlicher Belastung) konnte hier gezeigt werden, dass sie einen unabhängigen Prädiktor für den plötzlichen Tod asymptomatischer Europäer männlichen Geschlechts darstellt (Empana et al., 2010). So hatten Probanden, deren Baseline-IL-6-Werte im oberen Drittel der Gesamtverteilung rangierten, ein ca. 3-fach höheres Risiko für einen SCD über zehn Jahre als Probanden, deren Baseline-IL-6-Werte im unteren Drittel rangierten. Eine erhöhte IL-6-Konzentration respektive ein hiermit assoziierter Faktor scheint folglich Zeichen einer klinisch inapparenten Arteriosklerose zu sein und damit Arrhythmien zu begünstigen.

Pro-arrhythmogene Effekte von IL-6 und anderen Inflammationsmarkern wurden weiterhin bei Patienten mit Vorhof- und Kammerflimmern beschrieben (Chen et al., 2011; Patel et al., 2010; Streitner et al., 2009). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang außerdem die Beobachtung bei Scherr et al. (2012), dass Marathonteilnehmer mit auffällig verlängerter QTc-Zeit (jeweils 24 h nach dem Marathon  $QTc > 500$  ms) signifikant höhere IL-6-Spiegel nach dem Marathon aufwiesen als die anderen Probanden.

Es ist ebenso bekannt, dass Elektrolytstörungen kardiale Arrhythmien begünstigen und damit einen SCD wahrscheinlicher machen. Hier sind insbesondere Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hyponatriämie zu nennen (Kim et al., 2012; Scherr et al., 2012; Almond et al., 2005; Hollifield, 1989). Die Verbindung zwischen körperlicher Belastung und etwaiger Elektrolytstörung stellten u. a. Almond et al. bei der Untersuchung von 488 Absolventen des Boston Marathons 2002 her, indem sie bei 12,7 % der Teilnehmer eine moderate Hyponatriämie (def. als Serumkonzentration  $\leq 135$  mmol/L), sowie bei 0,6 % eine schwere Hyponatriämie ( $\leq 120$  mmol/L) feststellten. Der wichtigste prädiktive Faktor für die Entwicklung einer Hyponatriämie war dabei eine substanzielle Gewichtszunahme aufgrund eines exzessiven Flüssigkeitskonsums im Sinne einer hypotonen Hyperhydratation (Almond et al., 2005).

#### 1.3.4 Veränderte Hämostase

Außerdem geht die durch einen Marathonlauf induzierte systemische Stress- und Entzündungsreaktion mit einem pro-thrombotischen Zustand einher (Sucker et al., 2010). Untersuchungen im Rahmen des Düsseldorfer Marathons 2006 zeigten entsprechend Beeinträchtigungen der Hämostase auf (Sucker et al., 2010). Unterstrichen wird dies durch die Beschreibung dreier zuvor unauffälliger und prinzipiell herzgesunder männlicher Athleten, die unmittelbar nach Beendigung des Bostoner Marathons 2011 eine akute Thrombose der Koronargefäße entwickelten (Albano et al., 2012).

### 1.3.5 Zentral-nervöse Mechanismen

Eine Alteration des vegetativen Nervensystems scheint ein weiterer ursächlicher (Co-)Faktor des plötzlichen Herztodes zu sein. So konnte gezeigt werden, dass ein erniedrigter Parasympathikotonus mit einem erhöhten Risiko des SCD assoziiert ist (Kannankeril, 2002). Gleichzeitig ist mit einer erhöhten Sympathikusaktivität eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen verbunden, welche das Risiko für maligne Arrhythmien und SCD steigert (Corrado et al., 2006). Diese Überlegung lässt die laborchemische Bestimmung des Stresshormons Kortisol während unserer Studie als Abbild der sympathikotonen Aktivität sinnvoll erscheinen.

### 1.3.6 Kardiales Remodeling

Weiterhin konnten Neilan et al. (2006) zeigen, dass intensive körperliche Aktivität funktionelle und strukturelle myokardiale Veränderungen induzieren kann. So zeigten - insbesondere weniger gut trainierte - Marathonläufer nach dem Rennen (Boston Marathon 2004 und 2005) in echokardiographischen Kontrollen neu Auffälligkeiten (diastolische Dysfunktion, erhöhte pulmonal-arterielle Drücke, reduzierte rechts-ventrikuläre systolische Funktion). An anderer Stelle konnten Stecker et al. (2006) mit einer Analyse einer Population mit SCD unabhängig sportlicher Aktivität bzw. körperlichen Leistungszustands zeigen, dass die linksventrikuläre systolische Dysfunktion eine signifikante Determinante für das Risiko eines SCD ist. So wiesen in der Studie von Stecker et al. 30 % der Patienten mit SCD eine schwer eingeschränkte LV-EF (< 35 %) und zumindest 22 % eine mittelschwer eingeschränkte LV-EF (< 55 %) auf.

Eine intensive körperliche Belastung führte des Weiteren bei La Gerche et al. (2012) zu Alterationen der links- und rechtsventrikulären Füllvolumina. Demonstriert wurde, dass rechtsventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina direkt im Anschluss an ein Marathonrennen im Vgl. zu zuvor signifikant vergrößert waren, linksventrikuläre Volumina zeigten sich hingegen verkleinert. Außerdem erschien die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) nach dem Lauf deutlich verringert, für die LV-EF konnte dies nicht gezeigt werden.

Möglicherweise ist ein durch exzessive körperliche Anstrengung induziertes ungünstiges Remodeling des Herzens (im Sinne einer myokardialen Fibrose) Substrat kardialer Arrhythmien (s. 1.3.3 bzw. Benito et al., 2011).

## **1.4 EKG und Marathon**

### 1.4.1 EKG-Aufzeichnung während eines Marathonrennens

Trainingsbedingte Veränderungen des Herzens führen zu charakteristischen EKG-Veränderungen. Im aktuellen Consensus-Statement sind die für den Sportler noch normalen elektrokardiographischen Veränderungen gut charakterisiert (Sharma et al., 2017). Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Untersuchungen zu elektrokardiographischen Veränderungen bzw. Auffälligkeiten während sportlicher Aktivität. Es ist zu konstatieren, dass die wenigen Studien, die EKG-Veränderungen im Rahmen eines Marathonrennens prüften, zum einen strittige Resultate erbrachten, zum anderen nicht auf Aufzeichnungen während der eigentlichen Laufzeit fußten (Minns et al., 2011; Sahlen et al., 2009; Rimensberger et al., 2013).

### 1.4.2 Veränderte kardiale Repolarisation

Im Jahre 2012 wurde erstmals eine Studie publiziert, die die Analyse des Ruhe-EKG einer sehr großen Studienpopulation im Kontext des Münchner Marathonlaufs 2009 zugrunde lag (Scherr et al., 2012). Gezeigt wurde, dass die kardiale Repolarisation unmittelbar nach dem Marathonlauf signifikant verändert war. Eine Messung 72 Stunden nach Lauf erbrachte hingegen keine Abweichungen mehr. Die gestörte kardiale Repolarisation könnte eine kardiale Belastung und gleichzeitig ein erhöhtes Arrhythmierisiko anzeigen (Verrier et al., 2011). Verlängerungen der Herzfrequenz-korrigierten QT-Dauer, der  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dauer ( $T_{\text{pe}}$ ) und

des  $T_{pe}/QT$ -Verhältnisses waren dabei wesentliche Repolarisationsstörungen (Kors et al., 2008; Kari et al., 2006). Der Zeitdauer  $T_{pe}$  wird zugeschrieben, die transmurale Achse des linken Ventrikels abzubilden und damit einen Hinweis zur transmuralen Dispersion der Repolarisation zu liefern (Kors et al., 2008; Korantzopoulos et al., 2011). Da ein verlängertes  $T_{pe}$ -Intervall und ein erhöhtes  $T_{pe}/QT$ -Verhältnis mit dem Entstehen maligner ventrikulärer Arrhythmien in Verbindung gebracht wurden, werden sie für non-invasive Marker einer Arrhythmogenese gehalten (Korantzopoulos et al., 2011; Panikkath et al., 2011; Kors et al., 2008).

Hinweise auf maligne Arrhythmien zeigten sich bei Scherr jedoch nicht, die Veränderungen waren temporär.

#### 1.4.3 Notwendigkeit weiterer Studien

Ob nun EKG-Veränderungen während eines Marathonlaufs für maligne Arrhythmien prädisponieren, ist bisher nicht untersucht. Ebenso wenig wurde das Auftreten von ventrikulären oder supraventrikulären Extrasystolen während eines Marathonlaufs untersucht. Die wenig suffiziente Datenlage zu Arrhythmogenese und SCD im Zuge der körperlichen Extrembelastung eines Marathonlaufs rechtfertigt folglich ein spezielles wissenschaftliches Interesse. Daher finden diese Parameter (VES und SVES während körperlicher Aktivität und in Ruhe) besondere Beachtung in unserer Studie „Enzy-MaGIC-Holter“ zum München Marathon 2013, da diese Veränderungen wie oben beschrieben ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für SCD assoziiert sein können.

## 2 HYPOTHESEN

Ziel der randomisierten und Placebo-kontrollierten Hauptstudie „Enzy-MaGIC“ war es, den Effekt der akuten Extremlastung eines Marathonlaufs auf kardiale, muskuläre und inflammatorische Serummarker, in Abhängigkeit von der Aufnahme von „Wobenzym® plus“, zu evaluieren.

Wie vorgängig dargestellt, geht Marathonlaufen mit einem erhöhten Risiko für einen SCD einher. Vor dem Hintergrund, dass maligne Arrhythmien hierbei wahrscheinlich die Hauptursache darstellen, wurde die Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ durchgeführt. Ziel der hier beschriebenen Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ war die prospektive Überprüfung primär folgender Hypothesen:

1. Marathonlaufen verursacht kardiale Arrhythmien (SVES, VES, (nicht anhaltende) VT, KF).
2. Marathonlaufen verursacht hs-Troponin-T-, IL-6-, hs-CRP-, Kortisol-Erhöhungen sowie Elektrolytveränderungen und dadurch kardiale Arrhythmien.

Zur Untersuchung dieser Hypothesen erhielten 20 Studienteilnehmer während eines Marathonlaufes ein umfassendes EKG-Monitoring. Die unter „2.“ genannten Blutparameter wurden prioritär im Rahmen weiterer Substudien (vgl. 8.1) untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse der Studie „Enzy-MaGIC-Holter“ sollen ein besseres Verständnis für die Genese des „Plötzlichen Herztodes“ ermöglichen und damit langfristig zur Verbesserung von Vorsorge- und Screeningverfahren beitragen.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Studiendesign

##### 3.1.1 Studienform

Die im Folgenden beschriebene Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ war Teil der sogenannten „Enzy-MaGIC“-Studie (Akronym für „Enzymes, Marathon Running, Inflammation, Coagulation“). Dies ist eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Interventionsstudie der Phase 1 (Grabs et al., 2014). Grabs et al. legen das Studiendesign und den Ablauf der Hauptstudie im Detail dar. Eine Beeinflussung des Studienpräparates auf die in der Unterstudie untersuchten Parameter bestand nicht, so dass im Folgenden primär die Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ beschrieben wird.

##### 3.1.2 Studienziel

Die Hauptstudie untersuchte grundsätzlich den Effekt der oralen Substitution proteolytischer Enzyme und Flavonoide auf Inflammationsmarker, Gerinnungsstatus und kardiale Beanspruchung männlicher Teilnehmer eines Marathons.

Die Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ hatte zum Ziel EKG-Aufzeichnungen der Studienteilnehmer auf Veränderungen während des Marathonlaufs zu überprüfen.

##### 3.1.3 Studiendurchführung

Die Studie wurde nach den von der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)“ erarbeiteten und international anerkannten „Good Clinical Practice (GCP)“-Leitlinien durchgeführt, vor dem Hintergrund der Prinzipien der Deklaration von Helsinki 2008. Der Studienplan, einschließlich der Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“, wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Deutschland (Zulassungsreferenznummer 5820/13) sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn, Deutschland (Vorlagennummer 4039219) genehmigt.

Die Studie „Enzy-MaGIC“ ist registriert bei der Datenbank „ClinicalTrials.gov“ der „National Institutes of Health“ in Bethesda, Maryland, USA (Registrierungsnummer NCT01916408).

### 3.2 Kollektiv

#### 3.2.1 Studienpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnehmer sind in Tabelle 1 (s. unten und S. 13) dargestellt. Es wurden 166 Teilnehmer gescreent und 162 Teilnehmer in die „Enzy-MaGIC“-Studie eingeschlossen. Von diesen wiederum wurden willkürlich bei Visite 1 20 Probanden für die Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ ausgewählt.

#### 3.2.2 Gründe für Geschlechtsverteilung

Die Entscheidung, dass nur Männer in die Studie aufgenommen wurden, hatte mehrere Gründe. Zum einen sicherte dieses Vorgehen eine höhere analytische Sensitivität. Zum anderen untersuchten wir verschiedene Parameter, welche vom weiblichen Hormonzyklus abhängig sein könnten (z. B. die kardiale Funktion). Da es nicht möglich gewesen wäre, dieses potenzielle Bias gänzlich auszuschließen, fanden Frauen in der Studie a priori keine Berücksichtigung.

#### 3.2.3 Ein-/Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für zu rekrutierende Probanden zeigt Tabelle 1 (s. unten und S. 13).

<b><i>EINSCHLUSSKRITERIEN</i></b>	<b><i>AUSSCHLUSSKRITERIEN</i></b>
Männliches Geschlecht	Manifeste Herzerkrankung oder Angina pectoris
Proband „gesund“ (nach Definition der WHO)	Allergie gegen das Studienmedikament

Alter: 20 - 65 Jahre	Allergie gegen Ananas, Papaya, Kiwi
Bereits mindestens eine erfolgreiche Teilnahme an einem Halbmarathon	Schwere Koagulopathie
Intention am „München Marathon 2013“ teilzunehmen	Bekannte Laktoseintoleranz
Proband ist in der Lage, die Studieninformation zu lesen und zu verstehen und hat per Unterschrift in die Studienteilnahme eingewilligt	Einnahme von Antidiabetika oder Antihypertensiva
	Akute oder chronische Niereninsuffizienz
	Akute oder chronische Lebererkrankung
	Akute oder chronische entzündliche Erkrankung
	Einnahme immunmodulatorischer Medikamente
	Muskuloskelettale Erkrankungen
	Psychiatrische Erkrankungen
	Tumorerkrankungen
	Teilnahme anderer klinischer Studien

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013

### 3.3 Zeitplan, Abläufe, Untersuchungen

#### 3.3.1 Zeitstrahl

Der Zeitplan sah insgesamt sieben Visiten vor. Der Zeitstrahl verdeutlicht die zeitliche Abfolge (s. Abb. 1, S. 14).

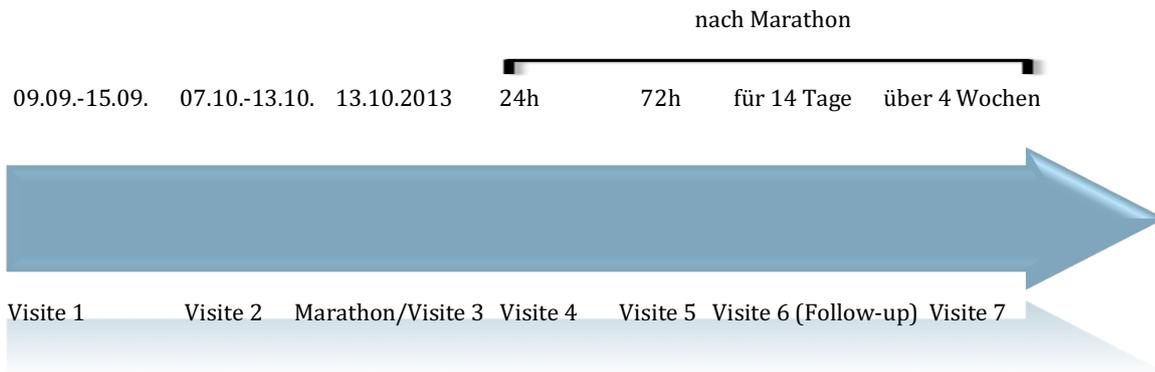


Abb. 1: Zeitplan der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013

### 3.3.2 Visiten

Die im Zuge der Visiten durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 2 (s. „Visitenplan (Teil 1)“ unten; für „Visitenplan (Teil 2)“ s. S. 15) dargestellt.

Untersuchungen	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Taglich	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7
	4 bis 5 Wo. vor Marathon	1 Wo. vor Marathon	unmit- tel- bar nach Marathon	Tage 1 bis 14 nach Marathon	24 h nach Marathon	72 h nach Marathon	fur 14 Tage nach Marathon	innerhalb 4 Wo. nach Marathon
<b>Anamnese, korpeliche Untersuchung</b>	x							
<b>Screening</b> - Ruhe-EKG - Testung kardiopul- monale Belastbarkeit/ - Spiroergometrie - Echokardiographie - Karotis-Duplex - retinale Gefaanalyse	x							
<b>“Lifestyle“-Fragebogen, Trainingshistorie, An- thropometrie</b>	x			x				
<b>Blutuntersuchung</b>	x	x	x		x	x	x	
<b>Urinanalyse</b>	x							

Tab. 2: „Visitenplan (Teil 1)“ der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013

Die 20 Teilnehmer der Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ erhielten ein Ruhe-EKG, ein 24-h-EKG (beide im Zuge von Visite 1) sowie ein Langzeit-EKG, das direkt vor Marathonstart angelegt wurde und für insgesamt 72 h die Herzerregung aufzeichnete. Zusammenfassend bekamen die Teilnehmer eine ausführliche apparative kardiovaskuläre Untersuchung (inkl. Echokardiographie, Karotis-Duplexsonographie, Spiroergometrie sowie ein Belastungs-EKG bis zur Ausbelastung, vgl. Tabelle 2 „Visitenplan (Teil 1)“, S. 14). Zudem erfolgte die Bestimmung kardialer, muskulärer und inflammatorischer Parameter sowie die Messung des Speichelkortisols bei Visiten 2, 3, 4 und 5.

