

Aus der Ambulanz für Sportmedizin
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) / CC 9 (Orthopädie und
Unfallchirurgie)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Laborparameterveränderungen im Rahmen eines 160 km
Ultramarathons**

**Biochemical changes in the context of a 160 km
Ultramarathon**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Deborah Diana Schöneborn
aus Troisdorf

Datum der Promotion: 23.03.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Schöneborn D, Thouet T, Schmidt-Hellinger P, Bobbert T, Diederich S, Zimmer J, Bernd Wolfarth. Laborparameterveränderungen beim 160 km Ultralauf. Sports Orthop Traumatol. 2018 May 1;34:191

Inhalt

Vorwort.....	i
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungen.....	v
Abstrakt deutsch.....	vii
Abstract English.....	viii
I. Einleitung.....	1
Ultralauf.....	1
Labormedizin im Ultraausdauersport.....	2
Fragestellung und Hypothesen.....	3
Endokrinologie und Energiestoffwechsel.....	4
Erythrozytenparameter.....	15
Entzündungsparameter / Zellstress.....	15
Flüssigkeitshaushalt und Elektrolyte.....	17
Nierenparameter.....	19
Leberparameter.....	21
Muskelstoffwechselfparameter.....	23
Kardiale Parameter.....	24
II. Methodik.....	27
Studienablauf.....	27
Labormessungen.....	29
Statistische Analyse.....	30
III. Ergebnisse.....	31
Probanden.....	31
Laborparameter.....	32
1. Endokrinologie.....	32
2. Blutbild.....	39
3. Klinische Chemie.....	42
Korrelationen.....	51
IV. Diskussion.....	53
1. Veränderungen der hormonellen Achsen und des Energiestoffwechsels.....	54
1.1 Überaktivierung der Stressachse durch Ultralauf	54
1.2 Hypogonadismus durch Ultralaufen? - Betrachtung der HPG Achse	57
1.3 Stoffwechselabhängige Regulation von (Muskel-)Wachstum – Die Somatotropin/Insulin/IGF-1 Achse	63

1.4	Supression oder doch Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse durch Ausdauersport?	64
1.5	Energiestoffwechsel – Katabolismus bei nur geringfügigen Veränderungen der Fettstoffwechselfparameter	66
2.	Blutbildveränderungen und Entzündungsparameter	69
2.1	Erythrozytenparameter – Führt Ultralaufen zur (hämolytischen) Anämie?	69
2.2	Ultralauf – Induktor einer generalisierten Entzündungsreaktion?	71
3.	Veränderung von Wasserhaushalt, Nieren-, Leber-, Muskelstoffwechsel- und kardialen Parametern	74
3.1	Inadäquate ADH Sekretion und EAH? - Unregelmäßigkeiten im Wasser- und Elektrolythaushalt	74
3.2	Temporärer Nierenschaden oder lediglich Muskelstoffwechsel bedingte Krea Elevationen?	79
3.3	Leberparametererelevationen im Ultralauf	82
3.4	Muskelschaden bis zur Rhabdomyolyse?	84
3.5	Lediglich kurzfristige kardiovaskuläre Belastung durch Ultralaufen	87
	Limitationen der Studie	90
V.	Schlussfolgerung	91
	Literaturverzeichnis	94
	Eidesstattliche Versicherung	I
	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	II
	Curriculum Vitae	III
	Danksagung	VI
	Bescheinigung Statistik	VII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Synthese der Steroidhormone.....	5
Abbildung 2: Regulation der Hormone der Nebenniere und resultierende Stressreaktionen des Organismus.....	7
Abbildung 3: Vereinfachtes Schema zur Physiologie der Wachstumshormonachse.....	12
Abbildung 4: Klassifikationsschema für akutes Nierenversagen (acute renal failure=ARF) der Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group.....	21
Abbildung 5: Kardiale Troponine bestehen aus drei Untereinheiten: Troponin I (Tnl), Troponin C und Troponin T.....	25
Abbildung 6: Kreatinkinase und ihre drei Isoformen mit jeweils zugehörigen Hauptsyntheseorten bzw. typischen Gründen für Erhöhungen im Serum.....	26
Abbildung 7: Ablaufskizze FAMOS-Studie 2016.....	29
Abbildung 8 Cortisol und ACTH Werte.....	35
Abbildung 9 Testosteron, LH und Prolaktin Werte.....	36
Abbildung 10 STH, IGF1 und IGF-BP3 Werte.....	37
Abbildung 11 TSH, fT3 und fT3 Werte.....	38
Abbildung 12 Lymphozyten, Neutrophile und Leukozyten Werte.....	41
Abbildung 13 Procalcitonin und CRP Werte.....	45
Abbildung 14 Alpha Amylase Werte.....	46
Abbildung 15 Copeptin und Natrium Werte.....	47
Abbildung 16 Krea und eGFR (Krea und Cys) Werte.....	48
Abbildung 17 AST und ALT Werte.....	49
Abbildung 18 CK Werte.....	50
Abbildung 19 NT-pro BNP Werte.....	50
Abbildung 20: Hypothesen zur Genese des Testosteronabfalls durch hormonelle Interaktionen.....	61
Abbildung 21: Vereinfachte Darstellung der möglichen Pathogenese der Exercise-associated-hyponatremia (EAH) durch eine inadäquate ADH Sekretion.....	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht über die HPA-, die HPG-, die STH/IGF-1- und HPT-Achse.	13
Tabelle 2: Probandencharakteristika der Finisher des Mauerlaufs 2016.....	31
Tabelle 3: Endokrinologische Parameter der männlichen Probanden vor und nach dem Ultralauf.....	34
Tabelle 4: Blutbildparameter vor und nach dem Ultralauf.....	39
Tabelle 5: Parameter der klinischen Chemie vor und nach dem Ultralauf.....	43
Tabelle 6: Einteilung der Probanden anhand der RIFLE Kriterien untergliedert nach *Kreatinin (Krea) Anstieg im PRE-POST Vergleich.....	51
Tabelle 7: Überblick aller berechneter Korrelationen orientiert an Untersuchungen früherer Studien.....	52

