

Aus dem Institut/der Klinik für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bedeutung und Verhalten der Werte des
kardialen Markers BNP und weiterer Variablen
bei starker Ausdauerbelastung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Patrick Schmidt

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. H.-C. Gunga
 2. Prof. Dr. L. Röcker
 3. Prof. Dr. W. Schobersberger

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Allgemeines	4
1.2 BNP/NTproBNP	5
1.3 Troponine	8
1.4 Salz- und Wasserhaushalt.....	9
1.5 Plasmaproteine / Plasmavolumen	10
1.6 Haptoglobin	11
1.7 TSH.....	11
2. Methoden	12
2.1 Versuchsaufbau.....	12
2.1.1 Versuchspersonen.....	12
2.1.2 Versuchsablauf	12
2.1.3 Blutentnahmen	14
2.1.4 Blutproben	15
2.2 Bestimmung der Laborparameter	16
2.2.1 Bestimmung von NTproBNP	16
2.2.2 Bestimmung von Troponin T.....	16
2.2.3 Bestimmung des Gesamtproteins.....	17
2.2.4 Bestimmung von Natrium	17
2.2.5 Bestimmung von Haptoglobin.....	18
2.2.6 Bestimmung der Flüssigkeitsverschiebung	19
2.3 Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	22
3.1 Allgemeines	22
3.2 Anthropometrie	22
3.3 NTproBNP	23
3.4 Troponin T	24
3.5 TSH.....	24
3.6 Gesamtprotein	26
3.7 Haptoglobin	27
3.8 Natrium	28
4. Diskussion	29
4.1 Troponin T	30
4.2 NTproBNP	30
4.2.1 Anstieg der Konzentration von NTproBNP im Allgemeinen	32
4.2.2 Alter und NTproBNP	33
4.2.3 Trainingszustand und NTproBNP	33
4.2.4 Schlafdeprivation und NTproBNP.....	34
4.2.5 Intensität der Ausdauerbelastung und NTproBNP	35
5. Zusammenfassung	39
6. Literatur	41
7. Eidesstattliche Erklärung	49
8. Lebenslauf	50

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Jährlich werden Fälle bekannt, in denen Sportler bei Wettkämpfen oder direkt danach den plötzlichen Herztod erleiden. Vor diesem Hintergrund stellen sich immer mehr Athleten, Ärzte und Forscher die Frage, wie schädlich mehrstündiger Ausdauersport für die Gesundheit im Allgemeinen und das Herz im Speziellen ist.

Um festzustellen, ob der Herzmuskel geschädigt wurde, wird heute in erster Linie eine Hormonbestimmung vorgenommen. Das Troponin T und das Troponin I gelten als sensitiv und spezifisch für den Nachweis einer Schädigung von Herzmuskelzellen und werden daher heutzutage hauptsächlich verwendet. Auch in der vorliegenden Studie wurde das Troponin T bestimmt, um die Probanden auf eine mögliche Nekrose oder Lyse myokardialer Zellen zu überprüfen. Um weitere Aspekte kardialer Belastung zu erfassen, wird zunehmend das B-Type natriuretic peptide (BNP) verwendet. Es wird in den Herzmuskelzellen gebildet und ist daher auch herzspezifisch. Bei erhöhter Beanspruchung wie z.B. gesteigerter Wandspannung oder auch bei belastungsinduziertem Zelltod wird es in erster Linie aus den Herzventrikeln freigesetzt. Im Vergleich zum Atrialen Natriuretischen Peptid (ANP) lässt das BNP somit Schlüsse auf die ventrikuläre Belastung des Herzens zu. Das BNP stand daher im Zentrum der Untersuchungen. Dieses erst kürzlich entdeckte Hormon findet bislang Anwendung in der Erkennung, Prognosestellung und Therapiekontrolle von chronischer Herzinsuffizienz. Weitere klinische Anwendungsbereiche sind die Diagnosestellung bei kongenitalen Kardiomyopathien, sowie generell der Nachweis einer kardialen Hypertrophie. Im Bereich der Sportmedizin bzw. Leistungsphysiologie ist dem BNP große Bedeutung beizumessen, da sich kardiale Belastungen, wie sie z.B. bei Ausdauerleistungen zu finden sind, auf verschiedene Art und Weise in Veränderungen der BNP- bzw. NTproBNP-Konzentrationen niederschlagen können. Eine Bewertung dieser Veränderungen ist bislang noch umstritten.

Die Tabelle 1.1 zeigt eine Übersicht von Arbeiten, die sich mit der Analyse von BNP bzw. NTproBNP befassen:

Übersicht: BNP-Veränderungen unter Ausdauerbelastung

Autoren/ Jahr	Form der Ausdauerleistung	BNP-Anstieg nach Ausdauerleistung	Probanden ♀, ♂	Probandenalter [Jahre]
Barletta, G. 1998	Ergometrische Ausdauerleistung	+	8 gesunde P.	Keine Angaben in der Veröffentlichung
Bartek et.al. 2003	Ergometrische Ausdauerleistung	-	10 Männer, 8 Frauen	58
Herrmann et al. 2003	Marathon	+	40 Männer, 6 Frauen	40 ± 7
König et.al. 2003	5-Tages- Radrennen	+	11 gut trainierte männliche P.	24 ± 4
McNairy 2002	Ergometrische Ausdauerleistung	+	30 Probanden, davon 20 mit HI	Keine Angaben in der Veröffentlichung
Tanabe 1999	Ergometrische Ausdauerleistung	Ohne Schlafdeprivation: + Mit Schlafdeprivation: -	10 gesunde P. mit Schlafdeprivation; 10 gesunde Probanden ohne Schlafdeprivation	22,8 ± 1,2
Vidotto 2005	Halbmarathon	+	12 gesunde Männer, 13 gesunde Frauen	42,8 ± 7,3 bzw. 39 ± 6,5

Tab. 1.1: Studienübersicht: Die Tabelle zeigt eine Übersicht der Arbeiten der letzten Jahre, die sich mit der Veränderung von BNP unter Ausdauerbelastung befassen.

1.2 BNP / NTproBNP

Erst im Jahre 1988 wurde dieser Herzmarker entdeckt. Seitdem rückt das Peptidhormon „B-Type Natriuretic Peptide“ (BNP) immer mehr ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Es gehört zur Gruppe der natriuretischen Peptide und wurde von Sudoh et al. (1, 2, 3) aus dem Schweinehirn isoliert; daher stammt auch der ursprüngliche Name „Brain Natriuretic Peptide“. Später fand man heraus, dass die Synthese des BNP hauptsächlich in den Myokardzellen der linken Herzkammer stattfindet (22, 23, 24).

Das BNP – Gen befindet sich auf dem distalen Teil des kurzen Arms von Chromosom 1 (26). Es besteht aus drei Exons und zwei Introns. Bei der Transkription entsteht das Prekursor-Protein proBNP, das aus 108 Aminosäuren besteht. Dieses wird zusammen mit ANP (atrialess natriuretisches Peptid) in den sekretorischen Granula von atrialen und ventrikulären Myozyten gespeichert (27). Diese Granula sind im ventrikulären Gewebe auch bei gesunden Menschen nachweisbar; bei vielen Krankheiten, die das Herz betreffen, ist ihre Konzentration

jedoch erhöht (28, 29, 30). BNP scheint nicht im gleichen Maße wie ANP in diesen Granula gespeichert zu werden. Das aktive Hormon BNP besteht aus 32 Aminosäuren. Vor seiner Sekretion wird das Prohormon proBNP im Verhältnis 1:1 in zwei Peptidfragmente gespalten (25): Das inaktive N-terminale Spaltprodukt NTproBNP und das aktive Hormon BNP (C-terminales Spaltprodukt). Im venösen Blut eines gesunden Erwachsenen sind normalerweise nur sehr niedrige Konzentrationen von BNP bzw. NTproBNP nachweisbar. Die Halbwertszeit von BNP beträgt im Plasma ca. 20 min (24). Die Sekretion von BNP wird hauptsächlich auf der Ebene der Transkription gesteuert. Hier kommt es bei Bedarf zu einer vermehrten Produktion von mRNA, der sich Synthese und Sekretion von BNP u. NTproBNP anschließen (56, 57). Es gibt Stimuli, die erst nach Stunden und solche, die bereits nach Minuten zu einem Anstieg der Konzentration von BNP führen. Die genauen Mechanismen, die diese schnelle Produktion und Sekretion von BNP ermöglichen, sind jedoch noch immer nicht bekannt. Kardiale Wandspannung und -dehnung scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (59, 60, 61). Einige Autoren weisen darauf hin, dass auch eine reine Hypoxie im Gewebe bzw. eine Ischämie zu einer erhöhten Ausschüttung von BNP führen kann (65, 66). Bisher sind drei spezifische Rezeptoren für kardiale natriuretische Peptide identifiziert worden: Typ A-, Typ B- und Typ C-Rezeptoren. Die beiden erstgenannten vermitteln hierbei die biologische Wirkung der Hormone im Körper, der Typ C-Rezeptor scheint hauptsächlich als Clearance-Rezeptor zu fungieren (62, 63, 64). Alle drei Typen sind im ganzen Körper verteilt: z.B. in Herz, Nieren, Nebennieren, der glatten Muskulatur, dem vaskulären Endothel sowie an vielen Stellen des zentralen Nervensystems. Die Rezeptoren vom Typ A und B gehören als transmembranäre Proteine in die Gruppe der Rezeptor-Guanylat-Cyclase-Familie: Bei einer Aktivierung kommt es zu einer gesteigerten Produktion von cGMP, welches als second messenger die weiteren biologischen Effekte vermittelt (67, 68). Auch der Rezeptor vom Typ C vermittelt über eine Hemmung der Adenylatcyclase und eine Stimulation des Phosphoinositol-Stoffwechselwegs in geringem Ausmaß einige biologische Effekte. Seine Hauptaufgabe scheint jedoch in der Clearance der natriuretischen Peptide zu bestehen (64, 69). Für die Clearance der natriuretischen Peptide sind zwei Mechanismen von Bedeutung: Das entsprechende Enzym wird zum einen nach erfolgter Endozytose lysosomal abgebaut. Dieser Prozess wird durch den Rezeptor vom Typ C vermittelt. Zum anderen wird die Ringstruktur der Peptide von membrangebundenen unspezifischen

Enzymen, den sog. neutralen Endopeptidasen, aufgespalten (70). Der Abbau der natriuretischen Peptide findet hauptsächlich in den Lungen, der Leber und den Nieren statt (71). Über den Abbau von NTproBNP ist bislang wenig bekannt. Es gibt Belege dafür, dass sowohl bei gesunden als auch bei am Herz-Kreislaufsystem erkrankten Menschen mit zunehmendem Alter grundsätzlich höhere Werte von NTproBNP als von BNP zu finden sind (34, 35, 36). Bei jüngeren, gesunden Probanden hingegen scheint das Verhältnis umgekehrt zu sein (37). Es gibt somit Hinweise für die Annahme, dass die Metabolisierung von BNP bzw. NTproBNP sich mit zunehmendem Alter verändert. Zum jetzigen Zeitpunkt kann davon ausgegangen werden, dass zumindest bei gesunden jungen Menschen BNP und NTproBNP im gleichen Maße renal eliminiert werden (37). Eine Hemmung der neutralen Endopeptidase scheint auf die Konzentration von NTproBNP keine Wirkung zu haben. Dies lässt vermuten, dass dieser Pfad des enzymatischen Abbaus von geringerer Bedeutung für NTproBNP ist als für BNP (72).

Im Folgenden werden die physiologischen Wirkungen von BNP dargestellt. Das aktive BNP besitzt vasodilatatorische, diuretische und natriuretische Eigenschaften (1, 4), es führt zu einer Relaxation glatter Muskelfasern und zum Absinken des Blutdrucks (73 - 79). Es kommt zu einer Verminderung der Renin- und Aldosteron-Sekretion sowie zu einer Erhöhung von Natrium-Ausschüttung und Harnfluss. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der renale Blutfluss scheinen von der Konzentration des BNP weitestgehend unbeeinflusst zu sein (79).

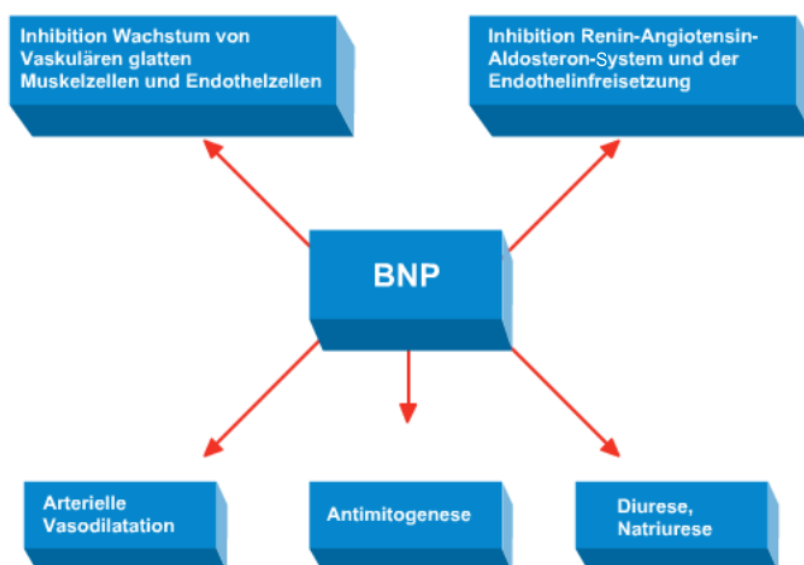


Abb.1: Wirkungen von BNP: Darstellung der Wirkungsweise von BNP in Bezug auf Gefäße, Nierenfunktion, endokrines System sowie Zellproliferation. Quelle: <http://www.cmesammlung.de>

Einige Arbeiten lassen die Annahme zu, dass BNP einer myokardialen Fibrosierung vorbeugt (80) und die Proliferation glatter Muskelzellen in Gefäßwänden verhindert (81); es scheint die Expression von „Tissue Factor“ und PAI-1 in vaskulären Endothelzellen zu unterdrücken und könnte somit möglicherweise vor Thrombose schützen (82).