Untersuchungen	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7
<b>Marker muskulärer Schaden</b> (u. a. Myoglobin, LDH, CK, Troponin)		x	x	x	x	x	
<b>Hämatologie/Rheologie</b> (u. a. Spontanaggregation, ADP-induzierte Aggregation, Fibrinogen, tPA, PAI-1, D-Dimere)		x	x	x	x		
<b>Marker Inflammation</b> (u. a. IL-6, IL-1b, IL-10, TNF-α, hs-CRP)		x	x	x	x	x	
<b>Marker oxidativer Stress</b> (u. a. MPO)		x	x	x	x		
<b>Speichel-IgA und -cortisol</b>		x	x	x	x		
<b>Langzeit-EKG</b>	x (24h)		x (72h)	x			
<b>kardiales MRT</b> innerhalb 4 Wochen nach Marathon (abhängig von Höhe Troponin T bei Visiten 4 und 5)				x (Troponin T >25 ng/ml)	x (Troponin T >14 ng/ml)		x

Tab. 2: „Visitenplan (Teil 2)“ der „Enzy-MaGIC“-Studie 2013

### 3.4 Methodik

#### 3.4.1 Individuelle Belastungsintensität

Die „Individuelle Belastungsintensität“ während des Marathons wurde errechnet aus dem Verhältnis der gemessenen Sauerstoffaufnahme bei mittlerer Herzfrequenz während des Laufs und der maximal gemessenen Sauerstoffaufnahme „VO<sub>2</sub>max“ während der spiroergometrischen Voruntersuchung. Dieses Verhältnis wurde in % angegeben.

#### 3.4.2 Body-Mass-Index („BMI“)

Der „*Body-Mass-Index*“ berechnet sich durch das Verhältnis von Körpergewicht (in kg) und Körperhöhe (in m im Quadrat):  $\text{kg/m}^2$ .

#### 3.4.3 Körperfett

Der „*Körperfettanteil*“ wurde bestimmt mithilfe des Hautfaltendickenmessers und der 7-Falten-Formel nach Jackson und Pollock. In die Berechnung fließen hierbei Messungen aus 7 Körperregionen ein: Brust, Schulterblatt, Achsel, Trizeps, Bauch, Hüfte und Oberschenkel (Jackson, 1978).

#### 3.4.4 Cholesterin

Eine „*Hypercholesterinämie*“ wurde definiert durch gemessene Serum-Cholesterinwerte von über 240 mg/dl.

#### 3.4.5 Rauchen

Das Kriterium „*Rauchen*“ war erfüllt, falls der Proband entweder zu Studienbeginn rauchte oder während des vorangegangenen Jahres geraucht hatte.

#### 3.4.6 EKG

##### 3.4.6.1 Geräte, Apparaturen, Software

Die EKG-Aufzeichnungen bei Visite 1 erfolgten zum einen per standardisierter 12-Kanal-Ableitung mit dem Gerät „Custo Cardio 200“ (Hersteller „custo med“ GmbH, Ottobrunn, Deutschland) und die Auswertungen mit dem Analyseprogramm „Custo Diagnostics 4.3“ (Hersteller „custo med“ GmbH, Ottobrunn, Deutschland). In Rückenlage und nach 5 Minuten Ruhezeit betrug die Aufnahmezeit hier 10 Sekunden. Zum anderen wurde die EKG-Aufnahme per standardisiertem 3-Kanal-Langzeit-Monitoring mit dem Gerät „Custo Cardio 500“ (Hersteller „custo med“ GmbH, Ottobrunn, Deutschland) sowie die Auswertung mit dem Analyseprogramm „Custo Diagnostics 4.3“ (Hersteller „custo med“ GmbH, Ottobrunn, Deutschland) gewährleistet. Für 24 Stunden fand hier die Aufzeichnung statt.

Die Probanden waren angehalten, während der Aufnahmezeit ein Aktivitätsprotokoll anzufertigen, um etwaige Unregelmäßigkeiten besser interpretierbar zu machen.

Im Rahmen von Visite 3 fanden unmittelbar vor Beginn des Marathons das drahtlose 1-Kanal-Langzeit-System „Custo Cardio Guard“ (Hersteller „custo med“ GmbH, Ottobrunn, Deutschland) sowie zur Auswertung das Analyseprogramm „Custo Diagnostics 4.3“ (Hersteller „custo med“ GmbH, Ottobrunn, Deutschland) Verwendung, welches die EKG-Aufnahme während des Marathonlaufes sowie bis 72 Stunden im Anschluss an den Laufbeginn sicherstellte. Per Brustgurt und Funkarmbanduhr erfolgten hier kontinuierlich EKG-Aufnahme und Visualisierung der Herzfrequenz.

Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs betrug jeweils 50 mm/s, die Darstellung der Spannung war jeweils mit 10 mm/mV skaliert.

#### 3.4.6.2 Qualitätssicherung

Sämtliche EKG-Aufnahmen wurden durch einen von drei Studienärzten untersucht (V. G., J. S., A. P.).

Alle die EKG-Aufzeichnungen betreuenden Untersucher waren entsprechend geschult die exakte Elektrodenpositionierung zu gewährleisten.

Die Auswertung des EKG erfolgte nach standardisierten klinischen Kriterien (Sokolow, 1949).

Vor dem Marathonrennen wurden im EKG keine pathologischen Abweichungen vom physiologischen Zustand gefunden, die eine unmittelbare ärztliche Behandlung erfordert oder gar die Teilnahme am Marathon unmöglich gemacht hätten.

Jeder EKG-Befund wurde hinsichtlich Qualität und Unregelmäßigkeiten durch zwei der drei Studienärzte überprüft. Darunter befand sich mindestens ein Kardiologe. Die Untersucher waren prinzipiell verblindet. Die EKG-Analysen der drei Studienärzte wurden in Bezug auf gegenseitige Übereinstimmung getestet. Bei etwaiger Nichtübereinstimmung der Analysen, z. B. bezüglich ungewöhnlicher EKG-Befunde, unterlag die abschließende EKG-Interpretation dem Mehrheitskonsens, in diesem Fall folglich der Zweidrittelmehrheit.

#### 3.4.6.3 EKG-Parameter

Mithilfe aktueller Leitlinien und Kriterien wurden in den Ruhe-EKG-Aufnahmen physiologi-

sche EKG-Veränderungen aufgrund körperlichen Trainings von pathologischen Abweichungen unterschieden (Corrado et al., 2010; Drezner et al., 2013). Demnach werden „gewöhnliche“ und häufig anzutreffende, von etwaigem Training abhängige EKG-Veränderungen von „ungewöhnlichen“ und seltenen, nicht von etwaigem Training abhängigen Alterationen differenziert. Die in der Literatur diesbezüglich für Sportler etablierten „Seattle Kriterien“ sind in Tabelle 3 (s. unten und S. 19) dargestellt. Das Auftreten „potenziell maligner EKG-Veränderungen“ sollte hier eine weitere Abklärung nach sich ziehen, wohingegen so genannte „physiologische EKG-Veränderungen“ per se keine Abklärungsbedürftigkeit darstellen.

<b>„physiologische“ EKG-Veränderungen</b>	<b>potenziell „maligne“ EKG-Veränderungen</b>
Sinusbradykardie (Herzfrequenz: >30 pro Minute)	T-Wellen-Inversion
AV-Block Grad 1	ST-Depression
Inkompletter Rechtsschenkelblock	Pathologische Q-Welle
Early repolarization	Vergrößerung des linken Vorhofs
Isoliert QRS-Kriterien der links-ventrikulären Hypertrophie	Überdrehter Linkstyp / links-anteriorer Hemiblock
Sinusarrhythmie	Überdrehter Rechtstyp / links-posteriorer Hemiblock
AV-Block Grad 2 (Typ Wenckebach)	Rechtsherzhypertrophie
Ektope Vorhoferregung	Ventrikuläre Pre-Exzitation
	Kompletter Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock
	Long-QT-Intervall oder Short-QT-Intervall
	„Brugada“-artiges EKG-Muster
	Sinusbradykardie (Herzfrequenz: <30 pro Minute)

	Sinuspause: >3 s anhaltend
	Supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern
	Ventrikuläre Tachykardie, Couplets, Triplets

Tab. 3: „Seattle Kriterien“ als Leitfaden für abklärungsbedürftige Rhythmusstörungen bei Sportlern (Drezner et al., 2013)

Weiterhin für das Ruhe-EKG im Detail beschriebene Parameter sind in Tabelle 4 (s. unten und S. 20) aufgeführt. Vgl. hierzu auch Scherr et al., 2012.

<b>Parameter Ruhe-EKG</b>	<b>Anmerkungen / Fragestellungen</b>
<i>Herzfrequenz</i>	Bradykardie? / Tachykardie?
<i>Zeitdauer P-Welle</i>	Entspricht Vorhofdepolarisation: „P dextroatriale“? / „P sinistroatriale“? Vorhofflattern? / Vorhofflimmern? Extrasystolen?
<i>Zeitdauer PQ-Intervall</i>	Spiegelt AV-Überleitungszeit wider: AV-Block?
<i>Zeitdauer QRS-Komplex</i>	Zeigt Ventrikeldepolarisation: Infarkt? Schenkelblock? / Präexzitationssyndrom? Ventrikuläre Tachykardie? Extrasystolen?
<i>Zeitdauer QT-Intervall</i>	Entspricht Gesamtdauer intraventrikulärer Erregung: frequenzabhängig ventrikuläre Repolarisation?
<i>Frequenzkorrigierte QT<sub>c</sub>-Zeit nach Bazett (Chiladakis et al., 2010)</i>	Elektrolytstörungen? Medikamente? „Long-QT-Syndrom?“ / „Short-QT-Syndrom?“

<i>Frequenzkorrigiertes <math>JT_c</math>-Intervall (Zhou et al., 1992)</i>	Bildet ventrikuläre Repolarisation ab: wahrscheinlich genauerer Indikator als $QT_c$ -Zeit
<i>Zeitdauer <math>T_{pe}</math> (Kors et al., 2008; Zhao et al., 2010; Gupta et al., 2008; Castro et al., 2006; Antzelevitch et al., 2007)</i>	Gilt als Prädiktor für ventrikuläre Arrhythmien und Sudden Cardiac Death; das Intervall zwischen T-Wellen-Peak und T-Wellen-Ende ist ein anerkanntes Maß der transmuralen Ausbreitung der Repolarisation im Zusammenhang mit der Entstehung von Arrhythmien
<i>Verhältnis <math>T_{pe}/QT</math>-Zeit (Gupta et al., 2008)</i>	Gilt als Hinweis für die potentielle Entstehung von Arrhythmien

Tab. 4: Ermittelte Parameter des Ruhe-EKG

Die 72-Stunden-EKG-Langzeitaufnahme inklusive der Marathon-EKG-Aufnahme sowie das 24-Stunden-EKG wurden geprüft hinsichtlich des Auftretens von Rhythmusstörungen bzw. „maligner Arrhythmien“. Die untersuchten Auffälligkeiten sind in Tabelle 5 (s. unten) abgebildet.

<b>Parameter 24h-EKG und 72h-EKG: untersuchte Rhythmusstörungen</b>
<i>Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen (SVES)</i>
<i>Auftreten ventrikulärer Extrasystolen (VES)</i>
<i>Sinusbradykardien (hier definiert als Herzfrequenz &lt;30 pro Minute)</i>
<i>Sinuspausen (definitionsgemäß mindestens 3 Sekunden andauernd)</i>
<i>Vorhofflimmern</i>
<i>Kammerflimmern</i>

Tab. 5: Ermittelte Parameter des 24h-EKG und 72h-EKG: Untersuchte Rhythmusstörungen

### 3.4.7 Blutproben

Durch Punktion der V. mediana cubiti wurden bei den Visiten V1, V2, V4, V5 und V6 Nüchternblutproben gewonnen.

Die Blutentnahme bei Visite 3 unmittelbar nach dem Marathon erfolgte in nicht-nüchternem Zustand. Alle Teilnehmer waren angehalten, für mindestens 3 Tage vor den Blutentnahmen lange und starke körperliche Belastungen zu unterlassen.

### 3.4.8 Interleukin-6

IL-6 wurde bestimmt über einen Festphasen-, zweiseitigen, chemilumineszenten immunometrischen Assay namens „Immulite System“ (Hersteller „Siemens Healthcare“, Eschborn, Deutschland). Bei einer gesunden Population reichen zu erwartende Werte für IL-6 bis 5,9 ng/L. Die analytische Sensitivität beträgt 2 ng/L. Der Messbereich reicht bis zu 1000 ng/L. Der Interassay-Variabilitätskoeffizient beträgt unter aktuellen Standardbedingungen 8,5 % bei einer Konzentration von 4,6 ng/L.

### 3.4.9 Plasmaelektrolyte

Die Konzentrationen von Natrium und Kalium wurden mit einer ionenselektiven Elektrode gemessen (Analysegerät „AU2700“, Hersteller „Olympus“/„Beckman Coulter“, Nyon, Schweiz). Die Konzentrationen von Kalzium und Magnesium wurden photometrisch bestimmt (Analysegerät „AU2700“, Hersteller „Olympus“/„Beckman Coulter“, Nyon, Schweiz). Physiologische Serumkonzentrationswerte beim Gesunden reichen für Natrium von 135 bis 150 mmol/L, für Kalium von 3,5 bis 5 mmol/L, für Kalzium von 2 bis 2,65 mmol/L und für Magnesium von 0,78 bis 1,03 mmol/L. Der Interassay-Variabilitätskoeffizient unter aktuellen Standardbedingungen beträgt 0,41 % bei einer Natriumkonzentration von 146 mmol/L, 0,63 % bei einer Kaliumkonzentration von 4,2 mmol/L, 0,68 % bei einer Kalziumkonzentration von 2,56 mmol/L und 0,58 % bei einer Magnesiumkonzentration von 0,88 mmol/L.

Um einer Hyponatriämie während des Marathonrennens vorzubeugen, erhielten die Teilnehmer Natrium-reiches Gel („PowerBar Gel Extra-Natrium“, mit 0,5 Gramm Natrium pro 100 Gramm). Jeder Teilnehmer konsumierte dabei bis zu zwei Gele pro 1 Stunde Laufzeit. Dadurch wurde die Aufnahme von 54 Gramm Kohlenhydraten pro Stunde sichergestellt,

wodurch ein Anstieg von Zytokinen aufgrund niedriger Kohlenhydratspiegel verhindert werden sollte.

#### 3.4.10 „High-sensitive“ Troponin T

Hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT) wurde mithilfe des neuen hochsensitiven Enzym-Immunoassays gemessen, welches auf Elektrochemilumineszenz-Technologie basiert, die wiederum den „Cobas e 411 Analyzer“ nutzt (Hersteller „Roche Diagnostics“, Penzberg, Deutschland).

Der Interassay-Variabilitätskoeffizient unter aktuellen Standardbedingungen beträgt 3,5 % bei einer Konzentration von 22 ng/L. Unter gesunden Freiwilligen liegt der Referenz-Bereich bei 0 bis 14 ng/L Blutserum.

#### 3.4.11 Speichelkortisol

Freies Speichelkortisol (Hydrokortison und Hydroxykortikosteron) wurde über ein Mikrotiterplatten-basiertes „Sandwich Immunoassay“ bestimmt (Speichelkortisol-ELISA von „DRG Instruments Diagnostica“ GmbH, Marburg). Voraussichtliche morgendliche Werte bei offenbar gesunden Erwachsenen betragen zwischen 1,2 und 14,7 ng/ml Speichel-flüssigkeit.

### 3.5 Statistische Methoden und Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde mit der Statistiksoftware „PASW Statistics 21“ für Microsoft Windows (Hersteller „SPSS Inc.“, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Normal verteilte quantitative Daten wurden durch Mittelwert und Standardabweichung sowie Bandbreite beschrieben, nicht normal verteilte quantitative Daten durch Median und Interquartilsabstände (engl. interquartile range = IQR: 25 % - 75 %, entspricht in der statistischen Verteilung von Werten der Differenz des dritten und ersten Quartils). Die Annahme normal verteilter Daten wurde überprüft durch Anwendung deskriptiver Methoden (sog. „Schiefe“, engl. skewness, als Maß für die Symmetrie einer Häufigkeitsverteilung, Test auf „Ausreißer“, Erstellen eines „Verteilungsdiagramms“) und Inferenzstatistik („Shapiro-Wilk-Test“,

welcher prüft, ob die Grundgesamtheit einer Stichprobe normalverteilt ist). Ein „Vorzeichentest“ als nichtparametrischer statistischer Test wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob systematische Veränderungen bezüglich auftretender Extrasystolen zwischen Tageszeitabschnitt (8.00 Uhr - 20.00 Uhr) des 24-h-EKG und Marathonrennen auftraten. Weiterhin wurde der „Vorzeichentest“ zur Evaluation etwaiger Änderungen von Serumbiomarkern und ein T-Test für Änderungen von Elektrolyten zwischen zwei verschiedenen Zeitpunkten genutzt. Zusammenhänge zwischen quantitativen Messungen wurden unter Anwendung des „Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten“, als parameterfreies Maß für Korrelationen, bewertet.