Abkürzungen

PRE – Messzeitpunkt 1 der Voruntersuchung in der Woche vor dem Lauf

POST – Messzeitpunkt 2 unmittelbar nach dem 160km-Ultralauf

RE – Messzeitpunkt 3 der Nachuntersuchung in der Woche nach dem Lauf

Abs – absolut

ACTH - Adrenocorticotropes Hormon

ALT - Alanin-Aminotransferase

AST - Aspartat-Aminotransferase

AVP - Arginin-Vasopressin = ADH – Antidiuretisches Hormon

CK – Kreatinkinase

CK-MB – Kreatinkinase -Isoenzym MB

CRP – C-reaktives Protein

Cys C – Cystatin C

cTnI – Kardiales Troponin I

DHEA-S - Dehydroepiandrosteronsulfat

eGFR - geschätzte glomeruläre Filtrationsrate auf Cystatin C bezogen (Cys) und nach CKD-EPI Formel auf Kreatinin bezogen (Krea)

EHB - Embryonales Hämoglobin

EZ - Erythrozytenzahl

fAI – freier Androgenindex

FSH - Follikelstimulierendes Hormon

fT3 - Freies Trijodthyronin

fT4 - Freies Tetrajodthyronin

HB - Hämoglobin

Hk – Hämatokrit

HPA-Achse– Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

HPG-Achse– Hypothalamus-Hypophysen- Gonaden-Achse

IGF-1 - Insulin-like growth factor 1

IGF-BP3 - Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3

Krea – Kreatinin

LDH – Laktatdehydrogenase

LH - Luteinisierendes Hormon

M – Mittelwert

MCH = HBE – Mittlerer Korpuskulärer Hämoglobingehalt

MCHC – Mittlere Korpuskuläre Hämogloninkonzentration

MCV – Mittleres Korpuskuläres Volumen

Na – Natrium

NNR - Nebennierenrinde

NT-proBNP - N-terminales Propeptid BNP

PCT – Procalcitonin

SD - Standardabweichung

SHBG - Sexualhormon-bindendes Globulin

STH – Wachstumshormon/Somatotropin

TAG – Triglyceride

TSH – Thyreotropin

Abstrakt deutsch

Einleitung: Es ist schon seit längerem bekannt, dass es nach Ultraläufen zu ausgeprägte Veränderungen unterschiedlichster Laborparameter kommt (z.B. Entzündung, Muskelstoffwechsel, Flüssigkeits-/Elektrolythaushalt, kardiale Marker). Endokrinologische Parameter sind weniger gut untersucht und kommen zu teils heterogenen Ergebnissen. Ziel des FAMOS-Projekts ist eine umfassende und zusammenhängende Darstellung laborchemischer Veränderungen nach einem 160 km Lauf.