Der folgende Abschnitt soll sich mit der pathophysiologischen Bedeutung des BNP beschäftigen. Das B-Type Natriuretic Peptide besitzt mittlerweile einen großen Stellenwert im klinischen Alltag: Es hat einen hohen negativ prädiktiven Wert für das Fehlen einer enddiastolischen Druckerhöhung am Ventrikel, d.h. unauffällige Konzentrationen im Blut können mit 98%iger Sicherheit das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ausschließen. Das BNP spielt somit eine Rolle bei der Differenzialdiagnose von Herzinsuffizienz und Dyspnoe sowie bei der Verlaufskontrolle der Therapie der Herzinsuffizienz (2, 4 - 7). Enddiastolische Füllungsdrücke und linksventrikuläre Wandspannung können im Herzen bei einer chronischen Herzinsuffizienz erhöht sein. In der Folge steigt die Ausschüttung und damit die Konzentration von BNP bzw. NTproBNP im Plasma.

Obwohl das BNP hauptsächlich ventrikulären Kardiomyozyten entstammt, kann seine Konzentration durch verschiedene Krankheiten, die primär andere Organsysteme betreffen, beeinflusst werden: Eine Erhöhung der Plasmakonzentration tritt ein bei pulmonaler Hypertension (63, 83, 84), Mitralklappenstenosen, Aortenstenosen (85, 86, 87), hypertrophischer Kardiomyopathie (88, 85, 89) und Cushing-Syndrom (90). Auch im Rahmen von Ausdauerleistungen sind Konzentrationsanstiege beschrieben worden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß bestimmte Formen der Ausdauerleistung das Herz schädigen können (15, 17, 18, 21).

1.3 Troponine

Körperliche Belastungen, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht werden, können zu einer Beeinträchtigung und ggf. sogar Schädigung des Herzens führen. Zur Überprüfung dieser möglichen Auswirkungen auf Zellen des Herzmuskels wurde in diesem Feldversuch vor, während und nach Belastung eine Bestimmung von

Troponin T (TnT) vorgenommen. Die sogenannten kardialen Troponine Troponin I (cTnI) und Troponin T (cTnT) gelten heutzutage als Goldstandard für den Nachweis eines Myokardschadens. Erhöhte Konzentrationen sind Hinweise für Mikronekrosen (MMD = Minor Myocardial Damage). Von den Troponinen cTnI und cTnT existieren jeweils herzspezifische Isoformen; kommt es zu einer Schädigung von Myokardzellen, so werden diese Isoformen vermehrt in die Blutbahn abgegeben. Selbst beim gleichzeitigen Vorhandensein von muskuloskelettalen Verletzungen sind diese beiden Marker hoch spezifisch und sensitiv für kardiale Muskelzelluntergänge (54, 55, 56). Sie dienen weiterhin der Risikoratifizierung bei instabiler Angina pectoris und der Prognose- und Therapiebeurteilung bei Herzmuskelschädigung.

1.4 Salz- und Wasserhaushalt

Bei körperlicher Arbeit kommt es zur Wärmeproduktion in der Muskulatur. Diese anfallenden Wärmemengen werden in erster Linie durch die Verdunstung von Schweiß abgegeben. Durch diese Mechanismen kann es unter körperlicher Aktivität zu einer Reduktion des Plasmavolumens und einer erheblichen Veränderung der Plasmaelektrolyte kommen. Diese Veränderungen können bei ungünstigen Gegebenheiten wie z.B. feucht-warmen Bedingungen die Leistungsfähigkeit einschränken, einen Abbruch der Arbeit erzwingen oder sogar zum Tode führen. In Bezug auf die vorliegende Arbeit ist deshalb eine Betrachtung des Salz- und Wasserhaushalts sowie dessen Regulation im Rahmen unterschiedlicher körperlicher Belastungen und bei verschiedenen, insbesondere heißen und feucht-warmen Umweltbedingungen, angezeigt, obgleich die hier durchgeführte Studie unter relativ kühlen Bedingungen stattgefunden hat.

Bei einem Flüssigkeitsverlust von 1 bis 2 % des Körpergewichts kann die Leistungsfähigkeit bereits signifikant eingeschränkt sein (91, 92). Bei einer Gewichtsabnahme durch Flüssigkeitsverlust von 3 – 6% des Ausgangsgewichts verringern sich Kraft- und Ausdauerleistung um ca. 30%. Zusätzlich besteht bei weiterem Flüssigkeitsverlust die Gefahr von Krämpfen, Erbrechen, Desorientiertheit und Kreislaufkollaps (95). Die Dehydratation ist daher ein wichtiger leistungslimitierender Faktor bei Ausdauerleistungen. Das Maß der Flüssigkeitsabgabe kann bei gut trainierten Personen deutlich gesteigert sein, da die Schwitzschwelle durch regelmäßiges Training auf ein niedrigeres Niveau sinkt (93).

Schweiß ist im Vergleich zu Blutplasma hypoton. Je länger die Belastung anhält, desto bedeutsamer werden auch Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen. Bei wiederholten Trainingseinheiten unter heißen oder feucht-warmen Umweltbedingungen kann es dadurch zu klinisch relevanten Elektrolytverlusten über den Schweiß, z.B. einer Hyponatriämie oder Magnesiummangel, kommen. Hyponatriämien können allerdings auch auf übermäßiges Trinken hypotoner Getränke zurückzuführen sein, um z.B. einer oben geschilderten Dehydration bei Wettkämpfen vorzubeugen. Diese iatrogene hypotone Hyperhydratation kann unter Umständen zum Tode führen (94, 96). Ein durch Ausdauerleistung induzierter Magnesiummangel bleibt meist asymptomatisch, kann jedoch ggf. zur Entstehung von Muskelkrämpfen führen (32). Die Ausscheidung von Kalium im Schweiß ist mit 4-5 mmol/l unbedeutend. Klinisch relevante Hypo- oder Hyperkaliämien werden in diesem Zusammenhang nur selten beobachtet.

1.5 Plasmaproteine/ Plasmavolumen

Durch körperliche Belastungen kann es, wie oben beschrieben, zu einer Abnahme des Plasmavolumens kommen. Diese Veränderungen müssen bei einer Berechnung der Konzentrationen verschiedener Bestandteile des Plasmas berücksichtigt werden. Der durch das Blut gefüllte intravasale Raum ist kein abgeschlossenes System, sondern steht durch Poren in den Kapillarabschnitten des Kreislaufsystems mit dem interstitiellen Raum in direkter Verbindung, wodurch eine transkapilläre Flüssigkeitsbewegung ermöglicht wird. Da die meisten Membranporen nur einen Durchmesser von etwa 4 nm haben, sind die korpuskulären Blutbestandteile von dieser Verschiebung ausgeschlossen und die hochmolekularen, wie z.B. Plasmaproteine, nur in geringem Umfang beteiligt.

Die Konzentration der Plasmaproteine besteht im Ruhezustand aus einem Gleichgewicht zwischen Netto-Ein- und -Ausstrom in das bzw. aus dem Gefäßsystem. In erster Linie hängt dieser Gleichgewichtszustand vom Ausmaß der Proteinsynthese und des Katabolismus ab. Mit wenigen Ausnahmen, bei denen die Konzentration der Plasmaproteine unmittelbar nach dem Leistungsende annähernd konstant blieb, berichten viele Autoren über einen Anstieg der Proteinkonzentrationen, der direkt nach länger dauernden körperlichen Leistungen zwischen 23% und 54% lag (17, 21, 33, 38, 44). Die meisten dieser Autoren weisen zusammen mit der Konzentrationserhöhung der Proteine auf eine gleichzeitige

Verminderung des Plasmavolumens hin. Daraus lässt sich ableiten, dass die Konzentrationserhöhung der Plasmaproteine zumindest teilweise auf eine Hämokonzentration zurückzuführen ist.

Diese nach körperlichen Leistungen beschriebenen Erhöhungen der Plasmakonzentrationen müssen nicht ausschließlich auf der indirekten Veränderung durch Wasserverluste beruhen, sondern könnten teilweise auch durch einen vermehrten Zufluss von Proteinen über das Lymphsystem in den Intravasalraum bedingt sein. Aus diesen genannten Gründen muss, um die Plasmakonzentrationen der verschiedenen Parameter korrekt zu bestimmen, eine mögliche Plasmavolumenverschiebung in die Berechnung mit einbezogen werden. Diese Flüssigkeitsverschiebung lässt sich u.a. anhand einer Formel von Hebestreit et al. (1996) unter Berücksichtigung des Gesamtproteins vor Beginn und nach Abschluss einer Belastung vornehmen.

1.6 Haptoglobin

Es ist bekannt, dass lange Märsche oder Läufe zu einer mechanischen Schädigung der Erythrozyten führen können. Man spricht von einer sog. Marschhämolyse (98). Zur quantitativen Bestimmung einer möglichen Hämolyse diente in der vorliegenden Studie das Haptoglobin. Das Glykoprotein Haptoglobin setzt sich aus zwei Alpha- und zwei Beta-Ketten zusammen. Erstere bestehen aus 83 Aminosäuren und haben ein Molekulargewicht von 9189 Dalton; letztere setzen sich aus 245 Aminosäuren zusammen und besitzen ein Molekulargewicht von 33820 Dalton. Die genetische Information über die Synthese des Haptoglobins liegt auf dem Chromosom 16q22. Es existieren drei Isoformen des humanen Haptoglobins: Hp1-1, Hp2-1 und Hp2-2. Die Synthese findet hauptsächlich in den Hepatozyten statt.

1.7 TSH

Die Bedeutung der Schilddrüsenhormone für diese Studie leitet sich aus ihrer Wirkungsweise auf den Stoffwechsel des Körpers ab. Schilddrüsenhormone besitzen ein großes Spektrum an möglichen Effekten: Grundsätzlich steigern sie den Gesamtstoffwechsel und Grundumsatz des Körpers und fördern Wachstum und Entwicklung. Sie besitzen eine fördernde Wirkung auf den Kalzium- und Phosphatumsatz, die Katecholamin-Empfindlichkeit des Herzens und die Erregbarkeit des Nervensystems. Einen hemmenden Einfluss üben sie auf die

Protein- und Glykogensynthese aus. Die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone wird durch Hypothalamus und Hypophyse gesteuert. Im Hypothalamus wird hierbei das Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) freigesetzt, wodurch die Synthese und Sekretion von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen gesteigert wird. TSH bewirkt nun seinerseits durch eine Stimulation der Adenylzyklase, die an die Membran der Schilddrüsenzellen gebunden ist, die enterale Jodresorption, die Entleerung der Thyreoglobulinspeicher sowie die Bildung und Ausschüttung von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3). Nur ein kleiner Teil dieser Hormone kommt im Blut in freier Form vor. Der Großteil ist an Albumin oder das thyroxinbindende Globulin (TBG) gebunden. Entscheidend für die Regulation im Regelkreis ist der Spiegel der freien, also nicht proteingebundenen Schilddrüsenhormone (FT3/FT4) im Blutkreislauf. Sinkt dieser Spiegel, wird die Schilddrüse zu einer vermehrten Produktion der Schilddrüsenhormone angeregt; steigt der Spiegel an, wird durch negative Rückkoppelung die TSH-Sekretion gehemmt und die Hormonsynthese vermindert. Das Thyreoideastimulierende Hormon (TSH) ist ein sehr sensibler Parameter, um die Schilddrüsenfunktion zu beurteilen. Da ein negativer feed-back-Mechanismus zwischen dem Schilddrüsenhormonspiegel und der TSH-Sekretion besteht, ist die Bestimmung von TSH basal im Regelfall ausreichend, um eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion zu erkennen.

2. Methoden

2.1 Versuchsaufbau

2.1.1 Versuchspersonen

Bei den Probanden (n=16) handelte es sich um Angehörige des Jagdkommandos des Österreichischen Bundesheeres. Zur Ausbildung dieser Soldaten gehört u.a. ein fünftägiges Überlebenstraining (ÜL). Nähere Angaben zur Anthropometrie der Versuchspersonen sind im Abschnitt 3.2 in den Tabellen 3.2.1 und 3.2.2 dargestellt.

2.1.2 Versuchsablauf

Im Zuge dieser Übung wurden innerhalb von fünf Tagen insgesamt mehr als 125 km in Form unterschiedlich langer Märsche zurückgelegt. Die tägliche Marschlänge variierte zwischen 10 und 45 km Länge. Die Teilnehmer hatten die Übung unter Schlaf- und Nahrungsdeprivation zu absolvieren: Insgesamt waren 20 Stunden

Schlaf für die gesamte Woche und durchschnittlich eine Aufnahme von 375 kcal pro Tag gestattet.