Für alle statistischen Tests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Es wurde angenommen, dass ein p-Wert, der kleiner als 0,05 ist, eine statistische Signifikanz anzeigt.

Die entsprechende Testung erfolgte zwei-seitig.

Sämtliche von einer belastungsbedingten Dehydratation abhängige Parameter (Elektrolyte, hs-CRP, hs-cTnT, IL-6) wurden nach der Methode von Dill und Costill unter Berücksichtigung der Veränderungen des Plasmavolumens entsprechend angepasst (Dill, 1974).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Basischarakteristika der Probanden

#### 4.1.1 Anthropometrie

Nach Einschluss von 162 Teilnehmern in die „Enzy-MaGIC“-Studie wurden im Zuge von Visite 1 weiterhin zufällig 20 Probanden für die Unterstudie „Enzy-MaGIC-Holter“ ausgewählt. Das Alter der ausschließlich männlichen Probanden lag bei durchschnittlich 45 Jahren mit einer Standardabweichung von 8 Jahren.

Der Body-Maß-Index (BMI) ergab übergreifend einen durchschnittlichen Wert von 24,1 kg/m<sup>2</sup> mit einer Standardabweichung von 2,7 kg/m<sup>2</sup>. Nach der WHO liegt dies definitionsgemäß im Bereich des Normalgewichts (WHO Technical Report Series, 2000).

Insbesondere bei Personen, welche nach BMI als normalgewichtig klassifiziert werden, kann der gemessene Bauch- bzw. Taillenumfang weiterführende Informationen über kardiovaskuläre Risikofaktoren liefern, da dieser ab einem Messwert von 102 cm für Männer einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, einer Dyslipidämie sowie eines arteriellen Hypertonus respektive kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt (Chan et al., 1994; siehe The National Heart, Lung, and Blood Institute). Sämtliche Studienteilnehmer blieben unter diesem Grenzwert.

Der Körperfettanteil wurde mithilfe der 7-Falten-Formel nach Jackson und Pollock berechnet. Der durchschnittliche Körperfettanteil lag bei 14,6 % mit einer Standardabweichung von 4 %. Je nach Klassifikation entspricht dies einer Einordnung als „normal“ (11-22 %) (Gallagher et al., 2000) bzw. „fitness“ (14-17 %) (American Council on Exercise, 2009).

Die durchschnittlichen Blutdruckwerte betragen systolisch 126 mmHg mit einer Standardabweichung von 11 mmHg respektive diastolisch 83 mmHg mit einer Standardabweichung von 7 mmHg. Gemäß dem Leitfaden „Bluthochdruck“ der WHO und ISH entsprechen genannte Messwerte einem „normalen“ arteriellen Blutdruck (WHO Hypertension Guidelines, 2003).

Einen Überblick über die anthropometrischen Basischarakteristika der 20 Probanden gibt Tabelle 6 (s. S. 25).

<b><i>Anthropometrie</i></b>	
<i>Alter (Jahre)</i>	45 ± 8, [27 / 57]
<i>Body-Maß-Index (BMI, kg/m<sup>2</sup>)</i>	24,1 ± 2,7, [20,5 / 29,6]
<i>Bauch-/Taillenumfang (cm)</i>	85,8 ± 6,9, [75,0 / 98,0]
<i>Körperfettanteil (%)</i>	14,6 ± 4
<i>Systolischer / diastolischer Blutdruckwert (mmHg)</i>	126 ± 11 / 83 ± 7, [110 bzw. 70 / 145 bzw. 93]

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung, [Minimum / Maximum]

Tab. 6: Anthropometrische Basischarakteristika der Probanden

#### 4.1.2 Marathon

Die Marathon-Zielzeit der Probanden betrug im Durchschnitt 3 Stunden und 59 Minuten mit einer Standardabweichung von 29 Minuten. Dabei benötigte der schnellste Läufer zur Absolvierung 3 Stunden und 5 Minuten, der langsamste 5 Stunden und 2 Minuten.

Die durchschnittliche Herzfrequenz während des Rennens betrug 150 Schläge pro Minute mit einer Standardabweichung von 12 Schlägen pro Minute.

Die individuelle Belastungsintensität während des Marathons lag im Mittel bei 70 % mit einer Standardabweichung von 7 %.

Die durchschnittliche Flüssigkeitsaufnahme während des Laufes betrug 1,1 Liter mit einer Standardabweichung von 0,3 Litern.

Einen Überblick über die Basischarakteristika zum Marathonrennen verschafft Tabelle 7 (s. S. 26).

Zwischen der gemessenen individuellen Belastungsintensität während des Marathons und der Anzahl in der Vergangenheit bereits absolvierter Marathonrennen ließ sich eine negative Korrelation ermitteln (vgl. Tabelle 8, S. 26).

<b>München Marathon 2013</b>	
Zielzeit (hh:min)	03:59 ± 00:29
Zielzeit min. / Zielzeit max. (hh:min)	03:05 / 05:02
Herzfrequenz (Schläge/min)	150 ± 12, [128 / 175]
Belastungsintensität (% VO <sub>2</sub> max, mlO <sub>2</sub> min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	70 ± 7, [63 / 86]
Gewichtsverlust (kg)	2,5 ± 0,9
Flüssigkeitsaufnahme (Liter)	1,1 ± 0,3

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung, [Minimum / Maximum]

Tab. 7: Basischarakteristika München Marathon 2013

<b>Korrelation</b>	<i>Anzahl bereits absolvierter Marathonläufe</i>
<i>Belastungsintensität während München Marathon 2013</i>	r = - 0,50, p = 0,026

Tab. 8: Negative Korrelation zwischen Belastungsintensität und Marathonhistorie

#### 4.1.3 Trainingshistorie

Die Probanden waren angehalten, ihr Trainingspensum zu dokumentieren.

Die mittlere wöchentliche Trainingsdistanz in den letzten 10 Wochen vor dem Marathon lag bei 54 Kilometern mit einer Standardabweichung von 23 Kilometern.

Der Median bereits im Vorfeld absolvierter Marathonläufe betrug 8.

Einen Überblick über die Trainingshistorie der Probanden gibt Tabelle 9 (s. S. 27).

Dabei war ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Trainingspensums der letzten 10 Wochen und der Anzahl vergangener bestrittener Marathonrennen nachweisbar (vgl. Tabelle 10, S. 27).

<b>Trainingshistorie</b>	
<i>Wöchentliche Trainingsdistanz während der letzten 10 Wochen vor Marathon (km)</i>	54 ± 23, Min. 10, Max. 90
<i>Bereits absolvierte Marathonläufe (Anzahl)</i>	8 [0 - 45]

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung, [Minimum / Maximum] oder Median [Minimum-Maximum]

Tab. 9: Trainingshistorische Basischarakteristika der Probanden

<b>Korrelation</b>	<i>Anzahl bereits absolvierter Marathonläufe</i>
<i>Wöchentliche Trainingsdistanz während der letzten 10 Wochen vor Marathon (km)</i>	r = 0,52, p = 0,018

Tab. 10: Positive Korrelation zwischen Trainingspensum und Marathonhistorie

#### 4.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen war bei 8, eine Hypercholesterinämie bei 3 von 20 Probanden eruierbar. Keiner der Teilnehmer betrieb zum Zeitpunkt der Marathonvorbereitung oder prinzipiell je in der Vergangenheit Nikotinabusus.

Einen Überblick über kardiovaskuläre Risikofaktoren der Probanden bietet Tabelle 11 (s. unten und S. 28).

<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
<i>Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen (Anzahl)</i>	8 (40)

<i>Hypercholesterinämie (Gesamt-Cholesterin &gt; 240 mg/dl) (Anzahl)</i>	3 (15)
<i>Raucherstatus: aktuell/ehemals (Anzahl)</i>	0 / 0

Werte dargestellt als Anzahl (in % der Gesamtheit)

Tab. 11: Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Probanden

## 4.2 EKG: Material und Auswertung

### 4.2.1 EKG-Analysen

Sämtliche EKG-Aufzeichnungen, - sowohl Ruhe-, 24-Stunden- als auch 72-Stunden-EKG -, waren qualitativ auswertbar.

Die Aufnahmezeit des 24-Stunden-EKG, welches bei Visite 1 vier bis fünf Wochen vor dem Marathon aufgezeichnet wurde, lag durchschnittlich bei 23 Stunden mit einer Standardabweichung von 43 Minuten.

Das 72-Stunden-Langzeit-EKG, das bei Visite 3 unmittelbar vor dem Marathonlauf angelegt wurde, zeichnete im Mittel 63 Stunden und 36 Minuten mit einer Standardabweichung von 13 Stunden und 30 Minuten auf.

Vornehmlich im ersten Quartil des Laufs waren dabei vermehrt Artefakte feststellbar. Dieser artifiziell-bedingt partiell nur eingeschränkt beurteilbare Abschnitt machte jedoch lediglich circa 10 % der gesamten Aufnahmezeit aus, sodass es zu keiner wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse kommen sollte.

Einen Überblick über die erfolgten EKG-Analysen gibt Tabelle 12 (s. unten und S. 29).

<b><i>Erfolgte EKG-Analysen</i></b>	
<i>Aufnahmedauer Ruhe-EKG (sec.)</i>	10
<i>Aufnahmedauer 24-Stunden-EKG („Baseline-Holter“, hh:min)</i>	23:00 ± 00:43

Aufnahmedauer 72-Stunden-EKG („Marathon-Holter“, hh:min)	63:36 ± 13:30
--	---------------

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung,

Tab. 12: EKG-Analysen zum München Marathon 2013

#### 4.2.2 Basis-Parameter im Ruhe-EKG

Bedeutende im Zuge von V1 im Ruhe-EKG erhobene Parameter zeigt Tabelle 13 (s. unten).

3 der 20 Probanden zeigten eine PQ- bzw. AV-Überleitungszeit von mehr als 200 ms und somit definitionsgemäß einen AV-Block 1. Grades.

Ein elektrokardiographisch „komplettes Blockbild“ ist über eine QRS-Zeit von mehr als 120 ms definiert. Ein Proband wies ein QRS-Intervall von 122 ms auf. Dies war mit einem Rechtsschenkelblock vereinbar.

<b>Ruhe-EKG: Parameter</b>	<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>	<b>Minimum / Maximum</b>
<i>P-Wellen-Intervall (ms)</i>	112,3 ± 6,1	88 / 128
<i>PQ-Intervall (ms)</i>	171 ± 28,3	129 / 251
<i>QRS-Intervall (ms)</i>	104,2 ± 6,1	93 / 122
<i>QT-Intervall (ms)</i>	434,3 ± 21,6	385 / 489
<i>QT<sub>c</sub>-Intervall (ms)</i>	411,8 ± 11,6	381 / 439
<i>T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub>-Intervall (T<sub>pe</sub>) (ms)</i>	87,4 ± 6,2	66 / 103
<i>T<sub>pe</sub>/QT-Ratio</i>	0,202 ± 0,02	0,153 / 0,265

Tab. 13: Wichtige im Ruhe-EKG erhobene Parameter (V1)

Weiter oben (s. 1.3.6, 1.4.2) wurde bereits die Bedeutung der QT-Zeit bzw. der Herzfrequenz-korrigierten QT<sub>c</sub>-Zeit beschrieben. Eine Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit auf über 440 ms gilt als pathologisch und erhöht das Risiko für den Einfall einer ventrikulären Extrasystole in die vulnerable Phase der T-Welle. Dieses so genannte “R-auf-

T-Phänomen“ birgt die Gefahr lebensbedrohlicher Torsades-de-pointes-Tachykardien bzw. des SCD. Wie aus Tabelle 13 (s. oben) ersichtlich waren die gemessenen QT<sub>c</sub>-Zeiten der 20 Probanden im Ruhe-EKG jedoch sämtlich normwertig.

Die T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub>-Dauer (T<sub>pe</sub>) im Ruhe-EKG vor dem Rennen betrug im Mittel 87,4 ms mit einer Standardabweichung von ± 6,2 ms und war damit normwertig.

### 4.3 EKG: Vergleich der Parameter vor, während und nach Marathon

#### 4.3.1 „Herzfrequenz“

Die durchschnittliche Herzfrequenz während des 24-Stunden-EKG, das im Zuge von Visite 1 und zeitlich darüber hinaus aufgezeichnet wurde, betrug 66 Schläge pro Minute mit einer Standardabweichung von 7 Schlägen pro Minute.

Während des Rennens stieg die Herzfrequenz signifikant auf im Mittel 150 Schläge pro Minute mit einer Standardabweichung von 12 Schlägen pro Minute an ( $p < 0,001$ ).

Eine Stunde nach dem Lauf war die Herzfrequenz ebenso signifikant gegenüber der 24-Stunden-Aufnahme erhöht mit durchschnittlich 106 Schlägen pro Minute und einer Standardabweichung von 14 Schlägen pro Minute ( $p < 0,001$ ).

Die durchschnittlichen Herzfrequenzwerte während des 24-Stunden-EKG und des post-Marathon-EKG, welches ab einer Stunde nach Laufende aufzeichnete, waren hingegen vergleichbar ( $66 \pm 7$  vs.  $67 \pm 5$  Schläge pro Minute,  $p = 0,229$ ) und stark miteinander korrelierend ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,001$ ).

Einen Überblick der gemessenen Veränderungen der Herzfrequenz vor, während und nach Marathon gibt Tabelle 14 (s. unten und S. 31).

<b><i>EKG-Kriterium „Herzfrequenz“</i></b>	<b><i>Mittelwert ± Standardabweichung</i></b>	<b><i>Minimum / Maximum</i></b>
<i>Herzfrequenz durchschnittlich im Ruhe-EKG (Schläge/min.)</i>	55 ± 8	43 / 72
<i>Herzfrequenz minimal im 24-Stunden-EKG (Schläge/min.)</i>	48 ± 5	37 / 59

<i>Herzfrequenz durchschnittlich im 24-Stunden-EKG (Schläge/min.)</i>	66 ± 7	56 / 79
<i>Herzfrequenz maximal im 24-Stunden-EKG (Schläge/min.)</i>	127 ± 23	89 / 170
<i>Herzfrequenz minimal im 72-Stunden-EKG (Schläge/min.)</i>	45 ± 9	28 / 62
<i>Herzfrequenz durchschnittlich im 72-Stunden-EKG (Schläge/min.)</i>	67 ± 8	54 / 86
<i>Herzfrequenz maximal im 72-Stunden-EKG (Schläge/min.)</i>	162 ± 22	95 / 185

Tab. 14: Untersuchtes EKG-Kriterium der "Herzfrequenz"

#### 4.3.2 „Supraventrikuläre Extrasystolen“

Der Median der Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen (SVES) war grundsätzlich sehr gering mit 9 pro 100000 Schläge bei einem Interquartilsabstand (IQR) von 3 - 25 während des 24-Stunden-EKG.

Das post-Marathon-EKG zeigte im Median ebenfalls nur 7 SVES pro 100000 Schläge (IQR: 5 - 31).

Verglichen mit den Ausgangsdaten des 24-Stunden-EKG nahm die Anzahl der SVES pro 100000 Schläge während des Marathons signifikant ab (im Median 0 SVES pro 100000 Schläge bei IQR von 0 - 3,  $p < 0,001$ ).

Die Anzahl auftretender SVES blieb weiter gering bis eine Stunde nach Marathon (im Median 0 SVES pro 100000 Schläge bei IQR von 0 - 0,  $p < 0,001$ ).

Über die Zeitdauer des gesamten Rennens selbst waren jedoch keine signifikanten Veränderungen in der Anzahl auftretender SVES feststellbar (alle  $p > 0,05$ ).

Einen Überblick zur absolut gemessenen Anzahl der SVES gibt Tabelle 15 (s. S. 32).

<b>EKG-Kriterium „SVES“</b>	<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>	<b>Minimum / Maximum</b>
<i>Anzahl der SVES im 24-Stunden-EKG</i>	16 ± 23	0 / 89
<i>Anzahl der SVES im 72-Stunden-EKG</i>	46 ± 61	4 / 234

Tab. 15: Untersuchtes EKG-Kriterium der „SVES“

Interessanterweise ließ sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SVES und dem Alter der Probanden feststellen: so korrelierten sowohl die Anzahl der SVES während des 24-Stunden-Baseline-EKG ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,013$ ) als auch noch deutlicher die Anzahl der SVES während des Marathons ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,004$ ) mit der Höhe des Alters der Teilnehmer (vgl. Tabelle 16 unten).

<b>Korrelation</b>	<b>Probandenalter</b>
<i>Anzahl SVES während 24-Stunden-EKG</i>	$r = 0,55$ , $p = 0,013$
<i>Anzahl SVES während Marathon-EKG</i>	$r = 0,62$ , $p = 0,004$

Tab. 16: Positive Korrelation zwischen dem Auftreten von SVES und Probandenalter

Keine signifikante Korrelation ergab der Vergleich des Auftretens von SVES mit der jeweiligen Probanden-Zielzeit.

Ebenso ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl von SVES und dem jeweiligen Trainingspensum sowie BMI eruieren (vgl. Tabelle 17 unten).