Methodik: 16 Finisher (m=13, w=3) des 5. Berliner Mauerweglaufs wurden an 3 Zeitpunkten untersucht: Rund eine Woche vor dem Lauf (PRE), im Ziel (POST) und nach ca. einer Woche der Regeneration (RE). Erhoben wurden Anamnese, Leistungsdiagnostik, EKG, Echokardiografie und Anthropometrie sowie umfangliche Labordiagnostik von 67 Parametern.

Ergebnisse: Signifikante (sig.) Unterschiede ergaben sich für rund 2/3 der Laborparameter zwischen den 3 Messzeitpunkten. Zu POST stiegen Muskel-, Leberstoffwechsel-, Retentionsparameter, Entzündungs- und kardiale Marker sig. an, viele auf Werte oberhalb des Normbereichs. Zusätzlich zeigte sich ein sig. Anstieg des stabilen ADH-Äquivalents, Copeptins. Sig. Mittelwertveränderungen der Elektrolyte traten nicht auf. Alpha Amylase, Indikator der sympathischen Stressantwort, zeigte einen sig. Abfall.

Hormonell fanden sich sig. Anstiege von Cortisol, DHEA-S und ACTH. Testosteron, Estrogen und der freie Androgenindex fielen sig. ab, ebenso die Testosteron:Cortisol-Ratio. Gonadotropine und Inhibin B zeigten die höchsten Mittelwerte bei RE. IGF und IGF-BP3 fielen von PRE auf POST sig. ab, Somatotropin wies niedrigste Mittelwerte bei RE auf. Die Schilddrüsenhormone zeigten sig. Veränderungen im Normbereich.

Korrelationen fanden sich für Natrium mit Copeptin, Körperfettgehalt mit Leptin und LDH mit CK bei POST.

Zusammenfassung: Ultralauf induziert Veränderungen von Laborparametern aller untersuchten Organsysteme, die meisten normalisieren sich nach einer Woche. Deutliche Unterschiede zu bisherigen Studien finden sich insbesondere bei den untersuchten Hormonen. Viele Veränderungen deuten v.a. auf eine katabole Stoffwechsellage hin. Die lange Laufdauer scheint besonderen Einfluss auf die Regulation des Wasserhaushaltes, die Wachstumshormone und die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden/Gonaden Achse zu haben.

Modifiziert nach [1].

Abstract English

Introduction: It is well-known that Ultramarathon running induces enormous changes in different laboratory parameters (e.g. Inflammation, muscle metabolism, fluid and electrolyte balance, cardiac markers). Endocrinological markers are less well examined and lead to in parts heterogenous results. Aim of the FAMOS Project is an extensive and related presentation of biochemical changes after a 160 km run.

Methods: 16 finisher (m=13, w=3) participating in the 5. Berliner Mauerweglauf were examined at the following three occasions: About one week before the run (PRE), straight after crossing the finish line (POST) and after about one week of regeneration (RE). Data included natural history information, performance diagnostics, ECG, echocardiography and anthropometry as well as extensive laboratory diagnostics of 67 parameters.

Results: Signifikant changes were found in around 2/3 of all biomarkers between the three examination dates. At POST muscle-, liver-, retention parameters, inflammation- and cardiac markers were significantly elevated, most of them beyond normal range. Additionally significant elevation of the stable ADH-aqivalent, Copeptin, was shown. There were no significant changes in mean values of electrolytes. Alpha Amylase, an indicator of sympatic stress reaction, showed a significant decrease. Endokrinological markers showed significant elevations in Cortisol, DHEA-S and ACTH. Testosteron and the free Androgen Index decreased, as well as the Cortisol:Testosteron Ratio. Values for Gonadotrophins and Inhibin-B were mostly elevated at RE. IGF and IGF-BP3 decreased significantly from PRE to POST, Somatotrophin showed lowest mean val

ues at RE. Thyroid hormones showed significant changes within normal ranges. Correlations were found for Sodium with Copeptin, bodyfat content with Leptin and LDH with CK at POST.