Die Feldstudie fand im April 2006 im Bereich des Truppenübungsplatzes Allentsteig in Österreich statt. Es handelt sich bei dem Gelände um ein bewaldetes, leicht hügeliges, schwer zugängliches Gebiet, das ca. 430 m ü. nn. liegt. Die Temperaturen bewegten sich im Bereich von 5 bis +18,1 ° C. In einer Nacht (T3) regnete es leicht; die übrigen Tage und Nächte waren ohne Niederschlag.

	24.04.06 (T1)	25.04.06 (T2)	29.04.06 (T3)	03.05.06 (T4, T5, T6)
Temperatur [°C]	18,1	8	5	7,1
Luftfeuchtigkeit [%]	51	93	93	98
Bedeckungsgrad	7/8	2/8	8/8	7/8
Wind	90 min 4 Kn	290 min mit 5 Kn	300 min mit 8 Kn	Gelegentlich mit 1 Kn
Luftdruck [hPa]	984	947,8	939	990

Tabelle 2.1.1: Klimatische Bedingungen im Übungszeitraum in Mittelwerten. Die Messung der Angegebenen Parameter erfolgte am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2), am sechsten Übungstag direkt nach dem letzten Marsch um 09:00 Uhr (T3). Die letzte Messung erfolgte am zehnten Tag direkt vor Beginn der ergometrischen Belastung (T4, T5, T6).



Abb. 2.1.2: Probanden beim fahrradergometrischen Stufentest

Die Ausrüstung der Probanden bestand aus einer Garnitur Bekleidung (Feldanzug, Feldjacke, Regenschutz) mit einem Trockengewicht von ca. 4 bis 5 kg. Zelte oder Schlafsäcke waren nicht vorhanden. Zusätzliches Marschgepäck wurde nicht getragen. 96 Stunden nach der letzten Marschbelastung im Rahmen der Übungswoche absolvierten die Rekruten eine Fahrradergometrie. Diese fand in Form eines fahrradergometrischen Stufentests statt: Beginnend bei 50 W wurde die Leistung alle drei Minuten um 50 W gesteigert, bis das Belastungsmaximum erreicht war. Die Ergebnisse sind in der Tab. 3.2.3 im Kapitel 3.2 zusammengefasst.

2.1.3 Blutentnahmen

Zu insgesamt sechs Zeitpunkten wurde den Probanden Blut abgenommen. Die Blutabnahme erfolgte jeweils aus einer peripheren Armvene. Nach ca. 10 min in liegender Position wurde eine große Cubitalvene mit einem 20 G Vacutainer-Set kanüliert und 10 ml Blut unter ca. 40mm Hg Stauung entnommen.

Blutentnahmezeitpunkt	Details zur Blutentnahme	Zeitpunkt im Feldversuch	Körperliche Aktivität
T1	Vor Beginn der ersten Belastung (Einstiegmarsch)	Tag 1	Ausgangsuntersuchung im Basislager
T2	Nach der ersten Belastung (Einstiegmarsch)	Tag 2	Ende des 30 km-Einstiegmarsches
		Tag 3	Diverse körperliche Belastungen: Märsche, Zweikampfübungen, Hindernisparcour
		Tag 4	
		Tag 5	
T3	Nach der letzten Belastung (Ausstiegsmarsch)	Tag 6	Ende des 45 km-Ausstiegsmarsches
		Tag 7	Regeneration
		Tag 8	
		Tag 9	
T4	Vor Beginn der Ergometrie		Fahrradergometrie
T5	Während der Ergometrie	Tag 10	
T6	Direkt nach der Ergometrie		

Tabelle 2.1.3: Versuchsablauf / Blutentnahmezeitpunkte: Darstellung des Versuchsablaufs Mit den jeweiligen zugehörigen Informationen über Blutentnahmezeitpunkte und Form der körperlichen Aktivität.



Abb. 2.1.3: Blutentnahmen im Anschluss an die erste Belastung („Einstiegsmarsch“, T2)

2.1.4 Blutproben

Das entnommene Blut wurde jeweils sofort bei 0° C und 3200 Umdrehungen pro Minute für fünf Minuten zentrifugiert (Labofuge 400 R; Haereus Instruments). Anschließend wurden direkt vor Ort Serum-Monovetten befüllt und tiefgefroren.

Das gewonnene Serum wurde tiefgekühlt in Trockeneis nach Berlin transportiert und dort im „Labor 28“ analysiert. Die Kühlkette wurde zu keinem Zeitpunkt unterbrochen. Bestimmt wurden die Konzentrationen von Na⁺, Gesamteiweiß, TSH (basal), Troponin T und NT-proBNP.



Abb. 2.1.4: Einsatzfahrzeug mit Zentrifuge zur Bearbeitung der im Feldversuch gewonnenen Blutproben der Probanden

2.2 Bestimmung der Laborparameter

Die Richtigkeitskontrollen wurden gemäß den Vorgaben der Hersteller bzw. den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäK) vollzogen. Bei diesen Überprüfungen ergab sich bei Proben bekannten Inhalts und bekannter Konzentration eine Gesamtabweichung von ca. 6% vom Zielwert.

Die Ergebnisse wurden nur angegeben, wenn die Kriterien für Abbruchbedingungen, Qualitätskontrolle und Richtigkeitskontrollen erfüllt waren.

2.2.1 Bestimmung von NT-proBNP

Die Bestimmung der Konzentration von NT-proBNP im Serum erfolgt mit Hilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays. Hierbei kommt das sog. Sandwich-Prinzip zum Tragen: Das Antigen aus der Probe, ein biotinylierter, polyklonaler NTproBNP-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter polyklonaler NTproBNP-spezifischer Antikörper bilden einen „Sandwich-Komplex“. Nach Zugabe von mit Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemielumineszenz-Emission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Probenhaltbarkeit: Bei -20 °C können die Proben für 12 Monate gelagert werden.

Referenzbereich: Der Referenzbereich für NT-proBNP liegt für Männer bei <150 pg/ml. Qualitätskontrolle/Nachweisgrenze: Die interne Qualitätskontrolle (Intraassay) des „Labor 28“ hat für dieses Nachweisverfahren einen Variationskoeffizienten von 1,2 % ergeben. Die Nachweisgrenze (Sensitivität) von NT-proBNP liegt bei 5,0 pg/ml.

2.2.2 Bestimmung von Troponin T

Auch die Bestimmung der Konzentration von Troponin T erfolgt mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. Wie auch bei der Bestimmung von NTproBNP bilden hierbei das Antigen aus der Probe (50 µl), ein biotinylierter, monoklonaler TropT-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex

markierter monoklonaler TropT-spezifischer Antikörper einen „Sandwich-Komplex“. Das weitere Verfahren entspricht der bereits oben beschriebenen Bestimmung von NTproBNP. Probenhaltbarkeit: Bei -20 °C können die Proben für 12 Monate gelagert werden. Referenzbereich: Der Referenzbereich für Troponin T liegt bei < 0,1 ng/ml. Qualitätskontrolle/Nachweisgrenze: Die interne Qualitätskontrolle (Intraassay) des „Labor 28“ hat für dieses Nachweisverfahren einen Variationskoeffizienten von 1,2 % ergeben.

2.2.3 Bestimmung von Gesamteiweiß

Das Testprinzip beim Nachweis von Gesamteiweiß beruht auf der Biuret-Methode: Hierbei bildet Eiweiß mit Kupferionen in alkalischer Lösung einen farbigen Komplex. Durch diesen Komplex kann dann photometrisch die Konzentration von Eiweiß berechnet werden.

Probenhaltbarkeit: Das Serum muss innerhalb von vier Stunden vom Blutkuchen bzw. von den Zellen abgetrennt werden. Bei -20 °C können die Proben dann für sechs Monate gelagert werden. Referenzbereich: Der Referenzbereich für Gesamteiweiß liegt laut Hersteller bei 6,6-8,7 g/dl. Qualitätskontrolle/Nachweisgrenze: Die interne Qualitätskontrolle (Intraassay) des „Labor 28“ hat für dieses Nachweisverfahren einen Variationskoeffizienten von 0,6 ergeben. Die Nachweisgrenze (Sensitivität) von Gesamteiweiß liegt bei 0,2 g/dl.

2.2.4 Bestimmung von Na⁺

Die Bestimmung der Natrium-Konzentration im Serum erfolgte am Modular-System. Es handelt sich dabei um ein indirekt potentiometrisches Testverfahren: Eine ionenselektive Elektrode benutzt hierbei die Eigenschaften spezieller Membranmaterialien, um für die Ionen-Messung ein elektrisches Potential in Lösung zu schaffen. Die Elektrode ist hierbei mit einer Membran versehen, die sowohl mit der Testlösung als auch mit einer inneren Fülllösung in Kontakt steht. In der inneren Fülllösung befindet sich das zu prüfende Ion in einer bestimmten Konzentration. Aufgrund der besonderen Zusammensetzung der Membran lagern sich die Natrium-Ionen auf beiden Seiten eng an die Membran an. Die sog. elektromotorische Kraft der Membran ergibt sich aus der unterschiedlichen Konzentration von Na-Ionen in

der Testlösung und in der inneren Fülllösung. Diese Kraft entwickelt sich gemäß der Nernst'schen Gleichung für ein spezifisches Ion in Lösung:

$$E_0 + RT/nF \ln (f \cdot C_t) / (f \cdot C_i)$$

Probenhaltbarkeit: Die Haltbarkeit der Serum-Proben ist in Bezug auf Na⁺ bei verschlossenen Probenröhrchen und -20 °C als stabil zu beurteilen.
Referenzbereich: Der Referenzbereich des Na⁺ liegt laut Beipackzettel des Herstellers für Serum-Proben von Erwachsenen bei 123-145mmol/l.
Qualitätskontrolle/Nachweisgrenze: Die interne Qualitätskontrolle (Intraassay) des „Labor 28“ hat ergeben, dass bei dem hier beschriebenen Nachweisverfahren von einem Variationskoeffizienten von 0,3 auszugehen ist. Die Nachweisgrenze (Sensitivität) von Natrium-Ionen liegt für Serumproben bei 80 mmol/l.

2.2.5 Bestimmung von Haptoglobin

Die Bestimmung des Haptoglobins erfolgt immun-nephelometrisch am „BN II“:

Die Antigene, die im menschlichen Serum enthalten sind, bilden mit spezifischen Antikörpern Komplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Je höher die Konzentration des jeweiligen Antigens in der Probe ist, desto höher ist die Intensität des Streulichts. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Probenhaltbarkeit: Wird Haptoglobin innerhalb von 24h tiefgefroren, sind die entsprechenden Serum-Proben für mindestens ein Jahr stabil. Ansonsten ist bei einer Temperatur von – 20° C eine Lagerzeit von maximal drei Monaten möglich, bevor es zu Veränderungen der Probe kommt.

Referenzbereich: Der Referenzbereich des Haptoglobins liegt bei 30-200 mg/dl.

Qualitätskontrolle/Nachweisgrenze: Die interne Qualitätskontrolle (Intraassay) des „Labor 28“ hat ergeben, daß bei dem hier beschriebenen Nachweisverfahren von einem Variationskoeffizienten von 0,96 auszugehen ist. Die Nachweisgrenze (Sensitivität) von Haptoglobin variiert je nach Charge des Kalibrators etwas; sie liegt bei ca. 26 mg/dl.

2.2.6 Bestimmung der Flüssigkeitsverschiebung

In Abhängigkeit von Dauer und Intensität einer Ausdauerbelastung kann es zu erheblichen Flüssigkeitsverschiebungen zwischen dem intravasalen und dem interstitiellen Raum kommen. Als Folge der Erhöhung des Kapillardrucks und der Kapillarfläche kommt es bei körperlicher Belastung zu einer Filtration von Flüssigkeit in das Interstitium, die zu einer Hämokonzentration führt.

Nach der Bestimmung des Gesamtproteins in den Proben kann mit Hilfe der Formel von Hebestreit et al. (1996) die relative Plasmavolumenverschiebung berechnet werden:

$$\%PV = 100 [\text{total protein}_{\text{pre}} / \text{total protein}_{\text{post}} - 1]$$

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Univariate Statistik: Statistische Kennwerte

Statistische Kennwerte haben die Funktion, über spezielle Eigenschaften der Merkmalsverteilung summarisch Auskunft zu geben. Man unterscheidet hierbei zwischen Maßen der zentralen Tendenz und Dispersionsmaßen. Zu den Maßen der zentralen Tendenz gehören u.a. der Median sowie der Mittelwert. Über die Streuung um die zentrale Tendenz einer Verteilung (Dispersion) geben die Varianz bzw. die Standardabweichung Auskunft.

2.3.2 Maße der zentralen Tendenz

Bei den Maßen der zentralen Tendenz geht es allgemein um die Frage, durch welchen Wert die gesamte Verteilung am besten repräsentiert wird.