<b>Korrelation</b>	<b>Zielzeit</b>	<b>Trainingskilometer letzte 10 Wochen vor Marathon</b>	<b>BMI</b>
<i>Anzahl SVES während 24-Stunden-EKG</i>	$r = 0,15$ $p = 0,531$	$r = 0,29$ $p = 0,210$	$r = 0,27$ $p = 0,249$
<i>Anzahl SVES während Marathon-EKG</i>	$r = 0,21$ $p = 0,378$	$r = 0,20$ $p = 0,396$	$r = 0,01$ $p = 0,984$

Tab. 17: Fehlende Signifikanz zwischen dem Auftreten von SVES und Zielzeit, Trainingspensum, BMI

Es ließ sich demgegenüber hingegen ein Zusammenhang zwischen der Anzahl von SVES im 24-Stunden-EKG sowie ersten Quartil des Marathon-EKG und der Anzahl zuvor absolvierter Marathonläufe nachweisen ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,003$  für SVES im 24-Stunden-EKG und Anzahl Marathonläufe sowie  $r = 0,50$ ,  $p = 0,024$  für SVES im ersten Quartil Marathon-EKG und Anzahl Marathonläufe).

Weiterhin zeigte sich interessanterweise eine signifikante negative Korrelation zwischen der Anzahl der SVES und der Belastungsintensität während des Marathons (vgl. Tabelle 18 unten).

<b>Korrelation</b>	<i>Belastungsintensität Marathon</i>
<i>Anzahl SVES während Marathon-EKG</i>	$r = - 0,47$ , $p = 0,038$

Tab. 18: Negative Korrelation zwischen Anzahl der SVES und Belastungsintensität während Marathons

#### 4.3.3 „Ventrikuläre Extrasystolen“

Die beschriebenen Verhältnisse zu Auftreten und Veränderungen der SVES über die Aufnahmezeit entfallen vergleichbar auf die Anzahl ventrikulärer Extrasystolen (VES) während der 24-Stunden- respektive post-Marathon-EKG-Aufnahmen (im Median 4 VES pro 100000 Schläge bei einer IQR von 2 - 16 respektive 2 VES pro 100000 Schläge bei einer IQR von 1 - 3).

Ein Proband zeigte polytope VES während des 24-Stunden-EKG (insgesamt 147), interessanterweise allerdings keine einzige VES während des Marathons. Dieser Proband war nicht signifikant älter als der Durchschnitt der anderen Probanden (51 Jahre vs.  $45 \pm 8$  Jahre,  $p > 0,05$ ).

Verglichen mit den Ausgangsdaten des 24-Stunden-EKG nahm die Anzahl der VES pro 100000 Schläge während des Marathons signifikant ab (im Median 0 VES pro 100000 Schläge bei IQR von 0 - 0,  $p = 0,008$ ).

Die Anzahl 1-h post-Marathon auftretender VES unterschied sich hingegen nicht signifikant im Vergleich zu den Ausgangsdaten des 24-Stunden-EKG (im Median 0 VES pro 100000 Schläge bei IQR von 0 - 15,  $p = 0,064$ ). Über die gesamte Dauer des Marathonlaufes selbst

waren keine signifikanten Veränderungen in der Anzahl auftretender VES feststellbar (alle  $p > 0,05$ ).

Des Weiteren wurden bei 17 der 20 Probanden keine VES im vierten und somit letzten Zeitquartil des Rennens sowie im Abschnitt 1 Stunde post-Marathon beobachtet.

Einen Überblick zur absolut gemessenen Anzahl der VES schafft Tabelle 19 (s. unten).

<b><i>EKG-Kriterium „VES“</i></b>	<b><i>Mittelwert ± Standardabweichung</i></b>	<b><i>Minimum / Maximum</i></b>
<i>Anzahl der VES im 24-Stunden-EKG</i>	14 ± 32	0 / 147
<i>Anzahl der VES im 72-Stunden-EKG</i>	12 ± 21	0 / 94

Tab. 19: Untersuchtes EKG-Kriterium der „VES“

Es ließ sich keine Assoziation zwischen dem Auftreten von VES und der Belastungsintensität während des Marathons herstellen (vgl. Tabelle 20 unten).

<b><i>Korrelation</i></b>	<b><i>Belastungsintensität Marathon</i></b>
<i>Anzahl VES während Marathon-EKG</i>	r = 0,10 p = 0,642

Tab. 20: Fehlende Assoziation zwischen Anzahl der VES und Belastungsintensität während Marathons

#### 4.3.4 Zusammenfassung

Eine vergleichende Zusammenfassung der Anzahl von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen sowie Herzfrequenzen vor, während und nach Marathon präsentiert Tabelle 21 (s. S. 35).

<b>EKG-Kriterien</b>	<b>Vor Marathon</b>	<b>Während Marathon</b>		<b>Post-Marathon</b>
		<b>Quartile 1 - 4</b>	<b>1-h post-Marathon</b>	
<i>Aufnahmezeit total (hh:min)</i>	23:00 ± 00:43	03:59 ± 0:29	01:00 ± 00:00	59:36 ± 13:18
<i>Herzfrequenz (Schläge/min.)</i>	66 ± 7	150 ± 12 *	106 ± 14 *	67 ± 5 ***
<i>SVES (pro 100000 Schläge)</i>	9 (3 - 25)	0 (0 - 3) *	0 (0 - 0) *	7 (5 - 31) ***
<i>VES (pro 100000 Schläge)</i>	4 (2 - 16)	0 (0 - 0) **	0 (0 - 15) ***	2 (1 - 3) ***

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Median (IQR)

Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), ventrikuläre Extrasystolen (VES)

\* p < 0.001 verglichen mit vor Marathon bzw. 24-Stunden-EKG (Baseline-Holter)

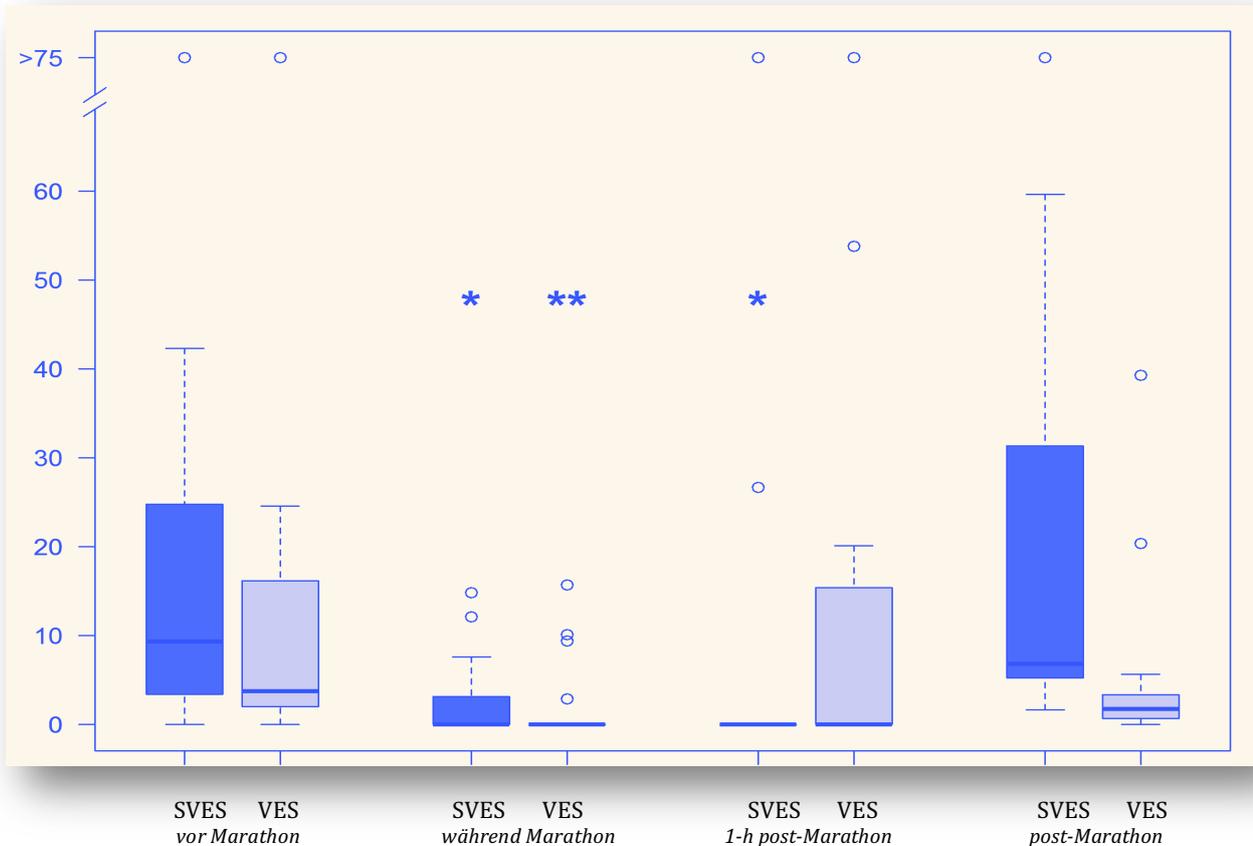
\*\* p = 0.008 verglichen mit vor Marathon bzw. 24-Stunden-EKG (Baseline-Holter)

\*\*\* p > 0.05 verglichen mit vor Marathon bzw. 24-Stunden-EKG (Baseline-Holter)

Tab. 21: Wichtige EKG-Charakteristika vor, während und nach Marathon

Abbildung 2 (s. S. 36) zeigt die Anzahl von SVES und VES pro 100000 Schläge “vor”, “während”, “1-h post-Marathon” und “post-Marathon”. Der Zeitabschnitt “post-Marathon” repräsentiert die EKG-Aufzeichnung ab 1 Stunde nach Marathonende.

Durchschnittliche Anzahl  
von Extrasystolen  
pro 100000 Schläge



\*  $p < 0,001$  verglichen mit vor Marathon bzw. 24-Stunden-EKG (Baseline-Holter)

\*\*  $p = 0,008$  verglichen mit vor Marathon bzw. 24-Stunden-EKG (Baseline-Holter)

Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), ventrikuläre Extrasystolen (VES)

Weitere Erklärungen:

Die Boxen entsprechen dem Interquartilsabstand (IQR)

Die Antennen/Whisker repräsentieren die Werte, die innerhalb der 1,5-fachen Spanne der IQR bezüglich des oberen Quartils liegen

Die durchgezogenen horizontalen Linien stellen jeweils den Median der erhobenen Zahlenwerte dar

Die Kreise außerhalb der Länge der Whisker repräsentieren Werte, die als Ausreißer behandelt werden

Abb. 2: Anzahl von SVES und VES pro 100000 Schläge vor, während, 1-h post-Marathon und nach Marathon

#### 4.4 EKG: Pathologische Untersuchungsergebnisse

Es traten während des 24-Stunden-Baseline- und 72-Stunden-Marathon-Holters weder supraventrikuläre noch ventrikuläre Tachykardien oder signifikante Bradykardien auf. Es wurden keine malignen Arrhythmien atrialen oder ventrikulären Ursprungs dokumentiert. Das Ruhe-EKG zeigte bei 25 % der Probanden Zeichen einer linksatrialen Dilatation.

Außerdem fand sich ein Rechtsschenkelblock (QRS-Intervall hier = 122 ms). Sinusbradykardien, allerdings ohne Sinuspausen oder AV-Block 2. Grades Typ Mobitz bzw. 3. Grades, wurden in nächtlichen Aufnahmeabschnitten des post-Marathon-EKG zweier Probanden dokumentiert.

Jedoch waren keine anderen relevanten suspekten Befunde in Ruhe-EKG, 24-Stunden-Baseline- sowie 72-Stunden-Marathon-Holter zu erheben.

#### **4.5 Elektrolyte, hochsensitiv-Troponin und Inflammationsstatus**

Prioritär in weiteren Unterstudien zur Hauptstudie „Enzy-MaGIC“ wurden u. a. Elektrolyte, kardiales Troponin sowie Inflammationsparameter untersucht (vgl. 8.1). Es wurden Veränderungen der Elektrolytkonzentration von Natrium, Kalium, Magnesium und Kalzium im Blutplasma nach dem Marathon im Vergleich zu vor dem Marathon überprüft. Lediglich die gemessene Magnesium-Konzentration zeigte sich nach dem Rennen signifikant tiefer ( $p < 0,001$ ).

Signifikante Änderungen der Plasma-Konzentrationen von Kalium und Kalzium waren hingegen nicht feststellbar ( $p = 0,134$  für Veränderungen der Kalium-Konzentration und  $p = 0,507$  für Veränderungen der Kalzium-Konzentration im Blutplasma).

Zwar sank die Natriumkonzentration trotz vermeintlicher Dehydratation und erfolgter Substitution während des Laufes, jedoch nicht in signifikantem Maße ( $p > 0,05$ ).

Bei Visite 1 lagen die gemessenen Konzentrationen für IL-6 und hs-cTnT bei allen Probanden unter der Nachweisgrenze. Allerdings zeigte sich direkt nach dem Marathon der Median der Blutspiegel für IL-6 und hs-cTnT im Vergleich zu den Vorwerten signifikant erhöht (der gemessene Median für IL-6 lag circa 17-fach höher, für hs-cTnT circa 4-fach höher, beide  $p < 0,001$ ).

Des Weiteren zeigte sich die mediane Konzentration des hs-CRP bei V3 unmittelbar im Anschluss an den Marathon signifikant höher als zum Messzeitpunkt V1 vor dem Marathon (circa 11-fach erhöhter Blutspiegel). Es ließen sich jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Konzentrationsänderungen von Elektrolyten, hs-cTnT, IL-6 und hs-CRP und dem Auftreten von SVES und VES herstellen (alle  $p > 0,05$ ).

Die dokumentierten Blutplasmaspiegel und entsprechenden Veränderungen von Elektrolyten, IL-6, hs-CRP und hs-cTnT sind in Tabelle 22 (s. S. 38) dargestellt.

<b>Bestimmter Blut-Parameter</b>	<b>Visite 1: vor Marathon</b>	<b>Visite 3: unmittelbar nach Marathon #</b>
<i>Natrium (mmol/L)</i>	140 ± 2	135 ± 16 p > 0,05
<i>Kalium (mmol/L)</i>	4,15 ± 0,31	4,05 ± 0,40 p > 0,05
<i>Kalzium (mmol/L)</i>	2,39 ± 0,09	2,43 ± 0,29 p > 0,05
<i>Magnesium (mmol/L)</i>	0,86 ± 0,07	0,73 ± 0,10 p < 0,001
<i>IL-6 (ng/L)</i>	2,0 (0,0)	33,1 (24,1 - 37,0) p < 0,001
<i>hs-cTnT (ng/L)</i>	6 (4 - 7)	25 (20 - 45) p < 0,001
<i>hs-CRP (mg/L)</i>	0,83 (0,57 - 1,18)	9,13 (6,48 - 13,63) p < 0,001

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Median (IQR)

# entspricht Anpassung an Veränderung des Plasmavolumens gemäß Dill et al., 1974

p jeweils verglichen mit vor Marathon

Tab. 22: Gemessene Blut-Parameter Elektrolyte, IL-6, hs-cTnT und hs-CRP vor und nach Marathon

## 4.6 Kortisol

Kortisol-Messungen waren insbesondere Teile weiterer Unterstudien zur Hauptstudie „Enzy-MaGIC“ (vgl. 8.1). Die im Blutplasma gemessenen durchschnittlichen Kortisol-Spiegel stiegen nach dem Marathon signifikant an: von  $5,21 \pm 1,92$  ng/ml bei V1 auf  $24,19 \pm 7,08$  ng/ml bei V3 ( $p < 0,001$ , vgl. Tabelle 23, S. 39).

Innerhalb der beobachteten 72 Stunden nahm der durchschnittliche Kortisol-Spiegel wiederum signifikant auf das Ausgangsniveau ab ( $p < 0,001$ ).

Dabei korrelierten höhere Kortisol-Spiegel nach dem Rennen (V3) mit einer verminderten Anzahl von SVES während des Rennens ( $r = - 0,46$ ,  $p = 0,054$ ), 1-h post-Marathon ( $r = - 0,40$ ,  $p = 0,054$ ) und bis 72 Stunden im Anschluss (V5) an das Rennen ( $r = - 0,50$ ,  $p = 0,047$ ) (vgl. Tabelle 24 unten).

Allerdings ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Kortisol-Spiegel und der Prävalenz von VES während des Marathons ( $r = 0,05$ ,  $p = 0,860$ ) sowie nach dem Rennen ( $r = - 0,40$ ,  $p = 0,105$ ) nachweisen (vgl. Tabelle 25, S. 40).

<b>Kortisol-Spiegel im Blut</b>	
Visite 1: vor Marathon (ng/ml)	5,21 ± 1,92
Visite 3: unmittelbar nach Marathon (ng/ml)	24,19 ± 7,08 $p < 0,001$

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung

Tab. 23: Gemessene Kortisol-Spiegel im Blut vor und nach Marathon

<b>Korrelation</b>	Kortisol-Spiegel nach dem Marathon (V3)
Anzahl SVES während Marathon	$r = - 0,46$ $p = 0,054$
Anzahl SVES 1-h post-Marathon	$r = - 0,40$ $p = 0,054$
Anzahl SVES 72 h nach Marathon (V5)	$r = - 0,5$ $p = 0,047$

Tab. 24: Negative Korrelation zwischen Höhe des Kortisol-Spiegels und Anzahl SVES

<b>Korrelation</b>	<i>Kortisol-Spiegel nach dem Marathon (V3)</i>
<i>Anzahl VES während Marathon</i>	r = 0,05 p = 0,860
<i>Anzahl VES nach Marathon</i>	r = - 0,40 p = 0,105

Tab. 25: Fehlender Zusammenhang zwischen Höhe des Kortisol-Spiegels und Anzahl VES

#### 4.7 Konklusion und Fazit

Das untersuchte Kollektiv männlicher Marathonläufer ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen wies während des Marathons keine erhöhte Prävalenz von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen oder sonstigen malignen Arrhythmien auf.