Conclusion: Ultramarathon running induces changes of biochemical markers in all examined organic systems, most of them returning to prerace values after a week. Notable differences in comparison to earlier studies were found especially in terms of endocrinological markers. Many changes indicate in particular a catabolic metabolic state. The extreme length of the run seems to have a special impact on the regulation of fluid balance, growth hormones and the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis

(Translated by the author)

I. Einleitung

Ultralauf

Ein Ultramarathon ist definiert als ein Laufevent, welches die Distanz des klassischen Marathonlaufs von 42,195 km überschreitet. Die häufigsten gelaufenen Distanzen sind 50 km, 100 km, 50 Meilen und 100 Meilen oder erstrecken sich über, wenn anhand der gelaufenen Zeit gemessen, 6 h, 12 h, 24 h, 72 h, 6 und 10 Tage [2]. Diese Form des extremen Ausdauersports gewinnt zunehmend an Popularität, vor allem in den Vereinigten Staaten, Europa, Japan, Korea, und Süd Afrika [3,4].

Bei den meisten Ultramarathons handelt es sich um Point-to-Point-Rennen, die meist ein bis zwei Tage dauern. Es gibt allerdings auch Multistage-Rennen, welche in der Regel über einen Zeitraum von drei bis sieben Tagen stattfinden. Im Gegensatz zu Marathons finden Ultramarathons häufig unter extremeren Bedingungen statt, beispielsweise bezogen auf das Terrain (Sand, Berglandschaften, Schnee), die Umgebungstemperatur und die Luftfeuchtigkeit. Außerdem benötigen Ultramarathonläufer je nach Wettkampflänge besonderes Equipment und tragen häufig einiges an Verpflegung bei sich. [5]

Für die Wettkampfleistung bei längeren Laufbelastungen geraten antropometrische Daten und Trainingsgeschwindigkeit zunehmend in den Hintergrund, während Aspekte der Erfahrung wie die Anzahl absolvierter Läufe und die persönlichen Bestzeiten an Bedeutung gewinnen. Ultraläufer trainieren zudem höhere Umfänge bei verhältnismäßig langsamerem Tempo als beispielweise Marathon- oder Halbmarathonläufer. [6]

Kluitenberg et al. [7] verglichen in einer Meta-Analyse 86 Artikel, um die Verletzungsraten bezogen auf die Laufdistanz zu analysieren und stellten fest, dass ein großer Anteil der Ultramarathonläufer (65%) nach dem Wettkampf medizinische Hilfe aufgrund von Verletzungen aufsucht. Die Zeitverlust–Verletzungs-Proportion zeigte außerdem ein U-förmiges Muster, andeutend, dass enorm lange Laufdistanzen wie die der Ultraläufer und enorm kurze wie bei den Sprintern die größten verletzungsbedingten Ausfallzeiten verzeichnen.

Es ist bekannt, dass moderates Lauftraining von 1-3 h verteilt über 2-3 Einheiten pro Woche die allgemeine Mortalität senkt [8]. Ob aber darüber hinaus gehende Laufbelastungen in Dauer und oder Intensität die Gesamtmortalität wieder steigern, es

also zu einer ebenfalls U-förmigen Kurve der Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Laufbelastung kommt, und ab welcher „Laufdosis“ dies der Fall wäre, ist derzeit noch nicht sicher geklärt [9].

Ultramarathonlaufen wird, vor allem aufgrund der außerordentlich hohen Belastungszeit, in der Sportwissenschaft häufig als ideales Modell bezeichnet, um adaptive Antworten des Körpers auf massive Belastung und Stress zu erforschen [4,10,11]. Viele Organveränderungen und laborchemische Reaktionen sind allerdings noch ungeklärt und oder in ihren Wechselwirkungen wenig verstanden.