Definition des Medianwertes:

Ordnet man die beobachteten Werte nach ihrer Größe, so teilt der Median (MD) die geordnete Reihe in zwei gleichgroße Teile, das heißt, unterhalb und oberhalb des Medians liegen genau 50% aller Beobachtungen. Bei einer ungeraden Anzahl von Fällen wird genau der mittlere Wert angegeben, während bei gerader Fallzahl der Mittelwert aus beiden mittleren Werten gebildet wird. Im Vergleich zum arithmetischen Mittelwert \bar{x} hat der Median (MD) den Vorteil, dass er von außergewöhnlichen Werten (Ausreißern) praktisch nicht beeinflusst wird (er ist resistent), weshalb er sich besonders als Lagemaß bei unsymmetrischen oder

mehrgipfeligen Häufigkeitsverteilungen eignet. Mediane Mittelwerte wurden in der vorliegenden Arbeit für die Angabe bzw. Darstellung sämtlicher Parameter verwendet.

2.3.3 Spezielle Ordnungsstatistiken

Maßzahlen, die auf Ordnungsstatistiken (sortierten Daten) beruhen, sind als Positionsmerkmale zu verstehen, d.h. sie geben an, wie viele Werte der geordneten Datenmenge unter- bzw. oberhalb der gewählten Position liegen. Hierbei bezeichnet der kleinste Wert der geordneten Beobachtungsreihe das Minimum (kein Wert liegt darunter), während der größte Wert das Maximum (alle beobachteten Werte liegen darunter) bezeichnet. Das z-te Perzentil (P_z) ist der Wert der geordneten Reihe unterhalb dessen gerade z % und oberhalb (100 z) % aller Beobachtungen liegen. Damit liegen ein Viertel aller Beobachtungen unterhalb des 25 %- Perzentils, sowie dreiviertel aller Beobachtungen darüber. Analog dazu befinden sich unterhalb des 75 %- Perzentils dreiviertel aller Beobachtungen bzw. ein Viertel aller Beobachtungen darüber. Der Median bezeichnet in diesem Zusammenhang das 50 %-Perzentil. Spezielle Ordnungsstatistiken wurden in der vorliegenden Arbeit für die Angabe bzw. Darstellung sämtlicher Konzentrationen der untersuchten Laborparameter verwendet.

2.3.4 Streuungsmaßzahlen: Varianz und Standardabweichung

Die gebräuchlichsten Maße zur Kennzeichnung der Variabilität bzw. Dispersion einer Verteilung sind die Varianz (s^2) und die Standardabweichung (s). Die Varianz einer empirischen Verteilung ist definiert als Summe der quadrierten Abweichungen aller Messwerte vom arithmetischen Mittel, dividiert durch die Anzahl aller Messwerte. Aufgrund der Quadrierung der Einzelabstände erhält man mit der Varianz s^2 ein Maß, dem das Quadrat der ursprünglichen Einheit der Messwerte zugrunde liegt und folglich schwer zu interpretieren ist. Die Quadratwurzel der Varianz wird als die empirische Standardabweichung (s) bezeichnet. Durch die Berechnung der Wurzel besitzt die Standardabweichung die gleiche Dimension wie die ursprünglichen Messwerte. Von daher kann man die Standardabweichung als durchschnittliche Abweichung vom arithmetischen Mittel interpretieren. Ist die Variabilität des

Merkmals groß, so wird auch s groß ausfallen, kleine Variabilität schlägt sich in kleinen Werten von s nieder.

2.3.5 Graphische Darstellung der statistischen Kennwerte

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Boxplots repräsentieren graphisch die Verteilung und Lage der Beobachtungswerte. Sie stellen den Median, das 25%-Perzentil und das 75%-Perzentil, extreme Werte und Ausreißer sowie den größten und den kleinsten nicht extremen Wert dar. Ausreißer sind Werte, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5-fachen und dem 3-fachen der Boxhöhe liegt. Die Boxhöhe gibt den Abstand zwischen dem 25%-Perzentil und dem 75%-Perzentil wieder. Ein Wert wird als „extremer Wert“ bezeichnet, wenn der Abstand dieses Wertes vom 25%- oder dem 75%-Perzentil mehr als das dreifache der Boxhöhe beträgt.

2.3.6 Statistische Auswertung: nichtparametrische Testverfahren

Die Anwendung nicht-parametrischer Testverfahren erfolgt, wenn (a) sich die Annahme der Gaußverteilung nicht aufrecht erhalten lässt und (b) kleine Stichprobenumfänge vorliegen.

Zwei-Stichproben-Vergleich bei abhängigen Stichproben:

Liegt für zwei abhängige Stichproben die Größe der Veränderung vor, so wendet man den Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon an. Die Prüfgröße des Wilcoxon-Tests beruht auf einer Rangreihe der absoluten Wertepaare-Differenzen bzw. auf deren Rangplatz-Summen. Es wird die Hypothese geprüft:

H_0 : Beide Stichproben stammen aus Grundgesamtheiten gleicher Verteilung

Friedmann-Test für k -abhängige Stichproben

Der Friedmann-Test wird eingesetzt, wenn man mehr als zwei abhängige Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz vergleichen möchte. Der Friedmann-Test wird auch als Rang-Varianz-Analyse bezeichnet und stellt eine Erweiterung des Wilcoxon für zwei abhängige Stichproben dar. Im Sinne eines Globalvergleichs prüft der Friedmann-Test, ob die Stichproben 1 bis k aus Populationen mit gleicher zentraler Tendenz stammen (H_0) oder nicht (H_1).

Es wird die Hypothese geprüft:

H_0 : Die k Stichproben stammen aus der gleichen Grundgesamtheit.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Von den 16 Probanden absolvierten 15 die gesamte Übung. Ein Proband musste bereits am 2. Tag wegen eines Magen-Darm-Infekts von der Studie ausgeschlossen werden. Wenn nicht anders bezeichnet, sind alle Ergebnisse als Mediane, ggf. 25. und 75. Perzentile, angegeben. Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der Plasmakonzentrationsmessungen sowohl in Tabellen als auch in grafischer Form dargestellt. Der Versuchsablauf mit den jeweiligen Messzeitpunkten ist detailliert in Abschnitt 2.1.2 (s.o.) dargestellt.

3.2 Anthropometrie

Die untersuchten Soldaten waren im Durchschnitt 21 ($\pm 1,2$) Jahre alt, 183,7 m groß und wogen zu Beginn der Übungswoche (T1) 75,3 kg. Der BMI lag bei 22,2, der durchschnittliche Körperfettanteil bei 10,4%. (siehe Tab. 3.2.1)

Nach Abschluss der Übung (T3) wurde bei den Probanden eine Körpermasse von 70 kg gemessen (siehe Tab. 3.2.2). Das entsprach einer Gewichtsabnahme von 5,3 kg bzw. 7,8% des Ausgangswertes innerhalb von 108 Stunden.

	Alter [Jahre]	Körpergewicht [kg]	Größe [cm]	BMI	Körperfettanteil [%]
Median	20,8	75,3	183,7	22,2	10,4

Tab. 3.2.1: Anthropometrie zum Messzeitpunkt T1. Die Messung erfolgte im Basislager am ersten Tag der Übung zwei Stunden vor Beginn des ersten Marsches

	Körpergewicht [kg]	Größe [cm]	BMI	Gewichtsdifferenz zwischen T1 und T3 [kg]
Median	70,0	183,7	20,7	5,3

Tab. 3.2.2: Anthropometrie zum Messzeitpunkt T3, direkt nach Abschluss des letzten Marsches

3.3 NTproBNP

Bei den Konzentrationen des NT-proBNP waren folgende Veränderungen zu beobachten: Vor Beginn der Übung lag die Konzentration von NTproBNP bei einem Wert von 18,7 [p₂₅ 13,2 / p₇₅ 24,8] pg/ml (T1). Direkt im Anschluss an den sog. Einstiegsmarsch (T2), bei dem 30 km innerhalb von 11 Stunden absolviert wurden, lag der Wert bei 17,0 [p₂₅ 9,0 / p₇₅ 24,0] pg/ml. Weitere 110 Stunden später wurde, direkt nach einem weiteren Marsch von 45 km innerhalb von 11 Stunden, erneut Blut abgenommen (T3). Die Konzentration von NTproBNP war auch bei dieser Messung nicht erhöht (16,7 [p₂₅ 8,6 / p₇₅ 19,8] pg/ml). 96 Stunden nach Beendigung des Manövers erfolgte die nächste Blutabnahme (T4). Der NTproBNP-Wert lag hier deutlich höher bei 68,3 [p₂₅ 40,1 / p₇₅ 99,9] pg/ml (p<0,05). Während der anschließenden Belastung auf dem Fahrradergometer (T5) lag der Wert sogar bei 91,7 [p₂₅ 51,1 / p₇₅ 130,8] pg/ml, direkt im Anschluss an die Belastung (T6) bei 96,8 [p₂₅ 60,3 / p₇₅ 111,7] pg/ml.

Die gemessenen Werte für NTproBNP lagen vor und auch nach der Ausdauerbelastung größtenteils innerhalb des Referenzbereiches von <150pg/ml.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Median (p 25; p 75)	18,7 (13,2; 24,8)	17,0 (9,0; 24,0)	16,7 (8,6; 19,8)	68,3 (40,1; 99,9)	91,7 (51,1; 130,8)	96,8 (60,3; 111,7)

Tab. 3.3: Plasmakonzentrationen von NTproBNP in [pg/ml]: Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag nach dem letzten Marsch um 9:00 Uhr (T3: □) und am zehnten Tag direkt vor Beginn während und direkt nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

Plasma-Konzentrationen von NTproBNP

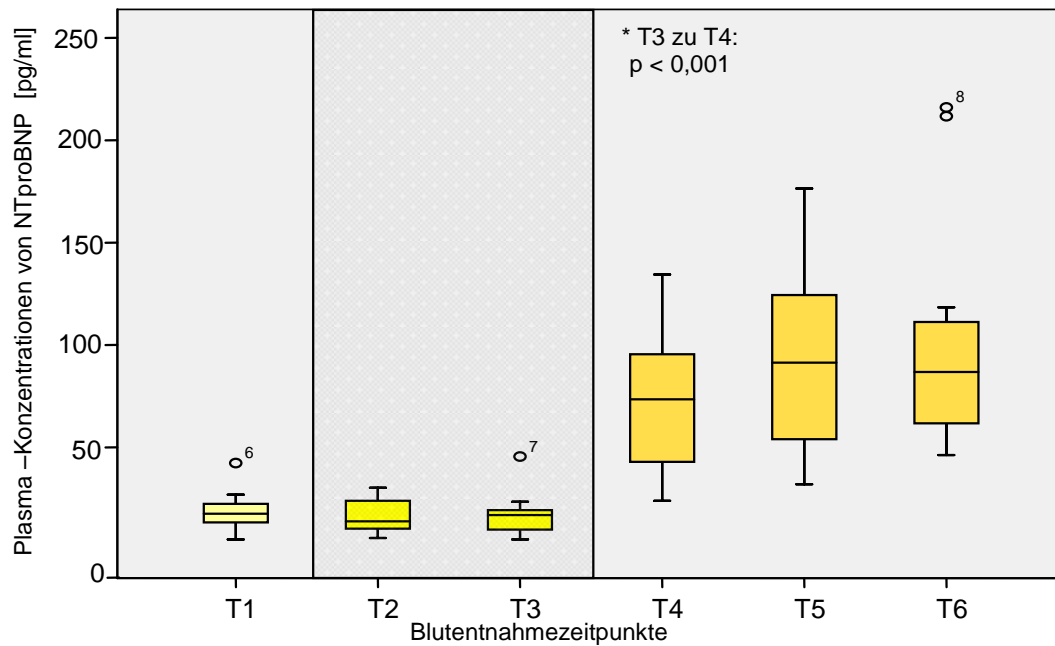


Abb.3.3: Plasmakonzentrationen von NTproBNP in [pg/ml]: Die Grafik zeigt Boxplots unter Darstellung der Medianlinie, der 25. (p 25) und 75. Perzentile (p 75) sowie der Ausreißer (°) und extremen Werte (*): Definitionen siehe 2.3.5. Der grauschattierte Bereich gibt den Zeitraum der Übungswoche an. Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag direkt nach dem letzten Marsch um 09:00 Uhr (T3: □) sowie am zehnten Tag direkt vor Beginn während und nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

3.4 Troponin T

Zu keinem Messzeitpunkt konnte bei dem Untersuchungskollektiv eine Konzentration von cTnT oberhalb der Nachweisgrenze von 0,01ng/ml beobachtet werden

3.5 TSH

Die Messwerte von TSH liegen zu allen Zeitpunkten innerhalb des Referenzbereichs für Erwachsene (0,27 – 4,2 µU/ml). Innerhalb der Übungswoche kam es zu einem Absinken der Werte von 0,9 [p₂₅ 0,7/ p₇₅ 1,3] µU/ml (T1) auf 0,6 [p₂₅ 0,4 / p₇₅ 0,9] µU/ml (T3). Zu den Zeitpunkten T4 bis T6 liegt die TSH-Konzentration mit 1,4 [p₂₅ 1,0 / p₇₅

1,9], 1,7 [p₂₅ 1,3 / p₇₅ 2,1] bzw. 1,3 [p₂₅ 1,0 / p₇₅ 1,7] μU/l jeweils deutlich über dem Ausgangswert (T1).