Vielmehr traten während der Marathonbelastung signifikant weniger SVES und VES auf.

Die Prävalenz von SVES und VES zeigte sich grundsätzlich unabhängig von Elektrolytstatus und Änderungen der kardialen und inflammatorischen Marker. Lediglich erhöhte Kortisol-Spiegel nach Marathonende korrelierten mit einer geringeren Prävalenz von SVES während des Marathons, 1-h post-Marathon sowie bis 72 Stunden nach Laufende.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Marathonlaufen bei Läufern ohne kardiovaskuläre Erkrankung per se nicht für potentiell lebensgefährliche Arrhythmien prädisponierte.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Repräsentatives Kollektiv

Wie bereits angeführt, ist allgemein bekannt, dass eine intensive körperliche Aktivität mit einem erhöhten Risiko einen SCD zu erleiden assoziiert ist (Albert et al., 2000; Redelmeier, 2007; Kim et al., 2012). Insbesondere Männer jüngeren bis mittleren Alters scheinen während eines Marathonlaufs und vorzugsweise gegen Ende desselbigen gefährdet zu sein (Redelmeier, 2007; Kim et al., 2012). Die von uns untersuchten 20 männlichen Probanden waren durchschnittlich 45 Jahre alt und entsprachen damit der vermeintlichen Risikopopulation.

### 5.2 Bedeutung ventrikulärer Arrhythmien

Erklärungsversuche für ein erhöhtes Risiko des SCD unter körperlicher Belastung sowie im Zuge anschließender Erholung wurden bereits in früheren Studien vorgebracht, sind allerdings teils von spekulativem Charakter (Albert et al., 2000; Redelmeier, 2007; Kim et al., 2012).

Wie eingangs beschrieben könnte ein möglicher erklärender Mechanismus das Auftreten zuvor nicht detektierter maligner Arrhythmien bzw. ventrikulärer Extrasystolen (VES) sein (Meyer et al., 2012).

Bereits publizierte Studien konnten nachweisen, dass insbesondere häufige VES zum einen bei körperlicher Belastung mit erhöhter Mortalität einhergehen (Jouven et al., 2000).

In diesem Zusammenhang wurde ein großes Kollektiv prinzipiell herzgesunder Männer mittleren Alters mit langjährigem Follow-Up untersucht und eine signifikant erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität bei Probanden, die unter körperlicher Belastung ventrikuläre Arrhythmien aufwiesen, gezeigt (Jouven et al., 2000).

Zum anderen fand diese Erkenntnis Vertiefung, indem dargestellt werden konnte, dass ebenso Probanden, die während der Erholungsphase nach körperlicher Belastung ventrikuläre Arrhythmien präsentierten, einer erhöhten Mortalität unterlagen (Frolkis et al., 2003).

Allerdings gibt es ebenso Untersuchungen, welche diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt stützen können (s. 5.3).

In unserer Studie gab es lediglich einen Probanden mit häufigen VES. Dieser hatte 147 VES pro 24 Stunden bei Visite 1, wies allerdings während des Marathons keine VES auf. Zudem war er nicht signifikant älter als die anderen Läufer.

Rimensberger et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: unter 38 Marathonläufern mittleren Alters ohne bekannte kardiale Erkrankung fanden sie alleinig 3 Läufer mit mindestens 100 VES pro 24 Stunden, wobei diese signifikant älter waren (Rimensberger et al., 2013). Höhergradige ventrikuläre Arrhythmien stellten wir zu keinem Untersuchungszeitpunkt fest.

### **5.3 Bedeutung einer kardiovaskulären Grunderkrankung**

Dass das Auftreten häufiger VES das Risiko für den SCD in der Allgemeinbevölkerung erhöht (s. 5.2), wurde bereits beschrieben (Atakite et al., 2013). Jedoch ist nicht ausgeschlossen, dass hierzu untersuchte Probanden an einer latenten, klinisch inapparenten kardiovaskulären Erkrankung litten (Cheriyath et al., 2011).

So wurde an anderer Stelle das Ergebnis erbracht, dass bei herzgesunden Probanden das Auftreten jeglicher VES nicht mit einem erhöhten Risiko für den SCD assoziiert ist (Lee et al., 2012).

Gut untersucht ist jedoch gleichzeitig die bestehende erhöhte Mortalität von Männern, die an einer strukturellen Herzerkrankung und parallel dem Auftreten von VES leiden (Ruberman et al., 1977; Bikkina et al., 1993; Engstrom et al., 1999). Das alleinige Auftreten von VES bei körperlicher Belastung erhöht für sich also wahrscheinlich nicht das Risiko eines SCD. Die gegebenenfalls lebensgefährliche Bedeutung erhält erst die Kombination aus ventrikulären Arrhythmien und struktureller Herzerkrankung (vgl. 1.3 und Ruberman et al., 1977). Unterstützt wird dieser Fakt durch Untersuchungen an Athleten mit ventrikulären Arrhythmien, deren Risiko für das Erleiden eines schweren kardiovaskulären Ereignisses vom Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung abhing (McClaskey et al., 2013).

Biffi et al. formulierten in diesem Sinne, dass bei jungen Athleten und fehlender struktureller Herzerkrankung das Auftreten von VES lediglich Ausdruck eines sogenannten "athlete's heart syndrome" ohne jegliche nachteilige klinische Relevanz sein könnte (Biffi et al., 2002).

Es ist demnach denkbar, dass zwar das Auftreten von VES mit bestimmten strukturellen Herzerkrankungen assoziiert ist, die ventrikuläre Arrhythmie selbst allerdings weniger ursächlich für den SCD als symptomatisch für die zugrundeliegende strukturelle kardiale Erkrankung ist. So könnte das Auftreten von VES für eine anstrengungsbedingte Ischämie des Herzmuskels bei zugrundeliegender, aber klinisch inapparenter koronarer Herzkrankheit sprechen. Der SCD würde hier also stets die erstmalige klinische Manifestation einer strukturellen Herzerkrankung darstellen. Die relativ häufigen hypertrophen und dilatativen Kardiomyopathien, die seltene arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie sowie der in der Bevölkerung wiederum weitreichend verbreitete Mitralklappenprolaps sind hier beispielhaft für strukturelle Herzerkrankungen zu nennen (vgl. 1.3.1 und Maron, 1997; Fontaine et al., 1998; Pogwizd, 1998; La Vecchia et al., 1998).

#### **5.4 Bedeutung supraventrikulärer Extrasystolen**

Die aktuelle Datenlage zum Stellenwert von SVES bei körperlicher Belastung ist relativ schlecht. Die Bedeutung und etwaige Vorhersagekraft von SVES bei offensichtlich gesunden Sportlern hinsichtlich gegebenenfalls nachteiliger klinischer Folgen bzw. des Risikos des SCD ist wahrscheinlich wesentlich, bleibt aber unklar. Kontroverse Studien wurden hierzu in der Vergangenheit publiziert (Cheriyath et al., 2011; Qureshi et al., 2014; Inohara et al., 2013).

Man muss wissen, dass das Auftreten von SVES unter Sportlern per se nicht ungewöhnlich ist. Diskutiert wurde bereits ob dies Anzeichen einer latenten kardialen Erkrankung oder eines trainingsinduzierten elektrophysiologischen und strukturellen kardialen Umbaus sein könnte (Qureshi et al., 2014; Heidbuchel et al., 2006; Ozawa et al., 2014).

In unserem untersuchten Kollektiv war die Anzahl von SVES bereits im 24-Stunden-Baseline-EKG niedrig und nahm während der körperlichen Belastung sogar noch signifikant weiter ab. Allerdings könnte die Abnahme der registrierten SVES in der gesteigerten Herzfrequenz während des Marathonlaufs begründet sein.

## **5.5 Zusammenhang von Arrhythmien, autonomem Nervensystem und Kortisol**

Es gibt unterschiedliche Vorstellungen über die Entstehung häufiger VES. Wahrscheinlich spielt ein Ungleichgewicht im Aktivitätsniveau des vegetativen Nervensystems eine wichtige Rolle. So wird angenommen, dass ventrikuläre Arrhythmien bevorzugt entstehen, wenn Parasympathikotonus reduziert und entsprechend Sympathikotonus verstärkt ist. Diese Konstellation mit erhöhten Katecholamin-Spiegeln, welche eine sympathikotone Überaktivität abbilden, bei Belastung und relativ vermindertem Vagotonus bei Erholung findet sich typischerweise im Rahmen einer körperlichen Extrembelastung (Corrado et al., 2006).

Zwischen der Höhe des Kortisol-Spiegels und dem numerischen Auftreten von VES bestand in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang. Gerade im letzten Quartil des Marathons sowie 1-h post-Marathon wurden bei der Mehrzahl der Probanden interessanterweise überhaupt keine VES aufgezeichnet.

Zwar ließ sich in unserer Studie feststellen, dass Teilnehmer mit unmittelbar nach dem Marathon höheren Kortisol-Spiegeln weniger SVES während des Marathons, 1-h post-Marathon sowie bis 72 Stunden nach Rennende - und umgekehrt - aufwiesen. Erhöhte Kortisol-Spiegel stützen die These eines anhaltend verstärkten Sympathikotonus bei körperlicher Extrembelastung. Allerdings untermauern die Befunde vermindert auftretender SVES und insbesondere fehlender häufiger VES respektive maligner Arrhythmien nicht die Theorie einer vermehrten Suszeptibilität für Arrhythmien bei körperlicher Anstrengung oder unmittelbar nachfolgender Rehabilitation aufgrund eines vegetativen Ungleichgewichts im Sinne einer sympathikotonen Überaktivität.

## **5.6 Zusammenhang von Arrhythmien und spezifischen Biomarkern sowie Elektrolyten**

Nicht nur elektrophysiologische Auffälligkeiten und Veränderungen des Kortisol-Spiegels fanden Beachtung in unserer Studie, sondern auch Alterationen von Elektrolyten, kardialem Troponin, hochsensitivem CRP und IL-6. Für letzteres konnte bereits der Nachweis eines unabhängigen Prädiktors für den SCD bei prinzipiell asymptomatischen europäischen Männern mittleren Alters erbracht werden (Empana et al., 2010). Der Zusammenhang zwischen

Inflammationsstatus und Arrhythmien auf Vorhof- und Ventrikelebene wurde außerdem mehrfach beschrieben (Chen et al., 2011; Patel et al., 2010; Streitner et al., 2009). Daher waren regelmäßige Blutkontrollen mit Überprüfung ausgewählter Biomarker obligater Teil unserer Studie.

Wir stellten mit unserer Studie fest, dass die Biomarker IL-6, hs-CRP und hs-cTnT unmittelbar nach dem Marathonlauf verglichen mit vor dem Marathonlauf deutlich erhöht waren. Allerdings ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Prävalenz von SVES oder VES während des Marathons herstellen. So unterschied sich der IL-6-Wert des Probanden mit häufigen VES im 24-Stunden-Baseline-EKG nicht signifikant von den IL-6-Werten der Probanden mit fehlenden VES.

Als potenziell kardiale Arrhythmien induzierend gilt eine Hypokaliämie (Hollifield, 1989). Die Blutkonzentration für Kalium zeigte sich nach Laufende jedoch nicht signifikant alteriert.

Der Magnesiumspiegel hingegen war nach Marathon signifikant erniedrigt, jedoch war andererseits keine Assoziation mit dem Auftreten etwaiger Arrhythmien nachweisbar.

Weiterhin gilt eine Hyponatriämie bekanntermaßen als Risikofaktor für einen SCD (Kim et al., 2012). Zwar sank die Natriumkonzentration während des Laufes, jedoch nicht in signifikantem Maße.

## **5.7 Zusammenhang von Arrhythmien und kardialer Repolarisation**

Weiterhin besteht die Hypothese, dass eine veränderte kardiale Repolarisation im Zuge von oder nach starker körperlicher Belastung potenziell maligne Arrhythmien verursachen könnte. Scherr et al. legten in diesem Zusammenhang durch eine Untersuchung männlicher Probanden mittleren Alters dar, dass sich unmittelbar im Anschluss eines Marathons die kardiale Repolarisation verändert zeigte (Scherr et al., 2012).

In diesem Zusammenhang ist die QT-Zeit als Maß für die intraventrikuläre Erregung bedeutsam. Jedoch erbrachte innerhalb unserer Studie das Ruhe-EKG keinen Probanden mit pathologisch verlängerter QT-Zeit im Sinne eines Long-QT-Syndroms, sodass über den Zusammenhang mit der Entstehung potenziell letaler Herzrhythmusstörungen bei körperlicher Belastung leider keine weitergehenden Aussagen gemacht werden können.

Weiterhin erhoben wir die  $T_{\text{peak-T}_{\text{end}}}$ -Dauer ( $T_{\text{pe}}$ ) und das  $T_{\text{pe}}/\text{QT}$ -Verhältnis als bekannte Marker der kardialen Repolarisation und fakultativ non-invasive Parameter einer Arrhythmogenese.

Scherr et al. legten in ihrer Studie zum München Marathon 2009 vor, dass die  $T_{\text{pe}}$  im Ruhe-EKG vor dem Rennen durchschnittlich  $83,7 \pm 11,0$  ms betrug. Wir erhielten messtechnisch davon abweichende Werte mit im Mittel  $87,4 \pm 6,2$  ms. Die folglich in beiden Studien gemessenen Normwerte für  $T_{\text{pe}}$  im Ruhe-EKG in Verbindung mit dem Fehlen relevanter ventrikulärer Arrhythmien beim Marathonlauf unterstreichen ggf. den prädiktiven Wert von  $T_{\text{pe}}$ . Hingegen waren die Werte der  $T_{\text{pe}}/\text{QT}$ -Ratio vergleichbar zu unserer Studie. Dass die bestimmten Parameter der Untersuchung des Ruhe-EKG eines relativen kleinen Kollektivs entstammen und somit nicht gleichermaßen auf eine körperliche Belastungssituation übertragbar sind, stellt einen möglichen Erklärungsansatz hierfür dar.

## 5.8 Neue Aufnahmetechnik und Limitationen der Studie

Die vorgelegte Studie „Enzy-MaGIC-Holter“ ist in ihrer Gesamtheit die erste, die sich der Analyse elektrokardiographischer Parameter und Veränderungen während eines Marathons und im zeitlichen Anschluss an diesen hinsichtlich vor allem kardialer Arrhythmien widmet.

Insgesamt lässt sich sagen, dass kein erhöhtes Risiko für Arrhythmien nachgewiesen werden konnte.

Die Zahl registrierter VES vor, während und nach Ereignis des München Marathon 2013 war in unserem Kollektiv herzgesunder Männer prinzipiell sehr niedrig. Dies könnte am im Vorfeld selektierten Patientengut liegen, da unsere Screening-Untersuchungen und Testungen keine bedeutenden kardiovaskulären Auffälligkeiten erbrachten bzw. aufgrund kardialer Erkrankung potenziell gefährdete Probanden a priori von unserer Studie ausgeschlossen worden wären.

Anzumerken ist hierbei, dass wir das Langzeit-EKG während des Marathons und kontinuierlich bis 72 Stunden im Anschluss an diesen mit einem neuartigen 1-Kanal-EKG durchführten, wobei der ursprünglich vorgesehene Aufnahmezeitraum von 72 Stunden bei 16 von 20 Probanden aufgrund vorzeitigen Batteriewersagens nicht vollständig erreicht wurde.

Die Erfassung supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen bzw. maligner Arrhythmien ist mit dieser Aufnahmetechnik grundsätzlich gewahrt, gestaltet sich aber diffiziler im Vergleich zu einem handelsüblichen 3-Kanal-EKG. Gerade zu Anfang der Aufzeichnung des Marathon-EKG (vornehmlich im ersten Quartil des Laufs) waren vermehrt Artefakte feststellbar. Da jedoch dieser artifiziell-bedingt teils nur eingeschränkt beurteilbare Abschnitt lediglich circa 10 % der gesamten Aufnahmezeit ausmacht, sollte dieser Umstand zu keiner wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse führen.

Es lässt sich somit grundsätzlich eine suffiziente Quantität und Qualität der untersuchten Aufnahmen annehmen, sodass profunde Aussagen über die erhaltenen Untersuchungsergebnisse gemacht werden können.

Wir beobachteten in der gezielten Auswertung von Ruhe-EKG, 24-Stunden-EKG („Baseline-Holter“) und 72-Stunden-EKG („Marathon-Holter“) keine potenziell malignen Arrhythmien, weshalb wir unsere Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Suszeptibilität der Extremlastung eines Marathons für maligne Arrhythmien nur schwerlich generalisieren können. Unsere Konklusionen in Bezug auf elektrokardiographische Veränderungen bei gesunden Läufern sind daher primär von beschreibendem Charakter.

Unsere Studie „Enzy-MaGIC-Holter“ ist in der Aussagekraft der Ergebnisse weiterhin insofern limitiert, als die untersuchte Kohorte mit 20 Probanden vergleichsweise klein ist, wobei lediglich die limitierte Anzahl der verwendeten neuen kabellosen EKG-Geräte die Größe des untersuchten Kollektivs begrenzte. Das für den Marathon verwendete 1-Kanal-Holter-EKG ist bis dato neuartig, da das Monitoring allein über einen Brustgurt und eine Funkuhr erfolgte und somit den Läufer in der körperlichen Ausübung nicht einschränkte. Nie zuvor erfolgte ein kontinuierliches Monitoring während eines Marathonlaufs mittels dieser Technik, welche für Artefakte überwiegend unanfällig zu sein scheint.

Was unsere Studie im Kontext einer bei den Läufern möglicherweise vorhandenen strukturellen Herzerkrankung betrifft, erfolgten zwar umfassende Untersuchungen zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Aufdeckung etwaiger kardiovaskulärer Grunderkrankungen (Anamnese und klinische Untersuchung, spiroergometrische Leistungstestung, Echokardiographie, Laboruntersuchungen sowie Ultraschalluntersuchung der extrakraniellen Gefäße). Aufgrund der angewandten Methodik zeigt sich unsere Studie insofern jedoch limitierend, als wir zur Erfassung einer möglicherweise vorliegenden kardiovaskulären Erkrankung keine Untersuchung durchführten, welche in dieser Hinsicht heutzutage vollumfänglich als Goldstandard etabliert ist. Hier wäre zur Detektion eine Koronarangiographie oder kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) als Funktions- und Perfusionsdiagnostikum des Herzmuskels womöglich ein geeigneteres methodisches Instrument gewesen.

## **5.9 Ausblick**

Unsere Studie konnte nicht zeigen, dass die körperliche Extremlast eines Marathons bei Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung das Arrhythmierisiko erhöht und folglich für den SCD prädisponiert.

Prinzipiell erstrebenswert und gleichzeitig notwendig zeigt sich fortwährendes wissenschaftliches Interesse am thematischen Spektrum von körperlicher Extremlast, kardialen Arrhythmien und plötzlichem Herztod.

Zukünftige klinische Studien sollten weiterhin Kriterien berücksichtigen, die hier kurz beschrieben werden sollen.

Zum einen sollte das untersuchte Kollektiv möglichst groß gewählt werden, um eine ausreichend große Teststärke bzw. Power zu erhalten. So ließe sich eine bedeutende statistische Signifikanz und Übertragbarkeit der Ergebnisse erzielen.

Zum anderen sollte das Vorliegen einer etwaigen strukturellen Herzerkrankung mittels einer weiterführenden kardiologischen respektive radiologischen Diagnostik überprüft werden. Diesbezüglich wären eine kardiale Computertomographie (CT) und Koronarangiogra-

phie zur Detektion atherosklerotischer Koronarstenosen sowie eine kardiale MRT zur ergänzenden funktionellen Darstellung des Herzmuskelgewebes denkbar. Dies würde eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse gewährleisten. Andererseits würden potenziell gefährdete Probanden identifiziert werden.

## 6 ÜBERSICHT DER HAUPTERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG

Regelmäßige moderate körperliche Aktivität schützt vor der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Im Gegensatz hierzu scheint hoch-intensive und lang andauernde körperliche Aktivität, wie zum Beispiel Marathonlaufen, mit einem erhöhten Risiko für den SCD einherzugehen. Maligne Arrhythmien sind hierfür die Hauptursache. Systematische Untersuchungen zur Detektion von Herzrhythmusstörungen während eines Marathonlaufs liegen bisher nicht vor.

In der Studie „Enzy-MaGIC-Holter“ erhielten 20 gesunde männliche Probanden im Alter von  $45 \pm 8$  Jahren ein EKG-Monitoring. Fünf Wochen vor dem München Marathon 2013 erfolgte die Aufzeichnung eines Ruhe-EKGs und eines 24h Langzeit-EKGs (Baseline). Zudem erfolgte ein ausführliches nicht-invasives kardiovaskuläres Screening (Echokardiographie, Carotisduplex, Belastungs-EKG, Spiroergometrie). Während des Marathonrennens wurde mittels kabellosen 1-Kanal-EKGs der Herzrhythmus aufgezeichnet. Das etwaige Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien oder Extrasystolen wurde ausgewertet. Zudem wurden der Elektrolytstatus und kardiale Marker (u. a. Troponin-T) sowie inflammatorische Parameter (u. a. Interleukin-6) vor und nach dem Marathon bestimmt.

Höhergradige Herzrhythmusstörungen traten weder in Ruhe noch während des Marathonrennens auf. Die Anzahl an supraventrikulären (SVES) und ventrikulären (VES) Extrasystolen im 24-Stunden-Baseline-EKG war niedrig (SVES: Median 9 (IQR 3-25), VES: Median 4 (IQR 2-16), jeweils pro 100.000 Schläge). Im Vergleich hierzu war die Anzahl der SVES und VES während des Marathons nochmals signifikant geringer (SVES: Median 0 (IQR 0-3,  $p < 0,001$ ), VES: Median 0 (IQR 0-0,  $p = 0,008$ ), jeweils pro 100.000 Schläge). Nach dem Marathonrennen waren Troponin-T im Mittel 4-fach und Interleukin-6 17-fach im Vergleich zu vor dem Rennen erhöht (jeweils  $p < 0,001$ ). Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SVES oder VES und Änderungen des Elektrolytstatus, kardialer oder inflammatorischer Marker.

Zusammenfassend war die Prävalenz von Herzrhythmusstörungen während des Marathons bzw. danach bei Läufern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen niedrig. Das Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen war unabhängig von Veränderungen von Elektrolyten und Biomarkern, die eine kardiale Schädigung oder inflammatorische Reaktion anzeigen.

Dies unterstreicht die Bedeutung eines kardiovaskulären Screenings vor intensiver und lang andauernder körperlicher Aktivität.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Albano AJ, Thompson PD, Kapur NK: Acute coronary thrombosis in Boston marathon runners. *N Engl J Med.* 2012, 366: 184-5.
- Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE: Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med.* 2000, 343: 1355-61.
- Almond C Christopher S D Almond<sup>1</sup>, Andrew Y Shin, Elizabeth B Fortescue, Rebekah C Mannix, David Wypij, Bryce A Binstadt, Christine N Duncan, David P Olson, Ann E Salerno, Jane W Newburger, David S Greenes C: Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med.* 2005, 352: 1550-1556.
- Charles Antzelevitch, Serge Sicouri, José M Di Diego, Alexander Burashnikov, Sami Viskin, Wataru Shimizu, Gan-Xin Yan, Peter Kowey, Li Zhang: Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm.* 2007, 4: 1114-1116.
- Atakite F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S: Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol* 2013, 112: 1263-1270.
- Begoña Benito, Gemma Gay-Jordi, Anna Serrano-Mollar, Eduard Guasch, Yanfen Shi, Jean-Claude Tardif, Josep Brugada, Stanley Nattel, Lluís Mont: Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011, 123: 13-22.
- Alessandro Biffi, Antonio Pelliccia, Luisa Verdile, Fredrick Fernando, Antonio Spataro, Stefano Caselli, Massimo Santini, Barry J Maron: Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 446-452.
- Bikkina M, Larson MG, Levy D: Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22: 1111-1116.
- Philipp Bohm, Jürgen Scharhag, Florian Egger, Karl-Heinz Tischer, David Niederseer, Christian Schmied, Tim Meyer: Sports-Related Sudden Cardiac Arrest in Germany. *Can J Cardiol.* 2021 Jan;37(1):105-112.
- Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornes Barzaga F, Margarita Dorantes Sánchez: Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 47: 1828-1834.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994,17: 961-969.
- Chen Y, Zhang Q, Liao YH, Cao Z, Du YM, Xia JD: Effect of tumor necrosis factor-alpha on neutralization of ventricular fibrillation in rats with acute myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2011, 2011: 565238.
- Cheriyath P, He F, Peters I, Li X, Alagona P, Jr., Wu C: Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011, 107: 151-155.
- Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, Koutsogiannis N, Zagli F, Alexopoulos D: Heart rate-dependence of QTc intervals assessed by different correction methods in patients with normal or prolonged repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010, 33: 553-560.

Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G: Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003, 42: 1959-63.

Corrado D, Migliore F, Basso C, Thiene G: Exercise and the risk of sudden cardiac death. *Herz* 2006, 31: 553-8.

Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C: Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010, 31: 243-259.

Dill DB, Costill DL: Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974, 37: 247-248.

Drezner JA, Michael John Ackerman, Jeffrey Anderson, Euan Ashley, Chad A Asplund, Aaron L Baggish, Mats Börjesson, Bryan C Cannon, Domenico Corrado, John P DiFiori, Peter Fischbach, Victor Froelicher, Kimberly G Harmon, Hein Heidbuchel, Joseph Marek, David S Owens, Stephen Paul, Antonio Pelliccia, Jordan M Prutkin, Jack C Salerno, Christian M Schmied, Sanjay Sharma, Ricardo Stein, Victoria L Vetter, Mathew G Wilson: the "Seattle Criteria". *Br J Sports Med* 2013, 47: 122-124.

Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM: Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58: 1254-1261.

Empana JP, Jouven X, Canoui-Poitaine F, Luc G, Tafflet M, Haas B: C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30: 2047-2052.

Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Juul-Moller S: Ventricular arrhythmias during 24-h ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis in men with and without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999, 246: 363-372.

Fischer CP: Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc. Immunol Rev.* 2006, 12 :6-33.

Fontaine G, Fontaliran F, Frank R: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: clinical forms and main differential diagnoses. *Circulation* 1998, 97: 1532-1535.

Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS: Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003, 348: 781-790.

Gallagher D: Klassifikation Körperfett. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000, 72: 694-701.

Grabs V, Nieman DC, Haller B, Halle M, Scherr J: The effects of oral hydrolytic enzymes and flavonoids on inflammatory markers and coagulation after marathon running: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2014, 6: 8.

Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Geen JT: Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008, 41: 567-74.

Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA: Incidence of Sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circulation* 2011, 123: 1594-1600.

Harmon KG, Asif IM, Malaszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Zigman ML, Ellenbogen R, Rao A, Ackerman MJ, Drezner JA: Incidence, Etiology, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in NCAA Athletes: A Decade in Review. *Circulation* 2015, 132: 10-19.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Kenneth E Powell, Steven N Blair, Barry A Franklin, Caroline A Macera, Gregory W Heath, Paul D Thompson, Adrian Bauman: Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007, 116: 1081-93.

Heidbuchel H, Corrado D, Biffi A, Hoffmann E, Panhuyzen-Goedkoop N, Hoogsteen J: Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13: 676-686.

Hickman PE, Julia M Potter, Con Aroney, Gus Koerbin, Emma Southcott, Alan H B Wu, Michael S Roberts: Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010, 411: 318-23.

Hollifield JW: Electrolyte disarray and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1989, 63: 21B-26B.

Inohara T, Kohsaka S, Okamura T, Watanabe M, Nakamura Y, Higashiyama A: Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort. *PLoS One* 2013, 8: e80853.

<http://www.uni-saarland.de/page/scd.html> (Stand: 07.09.2013)

<http://www.mplsheart.org/> (Stand: 07.09.2013)

<http://www.swissregard.ch/> (Stand: 07.09.2013)

Jackson AS, Pollock ML: „Generalized equations for predicting body density of men.“ *Br J Nutr* 1978, 40: 497-504.

Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P: Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000, 343: 826-833.

Kannankeril PJ, Goldberger JJ: Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2002, 282: H2091-8.

Kari S. Kaikkonen, Marja-Leena Kortelainen, Eeva Linna, Heikki V. Huikuri. Family History and the Risk of Sudden Cardiac Death as a Manifestation of an Acute Coronary Event. *Circulation*. 2006; 114: 1462-1467.

Kim JH, Rajeev Malhotra, George Chiampas, Pierre d'Hemecourt, Chris Troyanos, John Cianca, Rex N Smith, Thomas J Wang, William O Roberts, Paul D Thompson, Aaron L Baggish: Cardiac Arrest During Long-Distance Running Races. *N Engl J Med*. 2012, 366: 130-40.

Kindermann W: Plötzlicher Herztod beim Sport. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2005, Jahrgang 56, Nr. 4: 106-107.

Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, Kallirroi Kalantzi, Ilias Massis, Haralampos J Milionis, Christos Pappas, John A Goudevenos: Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2011, 107: 37-40.

Kors JA, Ritsema van Eck HJ: The meaning of the Tp– Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008, 41: 575-80.

- La Gerche A, Andrew T Burns, Don J Mooney, Warrick J Inder, Andrew J Taylor, Jan Bogaert, Andrew I Macisaac, Hein Heidbüchel, David L Prior: Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes. *Eur Heart J* 2012, 33: 998-1006.
- La Vecchia L, Ometto R, Centofante P, Varotto L, Bonanno C, Bozzola L: Arrhythmic profile, ventricular function, and histomorphometric findings in patients with idiopathic ventricular tachycardia and mitral valve prolapse: clinical and prognostic evaluation. *Clin Cardiol* 1998, 21: 731-735.
- Lee V, Hemingway H, Harb R, Crake T, Lambiase P: The prognostic significance of premature ventricular complexes in adults without clinically apparent heart disease: a meta-analysis and systematic review. *Heart* 2012, 98: 1290-1298.
- Marijon E, Muriel Tafflet, David S Celermajer, Florence Dumas, Marie-Cécile Perier, Hazrije Mustafic, Jean-François Toussaint, Michel Desnos, Michel Rieu, Nordine Benameur, Jean-Yves Le Heuzey, Jean-Philippe Empana, Xavier Jouven: Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011, 124: 672-81.
- Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997, 350: 127-133.
- Maron BJ, Paul D Thompson, Michael J Ackerman, Gary Balady, Stuart Berger, David Cohen, Robert Dimeff, Pamela S Douglas, David W Glover, Adolph M Hutter Jr, Michael D Krauss, Martin S Maron, Matthew J Mitten, William O Roberts, James C Puffer: Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update. *Circulation* 2007, 115: 1643-55.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO: Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009, 119: 1085-92.
- Mathews SC, Narotsky DL, Bernholt DL, Vogt M, Hsich YH, Pronovost PJ, Pham JC: Mortality among runners in the United States, 2000-2009. *Am J Sports Med.* 2012, 40: 1495-500.
- McClaskey D, Lee D, Buch E: Outcomes among athletes with arrhythmias and electrocardiographic abnormalities: implications for ECG interpretation. *Sports Med* 2013, 43: 979-991.
- Meyer L, Benjamin Stubbs, Carol Fahrenbruch, Chris Maeda, Kimberly Harmon, Mickey Eisenberg, Jonathan Drezner: Incidence, Causes, and Survival Trends From Cardiovascular-Related Sudden Cardiac Arrest in Children and Young Adults 0 to 35 Years of Age: A 30-Year Review. *Circulation* 2012, 126: 1363-1372.
- Minns AB, Cameron McFarland, Monet Strachan, Wendy Austin, Edward Castillo, Ori Ben-Yehuda, Richard F Clark: Electrocardiogram and echocardiogram findings in runners completing a half marathon. *Am J Emerg Med.* 2011, 29: 1182-7.
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997:742–779.
- Neilan TG, James L Januzzi, Elizabeth Lee-Lewandrowski, Thanh-Thao Ton-Nu, Danita M Yoerger, Davinder S Jassal, Kent B Lewandrowski, Arthur J Siegel, Jane E Marshall, Pamela S Douglas, David Lawlor, Michael H Picard, Malissa J Wood: Myocardial Injury and Ventricular Dysfunction Related to Training Levels Among Non-elite Participants in the Boston Marathon. *Circulation* 2006, 114: 2325-2333.
- Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Uehara M, Ueda M, Murakawa Y: Various morphological-types of all and fragmented ventricular premature beats on a 12-lead Holter-ECG had positive-relationship with occurrence of LV fibrosis on CT in HCM subjects. *Int J Cardiol* 2014, 171: 450-456.

Panikkath R, Kyndaron Reinier, Audrey Uy-Evanado, Carmen Teodorescu, Jonathan Hattenhauer, Ronald Mariani, Karen Gunson, Jonathan Jui, Sumeet S Chugh: Prolonged Tpeak to Tend interval on the resting electrocardiogram is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electro-physiol*. 2011, 4: 441-7.

Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis N: Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardio-vasc Electrophysiol* 2010, 21: 1064-1070.

Pedersen BK, Febbraio MA: Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008, 88: 1379-406.

Pogwizd SM, McKenzie JP, Cain ME: Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998, 98: 2404-2414.

Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, Soliman EZ: Long-Term Mortality Risk in Individuals With Atrial or Ventricular Premature Complexes (Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2014, 114: 59-64.

Redelmeier DA, Greenwald JA: Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. *BMJ* 2007, 335: 1275-7.

Rimensberger C, Carlen F, Brugger N, Seiler C, Wilhelm M: Right ventricular adaptations and arrhythmias in amateur ultra-endurance athletes. *Br J Sports Med* 2013, 48: 1179-84.

Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S: Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977, 297: 750-757.

Sahlen A, Aigars Rubulis, Reidar Winter, Per-Herman Jacobsen, Marcus Ståhlberg, Per Tornvall, Lennart Bergfeldt, Frieder Braunschweig: Cardiac fatigue in long-distance runners is associated with ventricular repolarization abnormalities. *Heart Rhythm*. 2009, 6: 512-9.

Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M: 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011, 43: 1819-27.

Scherr J, David C Nieman, Tibor Schuster, Jana Habermann, Melanie Rank, Siegmund Braun, Axel Pressler, Bernd Wolfarth, Martin Halle: Non-Alcoholic Beer Reduces Inflammation and Incidence of Respiratory Tract Illness. *Med Sci Sports Exerc*. 2011, 44: 18-26.