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Median	0,9	0,9	0,6	1,4	1,7	1,3
(p 25; p 75)	(0,7; 1,3)	(0,7; 1,3)	(0,4; 0,9)	(1,0; 1,9)	(1,3; 2,1)	(1,0; 1,7)

Tab. 3.5: Plasmakonzentrationen von TSH in μU/ml: Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag nach dem letzten Marsch um 9:00 Uhr (T3: □) und am zehnten Tag direkt vor Beginn während und direkt nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

Plasma-Konzentrationen von TSH

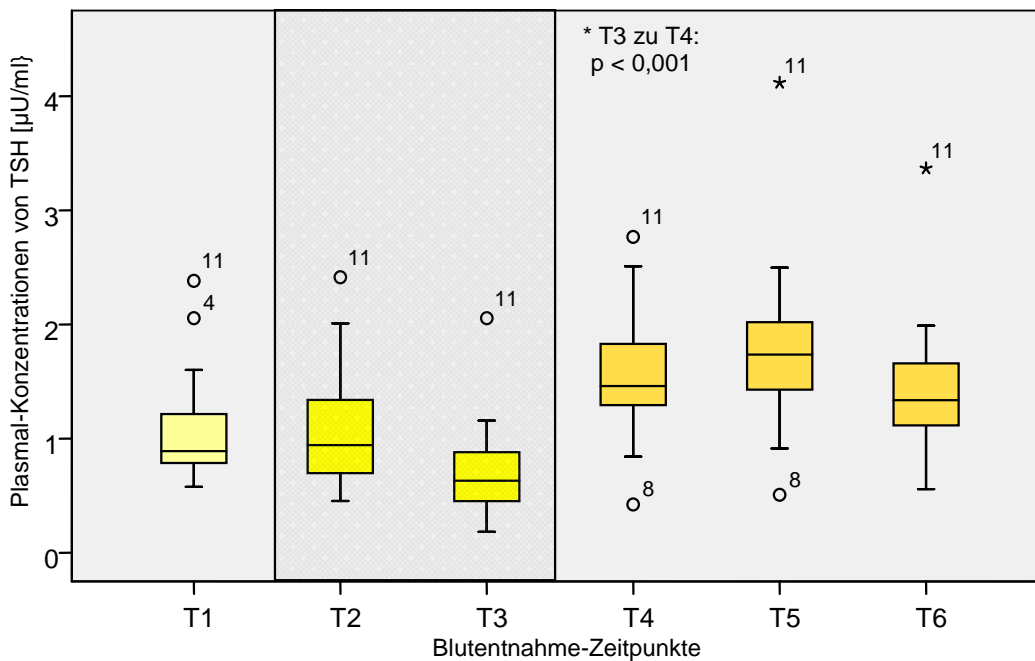


Abb. 3.5: Plasmakonzentrationen von TSH in μU/ml: Die Grafik zeigt Boxplots unter Darstellung der Medianlinie, der 25. (p 25) und 75. Perzentile (p 75) sowie der Ausreißer (°) und extremen Werte (*): Definitionen siehe 2.3.5. Der grauschattierte Bereich gibt den Zeitraum der Übungswoche an. Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag direkt nach dem letzten Marsch um 09:00 Uhr (T3: □) sowie am zehnten Tag direkt vor Beginn während und nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

3.6 Gesamtprotein

Die Konzentration des Gesamtproteins steigt im Laufe der Übungswoche von 7,1 [p₂₅ 6,8 / p₇₅ 7,4] (T1) auf 7,7 [p₂₅ 7,4 / p₇₅ 7,9] g/dl (T3) an. 96 Stunden später liegt sie vor Beginn des Ergometer-Tests bei 6,7 [p₂₅ 6,6 / p₇₅ 6,8] g/dl (T4), steigt während der Belastung auf 7,5 [p₂₅ 7,4 / p₇₅ 7,6] g/dl an (T5) und liegt nach Abschluss der Ergometrie bei 6,7 [p₂₅ 6,4/ p₇₅ 6,8] g/dl (T6).

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Median	7,1	7,3	7,7	6,7	7,5	6,7
(p 25; p 75)	(6,8; 7,4)	(7,1; 7,6)	(7,4; 7,9)	(6,6; 6,8)	(7,4; 7,6)	(6,4; 6,8)

Tab. 3.6: Plasmakonzentrationen von Gesamteiweiß in g/dl: Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag nach dem letzten Marsch um 9:00 Uhr (T3: □) und am zehnten Tag direkt vor Beginn während und direkt nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

Plasma-Konzentrationen von Gesamteiweiß

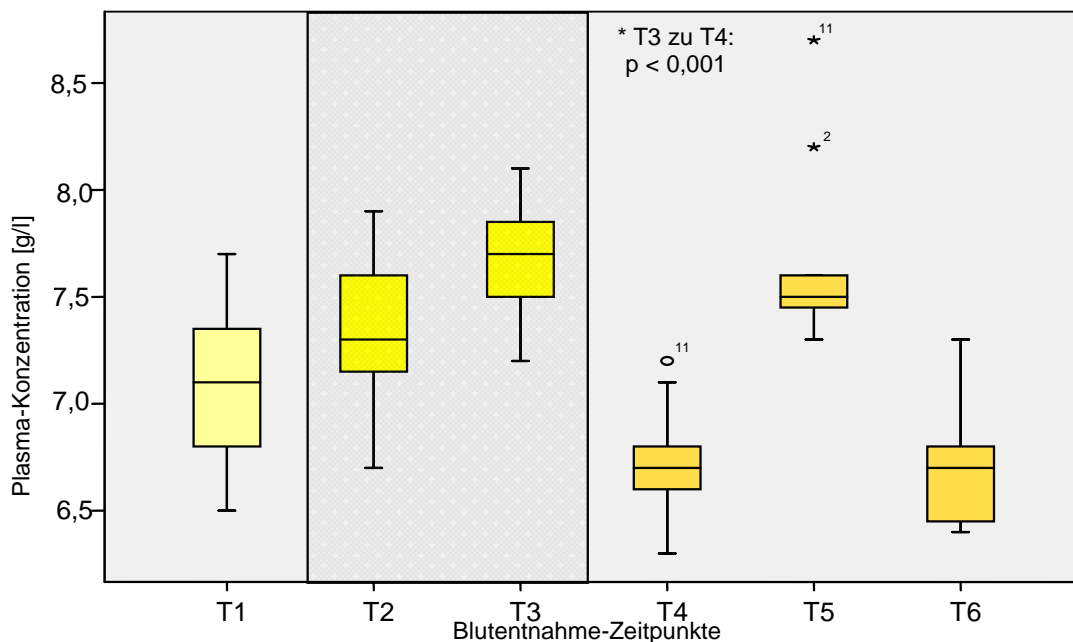


Abb.3.6: Plasmakonzentrationen von Gesamteiweiß in g/dl: Die Grafik zeigt Boxplots unter Darstellung der Medianlinie, der 25. (p 25) und 75. Perzentile (p 75) sowie der Ausreißer (°) und extremen Werte (*):Definitionen siehe 2.3.5. Der grauschattierte Bereich gibt den Zeitraum der Übungswoche an. Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag direkt nach dem letzten Marsch um 09:00 Uhr (T3: □) sowie am zehnten Tag direkt vor Beginn während und nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

3.7 Haptoglobin

Der Referenzbereich des Haptoglobins liegt bei 30-200 mg/dl. Alle gemessenen Werte liegen somit innerhalb dieses Bereichs. Auffällig ist hierbei der Konzentrationsabfall von 86,1 [p₂₅ 59,1 / p₇₅ 135,8] mg/dl (T1) über 79,2 [p₂₅ 60,9 / p₇₅ 129] mg/dl (T2) auf 55,0 [p₂₅ 28,3/ p₇₅ 101] mg/dl am Ende der Übungswoche (T3). In der Folge steigen die Werte wieder über 70,4 [p₂₅ 39,6 / p₇₅ 90,4] (T4) auf 86,4 [p₂₅ 44 / p₇₅ 109,5] mg/dl (T5) an. Zum Zeitpunkt T6 liegen sie bei 66,7 [p₂₅ 42,1 / p₇₅ 89,2] mg/dl.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Median	86,1	79,2	55,0	70,4	86,4	66,7
(p 25; p 75)	(59,1; 135,8)	(60,9; 129)	(28,3; 101)	(39,6; 90,4)	(44,0; 109,5)	(42,1; 89,2)

Tab. 3.7: Plasmakonzentrationen von Haptoglobin in mg/dl: Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag nach dem letzten Marsch um 9:00 Uhr (T3: □) und am zehnten Tag direkt vor Beginn während und direkt nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

Plasma-Konzentrationen von Haptoglobin

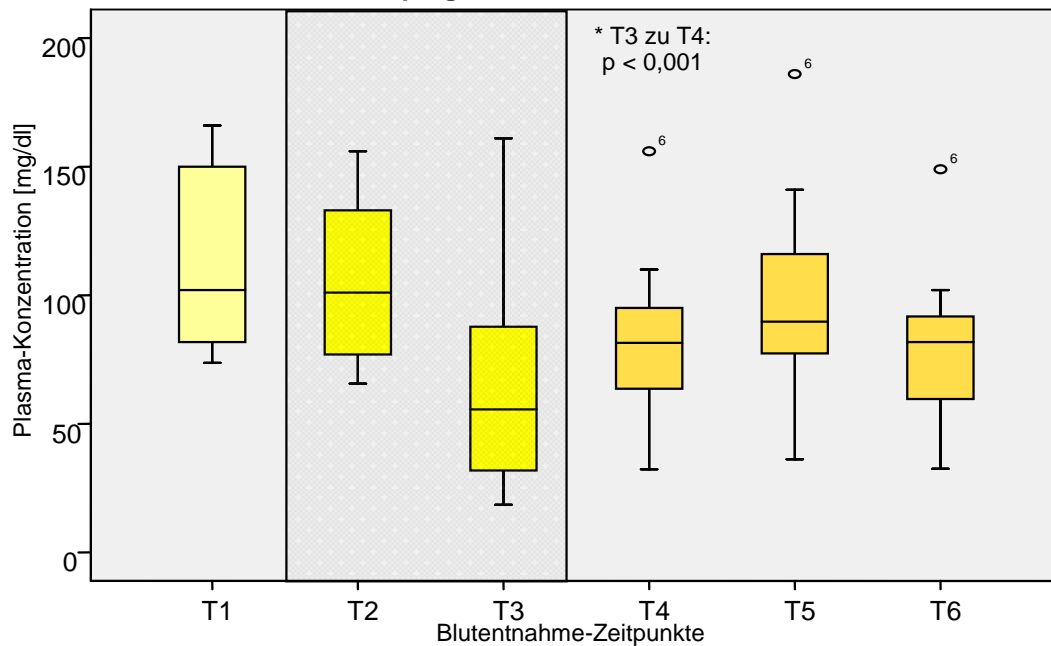


Abb.3.7: Plasmakonzentrationen von Haptoglobin in mg/dl: Die Grafik zeigt Boxplots unter Darstellung der Medianlinie, der 25. (p 25) und 75. Perzentile (p 75) sowie der Ausreißer (°) und extremen Werte (*):Definitionen siehe 2.3.5. Der grauschattierte Bereich gibt den Zeitraum der Übungswoche an. Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr

(T1:), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2:), am sechsten Übungstag direkt nach dem letzten Marsch um 09:00 Uhr (T3:) sowie am zehnten Tag direkt vor Beginn während und nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6:).

3.8 Natrium

Der Referenzbereich des Na^+ liegt laut Angaben des Herstellers für Erwachsene bei 123-145mmol/l. Die beobachteten Werte lagen zu keinem Messzeitpunkt außerhalb dieses Bereiches. Die größte Veränderung zeigt sich nach dem Ende der Übungswoche (T3). Die Konzentration von Na^+ ist in diesem Zeitraum von 142 [p₂₅ 141 / p₇₅ 142] mmol/l auf 136 [p₂₅ 134, / p₇₅ 137] mmol/l abgefallen.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Median (p 25; p 75)	142 (141; 142)	141 (140; 142)	136 (134; 137)	141 (140; 142)	143,5 (143; 145,8)	142 (141; 145,8)

Tab. 3.8: Plasmakonzentration von Na^+ in mmol/l: Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1:), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2:), am sechsten Übungstag nach dem letzten Marsch um 9:00 Uhr (T3:) und am zehnten Tag direkt vor Beginn während und direkt nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6:).