Scherr J, Tibor Schuster, Axel Pressler, Astrid Roeh, Jeff Christle, Bernd Wolfarth, Martin Halle: Repolarization perturbation and hypomagnesemia after extreme exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012, 44: 1637-1643.

Sharma S, Drezner JA, Aaron Baggish, Michael Papadakis, Mathew G Wilson, Jordan M Prutkin, Andre La Gerche, Michael J Ackerman: International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2017, 69: 1057-1075.

Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006 113: 2363-72.

Sokolow M, Freidlander RD: The normal unipolar precordial and limb lead electrocardiogram. *Am Heart J* 1949, 38: 665-687.

Stecker EC, Catherine Vickers, Justin Waltz, Carmen Socoteanu, Benjamin T John, Ronald Mariani, John H McNulty, Karen Gunson, Jonathan Jui, Sumeet S Chugh: Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death

With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction Two-Year Findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 47: 1161-1166.

Streitner F, Juergen Kuschyk, Christian Veltmann, Desiree Ratay, Nina Schoene, Ines Streitner, Martina Brueckmann, Burghard Schumacher, Martin Borggrefe, Christian Wolpert: Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine* 2009, 47: 166-172.

Sucker C, Zotz RB, Senft B, Scharf RE, Kröger K, Erbel R, Möhlenkamp S: Exercise-induced hemostatic alterations are detectable by rotation thrombelastography (ROTEM): A marathon study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010, 16: 543-8.

The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI): "[http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose\\_wt/risk.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/risk.htm)".

Thompson PD, Barry A Franklin, Gary J Balady, Steven N Blair, Domenico Corrado, N A Mark Estes 3rd, Janet E Fulton, Neil F Gordon, William L Haskell, Mark S Link, Barry J Maron, Murray A Mittleman, Antonio Pelliccia, Nanette K Wenger, Stefan N Willich, Fernando Costa: Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007, 115: 2358-68.

Verrier RL, Thomas Klinghenben, Marek Malik, Nabil El-Sherif, Derek V Exner, Stefan H Hohnloser, Takanori Ikeda, Juan Pablo Martínez, Sanjiv M Narayan, Tuomo Nieminen, David S Rosenbaum: Microvolt-T-wave Alternans: physiological basis, methods of measurement, and clinical utility: consensus guideline by International Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011, 58: 1309-1324.

Webner D, Kevin M DuPrey, Jonathan A Drezner, Peter Cronholm, William O Roberts: Sudden cardiac arrest and death in United States marathons. *Med Sci Sports Exerc* 2012, 44: 1843-5.

What are the guidelines for percentage of body fat loss? *American Council on Exercise (ACE). Ask the Expert Blog* 2009.

"WHO definition of health." [<http://www.who.int/about/definicion/en/print.html>].

WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *WHO Technical Report Series 894* 2000.

WHO/ISH: Hypertension guidelines 2003.

Wilhelm M, Kellerhals C, Bolliger S, Schmied C, Wyler D, Nagel R, Michaud K. Swissregard.Ch – a prospective registry on sudden death and aborted sudden cardiac death in swiss athletes. *Schweiz Zeitschr Sportmed Sporttrauma* 2011;59:96-8.

Zhao Z, Yuan Z, Ji Y, Wu Y, Qi Y: Left ventricular hypertrophy amplifies the QT, and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG. *J Biomed Res.* 2010, 24: 69-72.

Zheng ZJ, J B Croft, W H Giles, G A Mensah: Sudden Cardiac Death in the United States 1989 to 1998. *Circulation* 2001, 104: 2158-2163.

Zhou SH1, Wong S, Rautaharju PM, Karnik N, Calhoun HP: Should the JT rather than the QT interval be used to detect prolongation of ventricular repolarization? An assessment in normal conduction and in ventricular conduction defects. *J Electrocardiol.* 1992, 25 Suppl: 131-6.

Maligne Arrhythmien und Plötzlicher Herztod beim Marathonlauf

Zipes D, H J Wellens: Sudden cardiac death. *Circulation* 1998, 98: 2334-2351.

## 8 PUBLIKATION

### ARTICLE IN PRESS

# Decreased prevalence of cardiac arrhythmias during and after vigorous and prolonged exercise in healthy male marathon runners

Viola Grabs, MD, <sup>a</sup> Tobias Peres <sup>a</sup> Otto Zelger, MD, <sup>a</sup> Bernhard Haller, PhD, <sup>b</sup> Axel Pressler, MD, <sup>a</sup> Siegmund Braun, MD, <sup>c</sup> Martin Halle, MD, <sup>a,d,e</sup> and Johannes Scherr, MD <sup>a</sup> Munich, Germany

**Background** Vigorous exercise such as marathon running results in an increased risk of sudden cardiac death. Malignant arrhythmias seem to be the primary cause. However, continuous electrocardiographic monitoring for detection of arrhythmias during a marathon race has not been performed yet.

**Methods** Twenty male marathon runners (age  $45 \pm 8$  years) free of cardiovascular disease underwent 24-hour Holter monitoring 5 weeks before a marathon race (baseline). Subsequently, wireless Holter monitoring started immediately before the race, recorded up to 70 hours post-race. Electrocardiograms were analyzed for the presence of arrhythmias. Additionally, cardiac troponin, interleukin-6 (IL-6), and electrolytes were assessed pre-race and post-race.

**Results** At baseline Holter recordings, runners showed a median of 9 (interquartile range 3-25) atrial premature complexes (APCs) and 4 (2-16) ventricular premature complexes (VPCs) per 100,000 beats. Compared to baseline, the number of APCs decreased significantly during and 1 hour after the marathon race (0 [0-3] and 0 [0-0], all  $P < .001$ ) as well as the number of VPCs during the race (0 [0-0],  $P = .008$ ). No malignant arrhythmias occurred. Mean post-race levels for troponin and IL-6 were significantly augmented after the race (pre-race to post-race: troponin 4 times, IL-6 17 times, all  $P < .001$ ); however, no significant influence of these biomarkers or electrolytes on the prevalence of arrhythmias was observed (all  $P > .05$ ).

**Conclusions** In this cohort of male runners free of cardiovascular disease, the prevalence of arrhythmias during and after a marathon race was decreased. Arrhythmogenic risk was independent of changes in biomarkers assessing cardiac injury, inflammation, and changes in electrolytes. (*Am Heart J* 2015;0:0-7.)

Regular moderate physical activity benefits cardiovascular risk factors, prevents cardiovascular disease (CVD), and reduces cardiovascular mortality.<sup>1,2</sup> In contrast, the risk of exercise-related sudden cardiac death (SCD) is increased during vigorous exercise such as marathon running.<sup>2-4</sup> Malignant arrhythmias due to CVD account

for the majority of marathon race-related cardiac arrests with an increased risk of SCD.<sup>2,5,6</sup> Especially middle-aged men with exercise-induced frequent ventricular premature complexes (VPCs) seem to be at increased risk of death from CVD.<sup>7</sup> Until now, several risk factors have been identified that might promote arrhythmias during exercise; but their importance regarding marathon running has not been clarified.

Structural heart diseases (eg, cardiomyopathy or coronary artery disease) predispose to life-threatening arrhythmias during exercise.<sup>8</sup> It is well established that men with structural heart disease and VPCs have a higher mortality of CVD than those without VPCs.<sup>9-11</sup> Prolonged and vigorous exercise increases the levels of cardiac biomarkers such as troponin, which might reflect cardiac strain or temporary myocardial impairment triggering malignant arrhythmias.<sup>12</sup> Furthermore, exercise induced changes in activity of central nerve system (sympathetic stimulation); and an altered cardiac repolarization may increase the susceptibility to arrhythmias.<sup>8,13</sup> Electrolyte disturbances (particularly hyponatremia) are also known to be a cause of race-related cardiac arrest.<sup>5</sup>

From the <sup>a</sup>Department of Prevention, Rehabilitation and Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany, <sup>b</sup>Institute for Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany, <sup>c</sup>Institute for Laboratory Medicine, Deutsches Herzzentrum München der Technischen Universität München, Munich, Germany, <sup>d</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Germany, and <sup>e</sup>Ese Köster-Fressenius-Zentrum, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01916408  
Submitted November 16, 2014; accepted April 4, 2015.

Reprint requests: Viola Grabs, MD, Department of Prevention, Rehabilitation and Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, 80992 Munich, Germany.

Email: grabs@sport.med.tum.de  
0002-8703

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.001>

The purpose of this study was to detect exercise-induced arrhythmias by Holter electrocardiogram (ECG) during a marathon race in a cohort of male runners without structural heart disease.

## Materials and methods

### Subjects

This substudy, "Enzy-Magic-Holter," was a part of the Enzy-Magic trial, a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, and monocenter trial.<sup>14</sup> This study was conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines, the guiding principles of the Declaration of Helsinki 2008. The study protocol has been approved by the ethics committee of the University Hospital Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany (approval reference number 5820/13) and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Germany (approval reference number 4039219). The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01916408). Funding for the study was partly provided by MUCOS Pharma GmbH, Germany. They did not influence the study design or data analyses at any time. The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses, the drafting and editing of the paper, and its final contents.

Male patients who were between 20 and 65 years, had previously successfully completed at least 1 half marathon, intended to participate at the 2013 Munich Marathon, and submitted a written informed consent were included in the study. Patients with the following characteristics were excluded from the study: known allergy against the active ingredient of the study medication or pineapple, papaya, or kiwi; known lactose intolerance, cardiac disease or severe coagulopathy, musculoskeletal or psychiatric disease, neoplasia, acute or chronic infection, renal, liver, or inflammatory disease; and if participants take medications or supplements that influence immune function as well as pharmaceutical treatment for diabetes mellitus or arterial hypertension.

### Procedures

Participants were screened to assess inclusion and exclusion criteria within 4 to 5 weeks before the marathon (visit 1, V1). Baseline data were collected, including ECG, physical examination, anthropometry, training history questionnaires, echocardiography, ultrasound of the carotid arteries, and exercise testing with spirometry. In 20 of 166 randomly selected participants, Holter monitoring was also performed. At V1, a 24-hour Holter ECG was recorded. In addition, Holter ECG monitoring started immediately before the marathon race (V2) and recorded until 72 hours (V4) after the race.

Blood samples were collected at V1 before the race and immediately (V2), 24 hours (V3), and 72 hours (V4) after the race. Fasting blood samples were drawn from an antecubital vein at all visits, except for the blood

collection directly after the race which was in a nonfasted state. To prevent hyponatremia, participants were instructed to ingest 1 to 2 sodium-rich carbohydrate gels (0.5 g sodium/100 g) per hour during the race.

### ECG analyses

Resting electrocardiography was performed using standard 12-lead placement and equipment after 5 minutes of rest in a supine position and was digitally recorded for a duration of 10 seconds (Custo Cardio 200). Further standard 3-lead ECG was recorded for 24 hours at V1 (Custo Cardio 500). Starting immediately before the marathon race and recording during the race until 72 hours after the race, we used a single-lead wireless Holter monitoring that was detected by a breast strap (Custo Cardio Guard). All ECGs were recorded and analyzed with custo diagnostics 4.3 provided by Custo Med GmbH, Otobrunn, Germany. All ECGs were recorded with a speed of 50 mm/s and a voltage scale equivalent of 10 mm/mV. All ECG patterns were evaluated according to standard clinical criteria.<sup>15</sup> All ECG reports were evaluated for quality and irregularities by 2 of the 3 physicians, including at least 1 cardiologist. All ECG investigators were blinded and tested for interobserver consistency.

Normal ECG changes due to physical exertion were distinguished from suspicious abnormalities according to current guidelines.<sup>16</sup> The absolute values of the following resting-ECG parameters were investigated and described according to the following<sup>17</sup>: HR, P wave, PQ interval, QRS duration, QT, and QTc interval calculated by Bazett method.<sup>16</sup> Holter ECGs were analyzed for the absolute numbers of atrial and ventricular premature complexes, *sinus bradycardia* (defined as  $\leq 30$  beat/min), sinus pauses ( $\geq 3$  seconds), and atrial or ventricular flutter or fibrillation.

### Interleukin-6, high-sensitivity cardiac troponin T, and serum electrolytes

Inflammatory and cardiac parameters as well as serum electrolytes were determined as described previously.<sup>12,17</sup> The interassay coefficient of variation under actual routine conditions was as follows: interleukin-6 (IL6): 8.5% at a concentration of 4.6 ng/L, high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT): 3.5% at 22 ng/L, potassium: 0.63% at 4.2 mmol/L, sodium: 0.41% at 146 mmol/L, magnesium: 0.58% at 0.88 mmol/L, and calcium: 0.68% at 2.56 mmol/L. Expected values for salivary cortisol (Salivette, Sarstedt) range from 0.04 to 1.41 ng/mL.

### Statistical analysis

Data analysis was performed using PASW Statistics 21 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

Quantitative statistics are described as means with their SD and ranges (for normally distributed data) or medians with interquartile ranges (IQR; for nonnormally distributed data; IQR = 25th-75th percentile). For dehydration-dependent

## ARTICLE IN PRESS

American Heart Journal  
Volume 0, Number 0

Grabs et al 3

parameters (electrolytes, IL6, high-sensitivity C-reactive protein [hs-CRP], hs-cTnT), a correction for changes in plasma volume was applied. Changes in plasma volume were calculated according to Dill and Costill.<sup>18</sup> A sign test was conducted to test for systematic changes of premature beats during daytime period (8:00 AM-8:00 PM) of baseline Holter ECG and during marathon race as well as post-marathon race. The sign test was used to evaluate changes in biomarkers and the *t* test in electrolytes between 2 time points. Associations of quantitative measures were evaluated using Spearman rank correlation coefficient. A 2-sided level of significance of  $\alpha = .05$  was used for all statistical tests.

## Results

### Participants' characteristics

After enrollment in the Enzy-Magic trial, 20 participants were randomly selected for this study. Subjects' baseline characteristics are presented in Table 1.

### ECG analyses

All ECG reports (resting, 24-hour, and marathon Holter ECG) had sufficient quality for analysis. Average recording time of the Holter ECG at V1 was 23:00 (hours:minutes)  $\pm$  00:43. Holter ECGs starting immediately before the marathon race recorded 63:36  $\pm$  13:30.

### Alterations of ECG values before versus during marathon

Mean heart rate during prerace 24-hour Holter ECG was  $66 \pm 7$  beat/min. During the race itself, heart rate increased significantly to  $150 \pm 12$  beat/min ( $P < .001$ ) and to  $106 \pm 12$  beat/min ( $P < .001$ ) 1 hour after the race. The mean heart rates during the 24-hour Holter ECG and the postmarathon ECG were comparable ( $66 \pm 7$  vs  $67 \pm 5$  beat/min,  $P = .229$ ), and correlation between those quantities was high ( $r = 0.801$ ,  $P < .001$ ).

The median number of atrial premature beats (APC) was very low with 9 per 100,000 beats (IQR 3-25) during the 24-hour recording before the marathon race and 7 (5-31) in the postmarathon recordings. This also accounts for the number of VPC during the 24 hours before the marathon race (4 per 100,000 beats [2-16]) and in the postmarathon recordings (2 [1-3]). One participant had frequent VPCs during the 24 hours before the marathon race (147 VPCs/24 h at V1) but did not show any VPCs during marathon.

Compared to baseline, the number of APCs per 100,000 beats during the race decreased significantly (0 [0-3],  $P < .001$ ) as well as the number of VPCs during the race (0 [0-0],  $P = .008$ ). The number of APCs was still depressed until 1 hour after the race (0 [0-0],  $P < .001$ ), whereas the number of VPCs was not significantly changed compared to baseline. The Figure shows the number of APCs and VPCs per 100,000 beats before (pre), during, 1 hour after (1 hour post), and after (post) the marathon race.

**Table 1.** Baseline characteristics of marathon participants

Anthropometry	
Age (y)	45 $\pm$ 8
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.1 $\pm$ 2.7
Total body fat (%)	14.6 $\pm$ 4
Mean blood pressure systolic/diastolic (mm Hg)	126 $\pm$ 11/83 $\pm$ 7
Marathon race	
Marathon time (h:min)	3:59 $\pm$ 0:29
Minimum/maximum race time (h:min)	3:05/5:02
Mean heart rate during race (beat/min)	150 $\pm$ 12
Exercise intensity during race (% VO <sub>2</sub> max) (mL O <sub>2</sub> min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	70 $\pm$ 7
Weight loss prerace to postrace (kg)	2.5 $\pm$ 0.9
Fluid intake during marathon race (L)	1.1 $\pm$ 0.3
Training history	
Training distance per week during the last 10 wk before the race (km)	54 $\pm$ 23
Previous marathon races finished	8 [0-45]
Cardiovascular risk factors	
Family history of CVD	8 (40)
Hypercholesterolemia (total cholesterol > 240 mg/dL)	3 (15)
Smoking/ex-smoking	0/0

Data are presented as means  $\pm$  SD, median [min-max], or numbers (%).

In 17 of 20 runners, no VPCs were observed in the fourth and therefore last time quartile of the race and 1 hour postrace. Tachycardia, bradycardia, and malignant arrhythmias of atrial or ventricular origin were not documented.

### Uncommon ECG findings

A total of 25% of resting ECGs showed signs of left atrial enlargement. There was 1 right bundle-branch block (QRS = 122 milliseconds). Bradycardia was documented at night in postmarathon Holter recordings of 2 participants. No other relevant uncommon ECG findings were observed in resting ECG or Holter ECG (24 hours, during, or post-marathon race).