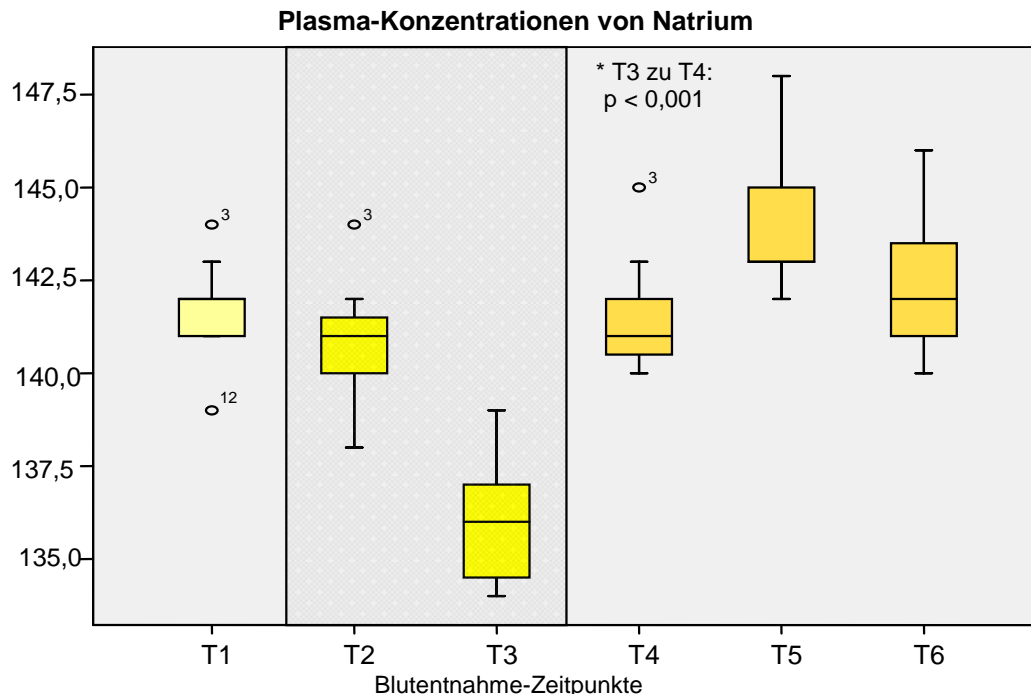


Abb.3.8: Plasmakonzentrationen von Na⁺ in mmol/l Die Grafik zeigt Boxplots unter Darstellung der Medianlinie, der 25. (p 25) und 75. Perzentile (p 75) sowie der Ausreißer (°) und extremen Werte (*): Definitionen siehe 2.3.5. Der grauschattierte Bereich gibt den Zeitraum der Übungswoche an. Messung am ersten Tag vor Beginn der ersten Belastung um 14:00 Uhr (T1: □), am zweiten Übungstag nach dem Einstiegsmarsch um 05:00 Uhr (T2: □), am sechsten Übungstag direkt nach dem letzten Marsch um 09:00 Uhr (T3: □) sowie am zehnten Tag direkt vor Beginn während und nach der fahrradergometrischen Belastung (T4, T5, T6: □).

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie kam es zu keinem Anstieg der Konzentrationen des TnT. Die Konzentrationen des NTproBNP zeigten erst bei der Messung 96 Stunden nach Ende der letzten Ausdauerbelastung einen signifikanten Anstieg.

4.1 TnT

In früheren Studien (2, 4, 11, 18, 28) wurden z.T. noch Testkits für Troponine verwendet, bei denen eine nennenswerte Kreuzreaktivität mit Skelettmuskelanteilen nicht auszuschließen war. Die Methode zur Bestimmung des Troponin T in der vorliegenden Studie zeigt keine Kreuzreaktivität mit Skelettmuskulatur und kann daher als herzmuskelspezifisch angesehen werden. Zu keinem Messzeitpunkt lag die Konzentration von cTnT oberhalb der Nachweisgrenze von 0,01 ng/ml. Eine

Schädigung von Herzmuskelzellen erscheint daher vor dem Hintergrund der Messergebnisse eher unwahrscheinlich.

4.2 NTproBNP

Die Ergebnisse bezüglich der Konzentration von NTproBNP überraschen aus zwei Gründen: Zum einen ist es auffällig, dass kein Konzentrationsanstieg direkt nach Ende der Ausdauerbelastung (T3) zu messen ist; zum anderen ist die erhöhte Konzentration zu einem so späten Zeitpunkt (T4), nämlich 96 Stunden nach Beendigung des letzten Marsches, nicht zu erwarten. Bisherige Studien hatten meist auf den direkten und v.a. engen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Ausdauerleistung und der daraus resultierenden Erhöhung des NT-proBNP hingewiesen (15, 18, 21, 33, 38-44). Anstiege der Konzentration von NTproBNP bzw. BNP waren bei diesen Versuchen unmittelbar nach der jeweiligen untersuchten Ausdauerbelastung zu verzeichnen gewesen:

So beschrieben z.B. Neumayr et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 (18), dass sich direkt nach dem Absolvieren eines 230 km langen Radmarathons ein Anstieg des NTproBNP auf 1128% im Mittel messen ließ. Ohba et al. beschrieben schon 2001, dass die Konzentration von BNP direkt nach einem 100 km-Ultramarathon im Mittel um 560% anstieg (15). König et. al. schilderten 2003 eine Erhöhung der BNP-Konzentration von $47,5 \pm 37,5$ auf $73,5 \pm 53,3$ pg/ml ($p < 0,01$) direkt nach dem Absolvieren einer 156 km langen Radstrecke, die Bestandteil eines fünftägigen Rennens war (21). Auch Vidotto et al. (33) konnten im Rahmen eines Halbmarathons Anstiege der Konzentration von NTproBNP messen. Die Blutproben wurden vor dem Lauf, 20 min. und 120 min. nach Ende der Belastung entnommen. Sofort nach dem Rennen zeigte sich hierbei ein Anstieg von 39 ± 38 pg/ml auf 107 ± 79 pg/ml (33). McNairy et al. (44) hatten im Jahr 2001 30 Probanden untersucht, die eine Ausdauerleistung auf einem Fahrradergometer erbringen sollten. Bei den Probanden handelte es sich um zehn gesunde Personen und 20 Patienten, die an Herzinsuffizienz litten. Bei allen Versuchspersonen kam es direkt nach Absolvieren der Ausdauerleistung zu einem Anstieg der Konzentration von BNP ($p < 0,001$): Bei den Gesunden stieg BNP direkt im Anschluss an die Belastung um 55% an, bei den Probanden einer NYHA-Klasse von I-II um 30%, bei den Probanden der Klasse NYHA III-IV betrug die Steigerung der Konzentration 18%.

In der vorliegenden Studie hingegen ist im Verlauf der Übungswoche (T2), sowie direkt danach (T3) keine signifikante Erhöhung der Konzentrationen von NTproBNP zu verzeichnen (vergl. Tab 3.3). Vor Beginn der Übung lag die Konzentration von NTproBNP bei einem Median-Wert von 18,7 pg/ml (T1). Direkt im Anschluss an den sog. Einstiegsmarsch (T2) lag der Wert bei 17,0 pg/ml. Weitere 110 Stunden später wurde, direkt nach einem weiteren Marsch von 45 km innerhalb von elf Stunden, erneut Blut abgenommen (T3). Die Konzentration von NTproBNP war auch bei dieser Messung nicht erhöht (16,7 pg/ml). Es gibt nur wenige Studien, in denen beschrieben wird, dass keine oder nur geringe Anstiege der Konzentration von NTproBNP bzw. BNP direkt nach einer Ausdauerbelastung zu messen sind:

Im Jahr 2003 zeigten Bartek et al. (45), dass es in ihrem Versuch unmittelbar nach einer Ausdauerübung ebenfalls zu keiner Konzentrationserhöhung des NTproBNP kam: In ihrer Studie untersuchten sie 18 gesunde Probanden, zehn Männer und acht Frauen, mit einem mittleren Alter von 58 Jahren. Die Versuchspersonen unterzogen sich einer Ausdauerbelastung in Form eines ergometrischen Stufentests. Der Test wurde jeweils bis zum subjektiven Belastungsmaximum der Probanden betrieben. 30 und auch 60 Minuten nach Abschluss der Ausdauerübung waren dabei keine Anstiege der Konzentration von NTproBNP zu verzeichnen. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden leider keine weiteren Blutproben entnommen. Steele et. al. (97) weisen darauf hin, dass es auch nach maximaler Ausdauerbelastung zu keinem Anstieg der BNP-Konzentration kommt. In der entsprechenden Studie wurden sowohl Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als auch gesunde Probanden untersucht. Die Ausdauerleistung in Form von fahrradergometrischer Belastung wurde jeweils bis zur Erschöpfung erbracht. In dem innerhalb dieser Studie untersuchten Feldversuch kommt es nach einer Ruhephase von 96 Stunden (T4) zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration von NT-proBNP.

Auch in diesem Zusammenhang zeigt sich eine Diskrepanz zwischen der vorliegenden Studie und bisherigen Veröffentlichungen: Wie bereits erwähnt, wird in den meisten Studien beschrieben, dass die höchsten Konzentrationen von BNP bzw. NTproBNP direkt nach der Belastung festzustellen sind (15, 18, 21, 33, 38-44). Nur in wenigen Studien wurden Blutproben später als eine Stunde nach Beendigung der Belastung entnommen. Die Daten, die zu diesem Punkt bisher existieren, weisen darauf hin, dass die Konzentration für NTproBNP bzw. BNP schon wenige Stunden (33, 43, 44), spätestens jedoch wenige Tage (18) nach Absolvieren der

Ausdauerleistung deutlich vermindert, oder bereits zum Ausgangswert zurückgekehrt ist. Neumayr et al. beschreiben eine Normalisierung der Werte für NTproBNP in ihrer Studie innerhalb von einer Woche (18). Bereits nach 24 Stunden lagen die gemessenen Werte mit 194 ± 114 pg/ml deutlich niedriger, als direkt nach der Belastung mit 278 ± 151 pg/ml.

Vidotto et al. haben 20 min nach einem Halbmarathon die höchsten Werte für NTproBNP gefunden. 120 min nach Ende der Belastung sind die Werte aller Probanden wieder niedriger als nach 20 min. Die Konzentrationen bei den männlichen Versuchsteilnehmern liegen nach 120 min wieder innerhalb des Referenzbereiches, nur die einiger weiblicher Versuchsteilnehmer befinden sich nach 120 min leicht oberhalb des Referenzbereichs (33).

4.2.1 Bedeutung des Anstiegs der Konzentration von NTproBNP im Allgemeinen

Es ergeben sich folgende Fragen:

Welche Bedeutung kommt dem Anstieg der Konzentration von NTproBNP im Rahmen der allgemeinen Physiologie bzw. Pathophysiologie des Körpers zu?

Was sind die Gründe dafür, dass der Anstieg der Konzentration von NTproBNP in der vorliegenden Feldstudie erst nach 96 Stunden zu messen ist?

Das BNP entstammt hauptsächlich den ventrikulären Kardiomyozyten. Ein Anstieg der Plasmakonzentration ist generell bei erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken und linksventrikulärer Wandspannung zu beobachten. Hierbei steht immer auch die Frage im Raum, ob gewisse Formen der körperlichen Ausdauerleistung zu einer kardialen Überlastung oder gar Schädigung führen, oder ob der Anstieg der Konzentration von BNP bzw. NTproBNP nur Ausdruck einer physiologischen Reaktion, womöglich im Rahmen der Regeneration ist.

Mehrere Aspekte können die Ausschüttung von NTproBNP beeinflussen und sind auch bei der Analyse des Feldversuches für die vorliegende Studie von Interesse: Das Alter der Probanden, ihr Trainingszustand, die Intensität der untersuchten Ausdauerbelastung sowie die Schlafdeprivation innerhalb der Trainingswoche.

4.2.2 Auswirkung des Alters der Probanden auf die Konzentration von NTproBNP

Das Alter scheint nicht nur bei älteren, hospitalisierten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine Rolle zu spielen, sondern selbst bei jungen Athleten, die ansonsten keine kardiovaskulären Beeinträchtigungen vorweisen. So beschreiben

mehrere Autoren eine Korrelation zwischen Alter und Ausschüttung des BNP bzw. NTproBNP nach Belastung (18,21). König et al. (21) beschrieben in ihrer Studie einen Anstieg der Konzentration von BNP von ca. 37% direkt nach der untersuchten Belastung. Die Werte blieben innerhalb des Referenzbereichs. Das mittlere Alter der Probanden in diesem Versuch lag bei 27 Jahren. Ohba et al. (15) beschrieben Anstiege des BNP von bis zu 500%. Das mittlere Alter der Versuchsteilnehmer lag hier bei 46 Jahren. Neumayr et al. (18) berichten von Konzentrationsanstiegen des NTproBNP von 1128%. Das mittlere Alter der Probanden lag bei 34 Jahren.

In der vorliegenden Studie war direkt nach dem Ende der Ausdauerbelastung kein Anstieg der Konzentration von NTproBNP zu beobachten (T1: 18,7 pg/ml, T2: 17 pg/ml; nach Ende der Belastung: T3:16,7 pg/ml). Die Probanden hatten ein mittleres Alter von 21 Jahren. Dass eine deutliche Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und der Ausschüttung von BNP bzw. NTproBNP besteht, ist bereits aus mehreren Studien bekannt (21, 18, 47-51). Die Gründe dafür sind bislang unbekannt. Es könnte sein, dass mit zunehmendem Alter vermehrt insbesondere kardiale und renale Beeinträchtigungen auftreten, die zwar nicht mit den üblichen diagnostischen Methoden erfasst werden, aber dennoch einen Anstieg der Konzentration von BNP bzw. NTproBNP bedingen können. Studien, die sich in Zukunft mit diesem Zusammenhang befassen, müssen in jedem Fall eine ausführliche Diagnostik beinhalten, um jene Erkrankungen der Probanden auszuschließen, die eine veränderte BNP- bzw. NTproBNP-Ausschüttung bedingen könnten (z.B. Myokardinfarkte, supraventrikuläre Tachykardien, Bluthochdruck, ventrikuläre Volumenüberlastungen, hypertrophe Kardiomyopathie und Niereninsuffizienz).

4.2.3 Auswirkung des Trainingszustandes auf die Konzentration von NTproBNP

Welche Rolle der Trainingszustand der Probanden für die unterschiedlich hohen Konzentrationen von NTproBNP bzw. BNP spielt, ist ebenfalls bislang noch unklar. Die vorliegenden Studien sind in Aufbau und Ergebnissen uneinheitlich und lassen bislang keine allgemeingültigen Schlüsse zu. Die besttrainierten jungen Probanden zeigten laut Naumayr et al. (18) und König et al.(21) die geringsten Anstiege der Plasma-Konzentrationen von BNP. Scharhag et al.(17) beschreiben, dass bezüglich der Konzentration von BNP keine Unterschiede zwischen trainierten und untrainierten Probanden ermittelt werden konnten. Dies bezog sich jedoch leider nur

auf die Ruhekonzentration; eine Untersuchung nach Belastung wurde nicht vorgenommen.

Es wird angenommen, dass die linksventrikuläre Masse des Herzens mitbestimmend dafür ist, wie viel BNP ausgeschüttet wird. Date et.al. (16) untersuchten in diesem Zusammenhang gesunde, untrainierte Probanden, sowie Judo-Sportler und Marathonläufer. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Ausschüttung von BNP deutlich mit der linksventrikulären Masse korreliert. Doch auch in dieser Studie wurde die gesunde, untrainierte Kontrollgruppe leider keiner Ausdauerbelastung ausgesetzt. Conraads et.al. (52) berichten, dass auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein Trainingseffekt zu beobachten war: 27 Probanden mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz wurden vier Monate lang in Ausdauer und Kraft trainiert. Nach Abschluss des Programms konnte eine geringere Konzentration von NTproBNP nachgewiesen werden als zu Beginn.

Sollte ein solcher Trainingseffekt auch bei gesunden Menschen vorhanden sein, könnte dies möglicherweise auch dafür verantwortlich sein, dass bei den Probanden, die alle sehr gut trainiert sind, direkt nach der Belastung kein Anstieg der Konzentration zu verzeichnen war. Gestützt wird diese Vermutung durch die Einschätzungen von Neumayr et al. (18): In ihrer Studie aus dem Jahr 2005 bewerten sie die beobachteten Anstiege der Konzentrationen von BNP als Ausdruck kardialer Ermüdung. Als Trainingseffekt könnte diese Ermüdung bei guttrainierten Sportlern möglicherweise später oder in abgemilderter Form eintreten.

4.2.4 Auswirkung der Schlafdeprivation auf die Ausschüttung von NTproBNP

Neben den Aspekten „Belastungsintensität“, „Alter“ und „Trainingseffekt“ muss ein weiterer Umstand in dem untersuchten Feldversuch berücksichtigt werden: Die Probanden hatten die Ausdauerleistung innerhalb der Übungswoche unter Nahrungs-, Flüssigkeits- und Schlafdeprivation zu absolvieren. Es ist hinlänglich bekannt, dass eine Schlafdeprivation, insbesondere in dem hier beschriebenen Umfang, zu einer wesentlichen Beeinträchtigung des menschlichen Körpers bzw. des gesamten metabolischen Systems führen kann. Im Zusammenhang mit natriuretischen Peptiden im Allgemeinen und NTproBNP bzw. BNP im Speziellen liegen bislang äußerst wenige Daten vor, die die Auswirkungen von Schlafentzug beschreiben.

Tanabe et al. (46) beschrieben 1999, dass die Veränderungen der BNP-Konzentrationen, die durch Ausdauerleistung verursacht werden, durch eine chronische Schlafdeprivation abgemildert werden. In der entsprechenden Studie betrug die Schlafdauer der Probanden jeweils durchschnittlich 60 % der normalen Schlafmenge. Dieser Zustand der Schlafdeprivation wurde über einen Zeitraum von 30 Tagen aufrecht erhalten. Die Versuchspersonen hatten sowohl vor als auch nach der Phase der Schlafdeprivation einen ergometrischen Stufentest zu absolvieren. Während die Anstiege der Konzentration von BNP vor Beginn des Schlafentzugs im Median bei 65% lagen, konnte nach den 30 Tagen kein Anstieg verzeichnet werden, der als signifikant zu bezeichnen wäre. In dieser Studie wurde über einen Zeitraum von fünf Tagen eine Beschränkung der Schlafdauer vorgenommen. Weitere Studien müssten klären, ob auch nach so kurzer Zeit von einer wesentlichen Beeinflussung der BNP- bzw. NTproBNP-Ausschüttung auszugehen ist.

Eine weitere interessante Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung liegt im Alter der Probanden. Bei Tanabe et al. (46) waren die Versuchspersonen im Durchschnitt 22,8 Jahre alt; in der vorliegenden Studie $21 \pm 1,2$ Jahre. So junge Probanden finden sich nach Literaturrecherche in keiner anderen Veröffentlichung. Eine genauere Analyse der Zusammenhänge von Schlafdeprivation und NTproBNP-Ausschüttung wird sicherlich erst bei einer verbesserten Datenlage in zukünftigen Studien vorzunehmen sein.

4.2.5 Intensität der untersuchten Ausdauerbelastung und Ausschüttung von NTproBNP

Neumayr et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen NT-proBNP-Anstieg von 1128% im Mittel, der direkt nach einem 230 km langen Radrennen zu verzeichnen ist. Weiterhin wird in dieser Studie von einem raschen Abfall der Konzentrationen nach der Ausdauerleistung berichtet. Eine Normalisierung der Werte für NT-proBNP erfolgte innerhalb einer Woche (18). McNairy et al. untersuchten zehn gesunde sowie 20 unter Herzinsuffizienz leidende Probanden. In allen Untersuchungsgruppen kam es direkt nach einer ergometrischen Ausdauerbelastung zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration von BNP. Die Belastung wurde dabei jeweils nach Erreichen von 75% der maximalen Herzfrequenz bzw. einem Punktwert von 19 auf der Borg-Skala abgebrochen. Bereits eine Stunde nach Ende der Ausdauerbelastung waren die Werte für BNP bei den gesunden Versuchspersonen wieder in einen Bereich von 0,9% Abweichung vom Ausgangswert zurückgekehrt. Bei den erkrankten Probanden

war noch eine Erhöhung von 3,8 % bis 15% gegenüber dem Ausgangswert zu messen. Auch Ohba et al.(15), Vidotto et al.(33), König et al.(21), Scharhag et al.(17) und Foote et al. (96) und andere Autoren (18, 21, 39-44) kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie Neumayr: In all diesen Studien wird ein Anstieg der Konzentration von BNP bzw. NTproBNP beschrieben, der direkt nach der Belastung festzustellen ist. Auf der anderen Seite stehen nur sehr wenige Studien, in denen direkt nach einer Ausdauerleistung nur geringe oder keine Veränderungen der Konzentrationen beobachtet werden konnten. Diese Studien sind jedoch aus den folgenden Gründen schwer interpretierbar. Bartek et al. untersuchten Probanden, die eine ergometrische Belastung bis zur subjektiven Ermüdung betrieben. Hierbei konnten direkt nach dem Ende der Ergometrie sowie 30 und 60 min später keine signifikanten Anstiege der Konzentrationen von NTproBNP beobachtet werden. Bei den Probanden dieser Studie handelte es sich jedoch um Personen, die entweder schon wegen einer „ischämischen Herzerkrankung (CCS I-II)“ in Behandlung waren, oder die mehrere Risikofaktoren aufwiesen (Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, Hyperlipidämie, Rauchen, Bluthochdruck). Spezifische EKG-Veränderungen, wie Rhythmusstörungen, Überleitungsstörungen oder Zeichen eines ischämischen Myokardschadens wurden vor Studienbeginn ausgeschlossen. Anamnestisch, sowie anhand von klinischer Untersuchung und Röntgenaufnahmen von Herz und Lunge lagen bei den Probanden keine Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz vor. Die Versuchspersonen erbrachten auf dem Ergometer jedoch nur eine Leistung von 1,4 W/kg im Median. Möglicherweise ist die Intensität dieser Ausdauerbelastung nicht groß genug gewesen, um zu einem Anstieg der Konzentration von NTproBNP zu führen. Es gibt also genügend Hinweise dafür, dass nicht in erster Linie die Form bzw. Intensität der absolvierten Ausdauerleistung darüber entscheidet, ob es zu einem Anstieg der Konzentration von BNP bzw. NTproBNP kommt. In der vorliegenden Literatur haben sowohl kurzdauernde Belastungen wie ergometrische Stufentests als auch lange währende Ausdauerleistungen wie Radrennen, Triathlon- oder Marathonläufe zu sofortigen Anstiegen der Konzentration geführt. Es fällt aufgrund des Fehlens objektiver Maßstäbe bzw. der Uneinheitlichkeit der verschiedenen Studien schwer, die Intensität der hier untersuchten Ausdauerbelastung einzuschätzen. Es sei jedoch auf folgendes hingewiesen: Es handelt sich bei dem vorliegenden Feldversuch um keine Kurzzeitbelastung: Insgesamt wurde eine Marschleistung von über 125 km Länge innerhalb von 108

Stunden erbracht. Einige Teilmärsche dauerten länger als zehn Stunden und hätten von vielen weniger trainierten Probanden möglicherweise nicht in gleicher Form absolviert werden können. Die subjektive Belastung der Probanden wurde am Ende des „Ausstiegsmarsches“ auf der Borg-Skala im Durchschnitt mit 18 (sehr anstrengend) angegeben. Die Soldaten, die an dieser Trainingswoche teilnahmen, waren sehr gut trainiert. Vor diesem Hintergrund scheinen auch andere Faktoren als die Intensität der Belastung die Ausschüttung des NTproBNP stark zu beeinflussen. Es müssen andere, bisher unbekannte, Gründe dafür existieren, dass der Anstieg der Konzentration im vorliegenden Feldversuch erst nach 96 Stunden innerhalb der Regenerationsphase zu messen war.

Es sei erwähnt, dass gerade beim Vergleich der Konzentrations-Werte eine Berücksichtigung der Verwendung unterschiedlicher Nachweismethoden unerlässlich ist. Die unterschiedlichen Assays zeigen trotz einer engen Korrelation bezüglich der relativen Zahlen deutliche Unterschiede in den absoluten Zahlen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei den meisten Studien unterschiedliche Testkits benutzt worden sind, die bisher nicht standardisiert wurden. Auch die jeweils verwendeten Substanzen zur Kalibrierung der Messgeräte unterscheiden sich voneinander und können daher zu abweichenden Ergebnissen führen. Insgesamt lässt sich sagen, dass die gemessenen Werte des NTproBNPs in der vorliegenden Studie beim Jagdkommando aus den folgenden Gründen überraschend sind:

Es kommt zu einem Anstieg der Konzentration; jedoch erst zeitverzögert, 96 Stunden nach Ende der Belastung. Da diese Ergebnisse von den meisten bisher veröffentlichten Studien abweichen, stellt sich natürlich die Frage, worin die Unterschiede begründet sind: Welche Faktoren sind in erster Linie für das Verhalten des Markers NTproBNP verantwortlich? Die vorliegende Studie unterscheidet sich in einigen wesentlichen Merkmalen von anderen bisher durchgeführten Versuchen: Im Alter und Trainingszustand der Probanden, sowie bezüglich der im vorliegenden Versuch bestehenden Schlafdeprivation und der Intensität der absolvierten Ausdauerleistung.

Welchem dieser Aspekte die größte Bedeutung beizumessen ist, lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten und durchgeführten Vergleiche mit anderen Studien z.Zt. noch nicht abschließend sagen. Bezüglich der Schlafdeprivation existieren bislang zu wenige Daten, um eine aussagekräftige Analyse vorzunehmen. Auch die Bedeutung des Trainingszustands lässt sich bisher nicht abschließend beurteilen: Es gibt in den

vorliegenden Veröffentlichungen zu wenige detaillierte vergleichbare Angaben über den jeweiligen Leistungs-Status der Probanden. Einiges spricht dafür, dass die Intensität der absolvierten Ausdauerleistung einen wichtigen Einfluss auf die Ausschüttung des NTproBNP hat. Doch auch hier sind weitere Studien notwendig, um verschiedene Formen der Belastungsintensität zu analysieren. Auf der anderen Seite lassen sich auch Studien finden, bei denen trotz sehr geringer Belastung dennoch Anstiege von BNP bzw. NTproBNP zu beobachten sind. Dies legt wiederum nahe, dass auch andere Faktoren von Bedeutung sind.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die NTproBNP Regulation beim jungen Menschen vor, während und nach verschiedenen Belastungen untersucht. Insgesamt standen für die Studie 16 männliche Soldaten (Alter $21 \pm 1,2$ Jahre; $75,3 \pm 7,6$ kg Körpergewicht; $183,7 \pm 9$ cm Körpergröße) zur Verfügung. Die Soldaten hatten innerhalb von fünf Tagen eine Gesamtmarschleistung von mehr als 130 km zu absolvieren. Für die Dauer der Übungswoche waren den Probanden insgesamt ca. 20 Stunden Schlaf und eine durchschnittliche tägliche Energieaufnahme von 375 kcal gestattet. Entgegen vielen bisherigen Veröffentlichungen wurde in der vorliegenden Studie direkt nach der Ausdauerleistung keine erhöhte Konzentration von NTproBNP im Blut gemessen. Erst 96 Stunden nach Abschluss der Übungswoche konnte ein Anstieg der NTproBNP Konzentrationen beobachtet werden ($P < 0.05$). Die Ursachen für den späten Zeitpunkt der Konzentrationserhöhung sind bislang nicht bekannt, mögliche Gründe könnten sein: Zwischen dem hier beschriebenen Feldversuch und anderen Studien besteht ein Unterschied bezüglich der Belastungsintensität: Die in der vorliegenden Studie untersuchte Ausdauerbelastung ist kurzfristig betrachtet weniger erschöpfend, als maximale Ausdauer-Belastungsformen wie z.B. Marathon- oder Triathlon-Wettkämpfe. Die für diese Studie untersuchten Probanden befanden sich in einem sehr guten Trainingszustand. Die Ergebnisse einiger Arbeiten weisen darauf hin, dass das Ausmaß der Konzentrationserhöhung wesentlich durch den Trainingsgrad der jeweiligen Versuchspersonen mit beeinflusst werden kann. Die überwiegende Zahl der Studien, die einen sofortigen und deutlichen Anstieg des BNP bzw. NTproBNP beschreiben, hatten Versuchspersonen, die älter waren, als die hier untersuchten Soldaten. Da in mehreren Studien eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Ausschüttung von BNP bzw. NTproBNP unter Belastung und dem Alter der Personen gefunden wurde, könnte hierin eine Erklärung für die abweichenden Befunde in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Publikationen liegen. Ob dadurch lediglich die Höhe des Anstiegs oder auch der Zeitpunkt beeinflusst wird, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen. Ferner könnte auch die Schlafdeprivation die Ausschüttung des NTproBNP beeinflusst haben. Auffallend in diesem Zusammenhang ist, dass die höchsten Konzentrationen des NTproBNP in

einen Zeitraum der Regeneration fallen. Zumindest kann man zur Zeit feststellen, dass es im Verlauf dieser außergewöhnlichen Belastung nicht zu pathophysiologischen Prozessen gekommen ist. Gestützt wird diese Feststellung dadurch, dass keine Erhöhung der Konzentrationen des Troponin T beobachtet wurde und somit zumindest eine kardiale Schädigung in Form von Zelluntergang sehr unwahrscheinlich ist.