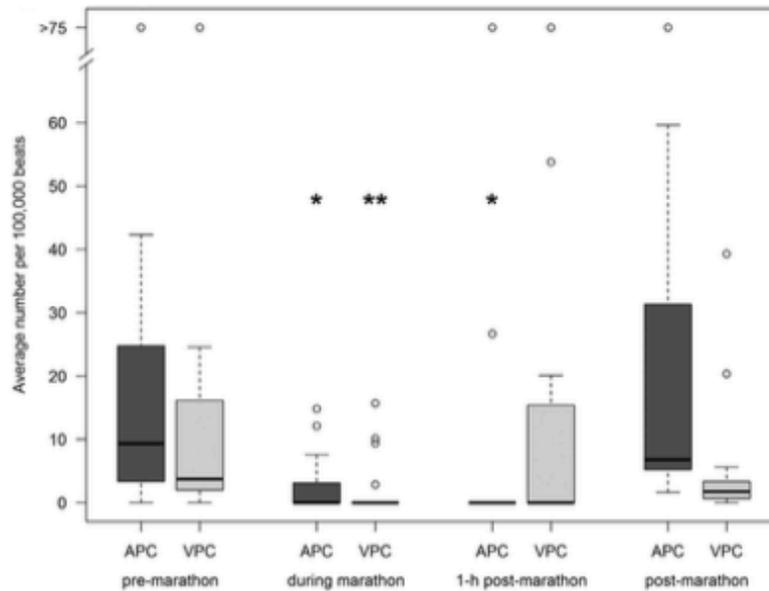
### Electrolyte and inflammatory status

Changes of electrolytes, IL-6, hs-CRP, and hs-cTnT are summarized in Table 2.

Of the electrolytes, magnesium concentration significantly decreased postrace ( $P < .001$ ). There was no significant change of other electrolytes. Median postrace levels for hs-cTnT and IL-6 were significantly augmented after the race (median change prerace to postrace: hs-cTnT = 4 times, IL-6 = 17 times, all  $P < .001$ ); however, no significant association of these markers as well as of electrolytes with the prevalence of premature beats was observed (all  $P > .05$ ).

Mean cortisol levels significantly increased postrace (pre to post:  $5.21 \pm 1.92$  to  $24.19 \pm 7.08$  ng/mL,  $P < .001$ ) and decreased to baseline levels (V1) within 72 hours ( $P < .001$ ). Higher cortisol levels after the race (V2) were associated with a decreased number of APCs during the race and 1 hour after the race ( $r = -0.4$ ,  $P = .054$ ) up to 72 hours (V4) after the race ( $r = -0.5$ ,  $P = .047$ ); however, no significant association of cortisol level was seen with the prevalence of VPCs ( $r = 0.1$ ,  $P = .860$ ).

Figure



Number of APCs and VPC per 100,000 beats before (pre), during, 1 hour after (1 hour post), and after (post) the marathon race. \* indicating  $P < .001$ , \*\* indicating  $P = .008$  compared with pre-race. Boxes represent the interquartile range (IQR), whiskers represent most distant values within a range of 1.5 times the IQR from the upper quartile and horizontal lines represent medians, open circles represent outliers.

## Discussion

This study is the first to analyze electrocardiographic parameters focusing on cardiac arrhythmias during and after a marathon race. In this cohort of marathon runners without apparent CVD, we found a decreased prevalence of cardiac arrhythmias during and after the race. Furthermore, we observed no significant association between arrhythmias and marathon-induced changes in biomarkers assessing cardiac injury, inflammation, stress level, or electrolytes.

There are several studies reporting an increased risk of SCD during strenuous exercise.<sup>3,5,19</sup> Kim et al<sup>5</sup> showed that middle-aged men are at increased risk for sudden cardiac arrest during a marathon race.

However, the theories attempting to explain this phenomenon are speculative.<sup>19</sup> Until now, no plausible explanation has been advanced. A likely mechanism in athletes (<35 years) without apparent CVD may have its origin in previously undetected malignant arrhythmias.<sup>6</sup> Ventricular arrhythmias (VAs) in particular complex and frequent VPCs during exercise testing and recovery are associated with an increased risk of death.<sup>7,20</sup> Jouven et al<sup>7</sup> investigated the occurrence of frequent VPCs during exercise in 6101 middle-aged French men without clinically detectable CVD with a follow-up of 23 years. They found an increased mortality from cardiovascular causes in men who had frequent VPCs during exercise

compared to those without these arrhythmias. Frolkis et al<sup>20</sup> extended these findings to patients with a follow up of 5.3 years and showed an increased mortality among patients with frequent VPCs during recovery after exercise testing.

There are several possible underlying mechanisms causing VAs in particular of frequent VPCs that might contribute to an increased risk of SCD during exercise and recovery. Ventricular arrhythmias during exercise are thought to be an expression of the conversion from vagal to sympathetic predominance. Therefore, vigorous exercise may be a trigger for life-threatening VAs.<sup>21</sup> Especially strenuous and prolonged exercise with continuous high levels of catecholamines might contribute to a "hyper-sympathetic" environment or an attenuated vagal reactivation during recovery. These are likely central components to exercise-related electrophysiological alterations that may increase the risk of malignant arrhythmias and SCD.<sup>8</sup> In contrast, in our study, we found no increased risk of arrhythmias. Participants with higher cortisol levels immediately after the race had a rather decreased number of APCs during and until 3 days after the race and vice versa, which might be an expression of a prolonged arousal of the sympathetic nerve system after vigorous exercise without arrhythmogenic risk. Furthermore, we could not detect frequent VPCs or malignant arrhythmias either during marathon or during recovery.

## ARTICLE IN PRESS

American Heart Journal  
Volume 0, Number 0

Grabs et al 5

**Table II.** Electrolytes, hsCRP, hs-cTnT, and IL-6 values pre- and post-marathon race

	Pre-marathon race	Post-marathon race*
Sodium (mmol/L)	140 ± 2	135 ± 16
Potassium (mmol/L)	4.15 ± 0.31	4.05 ± 0.40
Magnesium (mmol/L)	0.86 ± 0.07	0.73 ± 0.10†
Calcium (mmol/L)	2.39 ± 0.09	2.43 ± 0.29
IL-6 (ng/L)	2.0 (0.0)	33.1 (24.1-37.0)†
hs-CRP (mg/L)	0.83 (0.57-1.18)	9.13 (6.48-13.63)†
hs-cTnT (ng/L)	6 (4-7)	25 (20-45)†

Data are presented as means ± SD or median (IQR).

\* Adjustment to plasma volume change according to Dill and Costill.<sup>18</sup>

† P &lt; .001 compared with pre-marathon race.

Altered cardiac repolarization during or after strenuous exercise might trigger arrhythmic events. Franco et al<sup>22</sup> recorded cardiac activity in 19 marathon runners (aged 39 ± 16 years) by Holter ECG during a race. They showed a marathon-related increase in T-wave alternans that is known for its association with VAs and SCD.<sup>15</sup> In addition, Scherr et al<sup>17</sup> found altered cardiac repolarization in resting ECG of 198 men (aged 42 ± 9 years) immediately after a marathon race. However, both studies did not show any association between altered cardiac repolarization and arrhythmias or cardiac events.

It is also discussed that occurrence of VPCs during exercise might be an expression of an exercise-induced ischemia, for example, due to an occult coronary artery disease or CVD. Frequent VPCs are common in men both with and without CVD. In men with CVD, frequent VPCs are associated with increased mortality, whereas no relationship between frequent VPC and mortality was found in men without CVD.<sup>9</sup>

Furthermore, structural disorders such as hypertrophic or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy that are known to increase the risk of SCD are associated with VPCs.<sup>23,24</sup> Thereby, an increased risk of SCD may reflect the fact that it is not the VPCs itself that might only be an expression of the underlying disease but rather the structural disease might be the trigger for an increased mortality. Among athletes, SCD may be the first clinical manifestation of a structural disorder.

In the absence of structural heart disease in 355 young athletes (aged 24.8 ± 12.4 years), Biffi et al<sup>25</sup> stated that VPCs might be an expression of "athlete's heart syndrome" without adverse clinical significance. In 38 marathon runners (43 ± 8 years) without underlying heart disease, Rimensberger et al<sup>26</sup> found a low arrhythmogenic burden. Only 3 marathon runners had >100 VPCs/24 h. These runners were older than the others. In our study, 1 of the 20 marathon runners had 147 VPCs/24 h at V1 without frequent VPCs during marathon. He was not significantly older than the other runners.

In our cohort of men without clinically apparent CVD, the number of VPCs was very low before, during, and after the marathon race. This is far below the number of asymptomatic VPCs (2000 VPCs/24 h) that has to be followed up yearly according to the current recommendations.<sup>27</sup> We detected proarrhythmic ECG changes neither before nor during/after the marathon race.

This might be due to the fact that our participants had no apparent CVD as defined by normal history, clinical examination, maximal exercise testing, and echocardiography.

Atrial premature complexes are common in athletes. Its prognostic importance to predict adverse clinical outcome in asymptomatic healthy athletes is unclear. Atrial premature complexes might be a sign of a subclinical CVD or an early marker of structural and electrical remodeling in response to training.<sup>27,28</sup> Two studies found an increased risk of SCD,<sup>28,29</sup> whereas Cheriya et al<sup>30</sup> found no increased risk of SCD. There are only sparse data dealing with APCs during exercise. In our cohort, the number of APCs decreased significantly during exercise, which might be due to the increased heart rate. In our study investigating marathon runners without CVD, the number of APCs was very low and even decreased during exercise.

Regarding biomarkers, systemic IL-6 levels have been shown to be an independent predictor of sudden death in asymptomatic middle-aged European men.<sup>31</sup> Associations to atrial and ventricular arrhythmias have also been described.<sup>32-34</sup> However, in our cohort, exercise-induced increases of neither IL-6 nor hs-cTnT were associated with changes of premature beats in Holter ECG during marathon. In addition, electrolytes were in the reference range in our cohort. Particularly hyponatremia, which is a known risk factor for cardiac arrest, did not occur in our cohort.<sup>5</sup>

### Limitations

First, we examined a 1-lead ECG during marathon running. Compared to a 3-lead Holter ECG, detection of premature beats is more challenging. Artifacts were observed in the first quartile of the marathon race. Because this first part accounts only for 10% of the recordings, the overall quality of the recordings during and after marathon race is very good.

Another limitation might be that we did not use a criterion standard examination (eg, cardiac catheter or magnetic resonance imaging) to rule out underlying CVD. However, our participants underwent broad cardiovascular examinations (eg, maximum exercise testing, echocardiography, and ultrasound of the extracranial vessels).

Furthermore, our cohort of examined marathon runners was small. But this was due to technological limitations because there were only a limited number of wireless Holter ECGs available. This technique seems to be unsusceptible for artifacts; we were the first who

continuously monitored ECG during a marathon race using this new ECG-monitoring technique via breast strap.

### Conclusions

In this cohort of male runners free of CVD, the prevalence of arrhythmias during and after a marathon race was decreased. Arrhythmogenic risk was independent of changes in biomarkers assessing cardiac injury, inflammation, stress level, and changes in electrolytes. Thus, marathon running may not represent an arrhythmogenic condition per se in athletes without apparent CVD.

### Abbreviations

APCs	atrial premature complexes
CVD	cardiovascular disease
(hs)-CRP	(high-sensitivity) C-reactive protein
(hs)-cTNT	(high-sensitivity) cardiac troponin T
ECG	electrocardiogram
IL	interleukin
IQR	interquartile range
SCD	sudden cardiac death
VPCs	ventricular premature complexes

### Authors' contributions

All authors made substantial contributions on the conduct of the trial. V. G. wrote the first and final draft manuscript and was responsible for acquisition of data together with J. S. J. S. designed the trial. All other authors provided parts of the manuscript and revised the manuscript critically for important intellectual content and approved the final version to be published.

### Conflict of interest

None of the authors had any personal or financial conflicts of interest.

### Funding sources

Funding for the study was partly received from MUCOS Pharma GmbH. The funders had no direct role in the study's design, conduct, analysis, interpretation of data, and reporting beyond approval of the scientific protocol in peer review for funding. No other grants were received.

### Acknowledgements

We would like to thank the staff of the Department of Prevention and Sports Medicine, Technische Universität München, for their assistance with this project. Further we would like to thank the team of Custo Diagnostic for qualified support.

### References

- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-93.
- Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358-68.
- Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343:1355-61.
- Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;124:672-81.
- Kim JH, Malhotra R, Chiampras G, et al. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012;366:130-40.
- Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. *Circulation* 2012;126:1363-72.
- Jouven X, Zureik M, Desnos M, et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000;343:826-33.
- Corrado D, Migliore F, Basso C, et al. Exercise and the risk of sudden cardiac death. *Herz* 2006;31:553-8.
- Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;297:750-7.
- Bikina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1111-6.
- Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, et al. Ventricular arrhythmias during 24-h ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis in men with and without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:363-72.
- 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.
- Verrier RL, Klingenhoven T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans: physiological basis, methods of measurement, and clinical utility—consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1309-24.
- Grabs V, Nieman DC, Haller B, et al. The effects of oral hydrolytic enzymes and flavonoids on inflammatory markers and coagulation after marathon running: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2014;6:8-14.
- Sokolow M, Freidlander RD. The normal unipolar precordial and limb lead electrocardiogram. *Am Heart J* 1949;38:665-87.
- Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31:243-59.
- Scherr J, Schuster T, Pressler A, et al. Repolarization perturbation and hypomagnesemia after extreme exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1637-43.
- Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974;37:247-8.
- Redelmeier DA, Greenwald JA. Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. *BMJ* 2007;335:1275-7.
- Fialkis JP, Pathier CE, Blackstone EH, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003;348:781-90.

## ARTICLE IN PRESS

American Heart Journal  
Volume 0, Number 0

Grabs et al 7

21. Pelliccia A, Di Paolo FM, Carrado D, et al. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. *Eur Heart J* 2006;27:2196-200.
22. Franco V, Callaway C, Salcido D, et al. Characterization of electrocardiogram changes throughout a marathon. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(8):1725-35.
23. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
24. Fontaine G, Fontalliran F, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: clinical forms and main differential diagnoses. *Circulation* 1998;97:1532-5.
25. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:446-52.
26. Rimensberger C, Carlen F, Brugger N, et al. Right ventricular adaptations and arrhythmias in amateur ultra-endurance athletes. *Br J Sports Med* 2013;48(15):1179-84.
27. Heidbuchel H, Carrado D, Biffi A, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:676-86.
28. Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, et al. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2014;114(1):59-64.
29. Inohara T, Kohsaka S, Okamura T, et al. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort. *PLoS One* 2013;8:e80853-8085360.
30. Cheniyath P, He F, Peters I, et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;107:151-5.
31. Empena JP, Jauven X, Canoui-Poitrine F, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2047-52.
32. Chen Y, Zhang Q, Liao YH, et al. Effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on neutralization of ventricular fibrillation in rats with acute myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2011;2011:565238-46.
33. Patel P, Dokainish H, Tsai P, et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1064-70.
34. Strejtner F, Kuschyk J, Veltmann C, et al. Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine* 2009;47:166-72.

## **8.1 Weitere Dissertationen im Rahmen der Hauptstudie „Enzy-MaGIC“**

Im Rahmen der Studie „Enzy-MaGIC“ wurden wie vorgängig erwähnt weitere Unterstudien durchgeführt mit jeweiligen Dissertationen. Die an der Planung bzw. Durchführung und Datenerhebung/-auswertung beteiligten Doktoranden sind im Folgenden: Valeria Dahm (Follow-up vaskuläres System mit Bezug auf „Be-MaGIC“ 2009), Anna Kersten (Untersuchung Inflammationsparameter bzw. obere Atemwegsinfekte), Nadine Lapp (Hämostase und oxidative Parameter), Natalie Lindner (Wirkungen auf Muskulatur, Metabolismus) und Tim Röper (erhöhtes Troponin bzw. myokardialer Schaden nach Marathon).

## 9 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Halle, für die Überlassung des Promotionsthemas danken. Als Ordinarius des Lehrstuhls und Ärztlicher Direktor des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München ermöglichte er die Studiendurchführung.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. Viola Grabs, für die wertvolle und kompetente Unterstützung während der Datenerhebung und -auswertung sowie der Erstellung der Dissertation. Ich konnte mich stets vertrauensvoll an sie wenden und erhielt wichtige Anregungen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Johannes Scherr, der die meiner Promotion zugrundeliegende Studie initiierte und leitete. Er war jederzeit ein kompetenter Ansprechpartner und steuerte wichtige Korrekturen bei.

Desweiteren gilt mein Dank allen anderen Mitarbeitern des Instituts, die das Projekt unterstützt haben sowie den Studienteilnehmern, deren Engagement diese Dissertation erst möglich machte.

Zuletzt möchte ich besonders meiner Familie danken, die mich nicht nur während Studium und Promotion unterstützte und für mich das Wichtigste im Leben darstellt.

## **10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, Tobias Peres, geboren am 26.11.1987, an Eides statt, dass die hier eingereichte Dissertation „Maligne Arrhythmien und Plötzlicher Herztod beim Marathonlauf“ von mir selbstständig erarbeitet und niedergeschrieben wurde. Ich habe ausschließlich die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und dem Inhalt und Wortlaut übereinstimmende Passagen deutlich als diese gekennzeichnet.