Zur Klärung offener Fragen sind weitere Studien nötig, die auf einer größeren Anzahl von Versuchspersonen, sowie einem breiteren Altersspektrum und der Untersuchung von Probanden beiderlei Geschlechts beruhen sollten. Insbesondere bei der Analyse der belastungsinduzierten BNP- bzw. NTproBNP-Anstiege sollten verschiedene Formen der Belastung untersucht werden. Mehrere standardisierte Belastungsformen müssen festgelegt und mit den jeweiligen Studien untermauert werden. Zukünftige Versuche sollten in jedem Fall auch spätere Messzeitpunkte, z.B. im Zeitraum von zwei bis sieben Tagen beinhalten.

6. Literatur

1. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NTpro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:257-260.
2. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 2005; 11:81-83.
3. Fiedler H. Das Herz – ein endokrines Organ. *MTA Dialog* 2004; 5:508-511.
4. Bhalla V, Maisel AS, Bhalla MA. Evolution of B-type natriuretic peptide in evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med.* 2004; 32:1787-1789.
5. Peetz D, Hafner G, Lackner KJ. Patientennahe Bestimmung natriuretischer Peptide. *J Lab Med* 2005; 29:219-228.
6. Martin-Du Pan RC, Ricou F. *Rev Med Suisse Romande* 2003; 123:125-128
7. Suga S, Nakao K, Hosoda K et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130:229-239.
8. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:293-321.
9. Brunner-La Rocca HP, Kiowski W, Ramsay D, Sutsch G. Therapeutic benefits of increasing natriuretic peptide levels. *Cardiovasc Res* 2001; 51:510-520.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39:571-588.
11. Maisel AS et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347:161-167.
12. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy Pet al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.
13. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-1130.
14. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392-2397.

15. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J et al. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *American Heart Journal* 2001; 141:751-758.
16. Date H, Imamura T, Onitsuka H et al. Differential Increase in Natriuretic Peptides in elite Dynamic and static Athletes. *Circulation Journal* 2003; 67:691-696.
17. Herrmann M, Scharhag J, Miclea M, Urhausen A, Herrmann W, Kindermann W. Post-race Kinetics of Cardiac Troponin T and I and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Marathon Runners. *Clinical Chemistry* 2003; 49:831-834.
18. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Eibl G, Hoertnagl H. Effect of Competitive Marathon Cycling on Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in Healthy Recreational Cyclists. *Am J Cardiol* 2005; 96:732-735.
19. Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ et al. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:856-863.
20. Vogeser M, Jacob K. B-type Natriuretic Peptide (BNP) – Validation of an Immediate Response Assay. *Clin. Lab.* 2001; 47:29-33.
21. König D, Schuhmacher YO, Heinrich L, Schmid A, Berg A, Dickhuth HH. Myocardial Stress after Competitive Exercise in Professional Road Cyclists. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35:1679-1683.
22. Saito Y, Nakao K, Itoh H. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:360-368.
23. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M et al. Rat brain natriuretic peptide: tissue distribution and molecular form. *Endocrinology* 1990; 126:2225-2227.
24. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-1412.
25. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M et al. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259:341-345.
26. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A et al. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28:1811-1815.

27. Cheung BMY, Kumana CR. Natriuretic peptides: Relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 280:1983-1984.
28. Wei C-M, Heublein DM, Perella MA. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88:1004-9.
29. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.
30. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K et al. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1993; 142:107-116.
31. Hunt PJ, Espiner E, Nicholls MG et al. The role of the circulation in processing pro-Brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997; 18:1475-1481.
32. Schramm T, Predel HG. Volumen- und Elektrolytstörungen bei Ausdauersport. *Internist* 2006; 47:1145-1150.
33. Vidotto C, Tschan H, Atamaniuk J, Pokan R, Bachi N, Müller MM. Responses of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Cardiac Troponin I (cTnl) to Competitive Endurance Exercise in Recreational Athletes. *Int J Sports Med* 2005; 26:645-650.
34. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM et.al. Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Brain Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Failure in Patients With Acute Shortness of Breath. *JACC* 2003; 42:728-35.
35. Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA et.al. Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase Inhibition in man. *Clinical Science* 1998; 95:547-555.
36. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B et al. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:942-944.
37. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1676-1680.
38. Barletta G, Stefani L, Del Bene R et al. Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. *Int J Cardiol* 1998; 65:217-225.
39. Nicholson S, Richards M, Espiner E, Nicholls G, Yandle T. Atrial and brain natriuretic peptide response to exercise in patients with ischaemic heart disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20:535-540.

40. La Gerche A, Boyle A, Wilson AM et al. No Evidence of Sustained Myocardial Injury Following an Ironman Distance Triathlon. *Int J Sport Med* 2004; 25:45-49.
41. Liang F, Wu J, Gerami M et al. Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1997; 272:28050-28056.
42. Siegel AJ, Lewandrowski EL, Chun KY et al. Changes in Vardiac Markers Including B-natriuretic Peptide in Runners After the Boston Marathon. *Am J Cardiol* 2001; 88:920-923.
43. Huang WS, Lee MS, Perng HW et al. Circulating Brain Netriuretic Peptide Values in Healthy Men Before and After Exercise. *Metabolism* 2002; 51:1423-1426.
44. McNairy M, Gardetto N, Clopton P et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: Implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002; 143:406-411.
45. Bartek J, Stejskal D, Lacnak B, Jurakova R. Application of determined NT-proBNP in physical standardized exercise. *Biomed Pap Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003; 147:71-75.
46. Tanabe K, Yamamoto A, Suzuki N et al. Exercise-Induced Changes in Plasma Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Healthy Subjects With Chronic Sleep Deprivation. *Jpn Circ J* 1999; 63:447-452.
47. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobson SJ et al. Plasma Brain Netriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976-982.
48. Kleinmann D. *Laufnebenwirkungen*. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2009.
49. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *Journal of Hypertension* 2000; 18:1121-1128.
50. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal?. *Coronary Artery Dis* 1999; 10:537-540.

51. Loke I, Squire IB, Davies JE et al. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J of Heart Failure* 2003; 5:599-606.
52. Conraads VMA, De Maeyer C, Beckers P et al. Exercise-induced biphasic increase in circulating NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur J of Heart Failure* 2003; 10:793-795.
53. Schramm T, Predel HG. Volumen- und Elektrolytstörungen bei Ausdauersport. *Internist* 2006; 47:1145-1150.
54. Koller A, Summer P, Moser H. Regular Exercise and Subclinical Myocardial Injury During Prolonged Aerobic Exercise. *JAMA* 1999; 282:1816.
55. Laslett L, Eisenbud E, Lind R. Evidence of Myocardial Injury During Prolonged Strenuous Exercise. *Am J Cardiol* 1996; 78:488-490.
56. Rifai N, Pamela S, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac Troponin T and I, Electrocardiographic Wall Motion Analyses, and Ejection Fractions in Athletes Participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol* 1999; 83:1085-1089.
57. de Bold AJ, Bruneau BG, de Bold MLK. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 1996; 31:7-18.
58. Buckley MG, Markandu ND, Sagnella GA et al. Brain and atrial natriuretic peptides. A dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1994; 12:809-813.
59. Yasue H, Yoshimura M, Sumidan H et al. Localisation and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-2003.
60. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-1287.
61. Liang F, Wu J, Gerami M et al. Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1997; 272:28050-28056.
62. Jamison RL, Canaan-Kühl S, Pratt R. The natriuretic peptides and their receptors. *Am J Kid* 1992; 20:519-530.

63. Fuller F, Porter JG, Arfsten AE et al. Atrial natriuretic clearance receptor: Complete sequence and functional expression of cDNA clones. *J Biol Chem* 1988; 263:9395-9401.
64. Levin ER; Natriuretic peptide C-receptor. More than a clearance receptor. *Am J Physiol* 1993; 264:E483-E489.
65. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Crdiol* 1996; 78:284-287.
66. Morita E, Yassue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82-91.
67. Chang M-S, Lowe DG, Lewis M et al. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature* 1989; 341:66-72.
68. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86:1081-1088.
69. Hempel A, Noll T, Bach C et al. Atrial natriuretic peptide clearance receptor participates in modulating endothelial permeability. *Am J Physiol* 1998; 275:H1818-H1825.
70. Soleilhac JM, Lucas E, Beaumont A et al. A 94-kDa protein, identified as neutral endopeptidase-24.11, can inactivate atrial natriuretic peptide in the vascular endothelium. *Mol Pharmacol* 1992; 41:609-614.
71. Hollister AS, Rodeheffer RJ, White FJ et al. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver and kidney in human subjects and the dog. *J Clin Invest* 1989; 83:623-628.
72. Pemberton CJ, Yandle TG, Rademaker MT et al. Amino-terminal proBNP in ovine plasma: Evidence for enhanced secretion in response to cardiac overload. *Am J Physiol* 1998; 175:H1200-H1208.
73. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM et al. Renal, endocrine and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Endocrinol Metab* 1993; 76:91-96.
74. Sudoh T, Kangawa K, Minamnio N et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
75. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic, renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84:1581-1588.

76. McGregor A, Richards M, Espiner E et al. Brain natriuretic peptide administered to man: Actions and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1103-1107.
77. La Villa G, Fronzaroli C, Lazzeri C et al. Cardiovascular and renal effects of low dose brain natriuretic peptide infusion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1166-1171.
78. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 174:F63-F72.
79. Akabane S, Matsushima Y, Matsuo H et al. Effects of brain natriuretic peptide on renin secretion in normal and hypertonic saline-infused kidney. *Eur J Pharmacol* 1991; 198:143-148.
80. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97:4239-4244.
81. Schirger JA, Grantham JA, Kullo IJ et al. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:796-801.
82. Yoshizumi M, Tsuji H, Nishimura H et al. Natriuretic peptides regulate the expression of tissue factor and PAI-1 in endothelial cells. *Thromb Haemost* 1999; 82:1497-1503.
83. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102:865-870.
84. Prasad N, Lang CC, McAlpine HM et al. Raised plasma concentrations of brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension. *Resp Med* 1995; 89:445-447.
85. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464-469.
86. Talwar S, Downie PF, Squire IB et al. Plasma N-terminal proBNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Failure* 2001; 3:15-19.
87. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular endsystolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133:307-314.
88. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.

89. Briguori C, Betocchi S, Manganelli F et al. Determinants and significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22:1328-1336.
90. Sugawara A, Nakao K, Itoh H et al. Cosecretion of peptides derived from gamma-human atrial natriuretic polypeptide in normal volunteers and patient with essential hypertension and adrenal disorders. *J Hypertens Suppl.* 1988; 6:327-329.
91. Costill DL, Miller JM et al. Nutrition for endurance sport: carbohydrate and fluid balance. *Int J Sports Med* 1980; 1:2-14.
92. Harrison MH et al. Effects of thermal stress and exercise on blood volume in humans. *Physiol Rev* 1985; 65:149-209.
93. Hollmann W, Hettinger T et al. *Sportmedizin.* Schattauer, Stuttgart 2000.
94. Holtzhausen LL et al. Clinical and biochemical characteristics of collapsed ultramarathon runners. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26:1095-1101.
95. Janssen M *Ausdauertraining.* Spitta, Balingen 2003.
96. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(10):1980-1987.
97. Steele IC, McDowell G, Moore A et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27(4):270-276.
98. Rost R. *Lehrbuch der Sportmedizin.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2001.

7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Patrick Schmidt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bedeutung und Verhalten der Werte des kardialen Markers BNP und weiterer Variablen bei starker Ausdauerbelastung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

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