Labormedizin im Ultraausdauersport

Während eines Wettkampfes haben Ultraläufer vor allem mit Muskelkrämpfen, Überlastungsverletzungen, gastrointestinalen Beschwerden, Motivationsproblemen und Schlafmangel zum kämpfen [12]. Hauptgründe für akute medizinische Konsultationen bei Ultralauftwettkämpfen sind neben Hautverletzungen wie Blasen oder subungualen Hämatomen und muskuloskeletalen Verletzungen, vor allem internistische Erkrankungen [5]. Es werden negative Auswirkungen durch Ultramarathonlaufen auf das Herz-Kreislauf-System, die Leber, die Nieren, die Knochen, den Verdauungstrakt und das Immun- sowie Hormonsystem beschrieben [2]. Zu den akut behandlungsbedürftigen Fällen gehören schwerwiegende Erkrankungen wie der Exercise-associated collapse (EAC), die Höhenkrankheit (bei Wettkämpfen im Gebirge), Hyponatriämien, Hämaturien und Nierensteine, aber auch weniger schwerwiegende wie Diarrhoen, Epistaxis und viele mehr [5]. Die meisten dieser Erkrankungen werden, neben der präsentierten Klinik, mithilfe von Laborparametern diagnostiziert und behandelt. EAC ist akutell wohl der führende Grund für die Notwendigkeit einer medizinischen Versorgung bei Langstreckenläufen und könnte pathophysiologisch basieren auf einer Kombination von Überhitzung, Elektrolytschwankungen, kardiovaskulärer Dysfunktion, respiratorischer Kompromittierung oder Anfallsleiden [13]. Studien zeigen außerdem, dass Ultramarathonläufer, auch im Vergleich zu Läufern über kürzere Distanzen, häufiger an Infektionen, vor allem der oberen Atemwege [14], erkranken [15]. Zu den häufigsten chronischen Beschwerden im Ultralauftsport zählt beispielsweise die Fatiguesymptomatik [16]. Fatigue oder ungeklärte Müdigkeit ist sportartenübergreifend einer der Hauptberatungsgründe in sportmedizinischen Zentren [17]. Es handelt sich dabei um eine klinisch unspezifische Arbeitsdiagnose, die multiple Ursachen haben kann: Ein regelmäßiges Monitoring dient der Frühdiagnose von subklinischen oder bereits

klinisch manifesten Mangelzuständen und Infektionen, welche frühestmöglich behandelt werden sollten, um eine schnelle Regeneration zu gewährleisten [17]. Mit zunehmender Belastungszeit wird eine Quantifizierung des Belastungsmaßes auf den einzelnen Athleten zunehmend komplexer und damit auch die Einschätzung notwendiger Regenerationszeit nach dem Ultraausdauerevent [16]. Die Diagnose des Übertrainingsyndroms (Overtraining Syndrome –OTS) als Ursache von anhaltender Erschöpfung bleibt derzeit eine Ausschlussdiagnose. Sie wird gestellt bei fehlendem Nachweis einer endokrinologischen, infektiösen, hämatologischen und oder kardialen Genese, vor allem mithilfe von Biomarkern aus dem Blut oder Urin der Athleten [17,18]. Die Rolle von CK, Laktat und Cortisol sowie spezifische Biomarker wie die cFDNA, die in der Diagnostik des Übertrainingsyndroms relevant sein könnten, sind Gegenstand aktueller Forschungen [18–22].

Neben dem Ausschluss möglicher Pathologien werden Laborparameter zudem vermehrt zur Kontrolle des Fitnesslevels herangezogen, um eine optimierte Trainingssteuerung zu ermöglichen, welche zur Leistungssteigerung führen soll [23].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Interpretation präanalytischer Variationen, welche induziert werden durch extensive körperliche Aktivität und bei exzessiven Ausdauersportarten, wie dem Ultralauf, eher die Regel sind als eine Ausnahme. Laborparameter, wie z.B. die CK, können dabei auf bis zum Zehnfachen der Norm ansteigen, ohne eine pathologische Bedeutung haben zu müssen. [17] Eine Metaanalyse durch Sedaghat-Hamedani et al. [24] welche 45 Studien zu kardialen Biomarkern und körperlicher Aktivität untersuchten, zeigte, dass Ausdauersport zu Laborparameterveränderungen führen kann, welche im klinischen Alltag eine Lungenembolie und ernsthafte kardiale Verletzungen indizieren würden. Dies sollte insbesondere in der Intensiv- und Notfallmedizin bekannt sein, um die Laborergebnisse des Sportlers für die Diagnosestellung differenziert betrachten zu können.

Fragestellung und Hypothesen

Es ist anzunehmen und bereits in Teilen vorbeschrieben, dass eine massive Ausdauerbelastung wie ein 160 km Langstreckenlauf zu erheblichen Veränderungen verschiedener Organsysteme führen kann bzw. diese zumindest kurzzeitig zu schädigen vermag. Laboranalysen können dabei helfen, diese Veränderungen zu quantifizieren und erlauben möglicherweise eine Einschätzung, wie gesund oder ungesund diese Belastung

für den Organismus ist und was Sportler beachten können, um Gesundheitsrisiken zu minimieren.

Verschiedene Hypothesen zu Laborparameterveränderungen sollen in dieser Arbeit diskutiert werden. Einige von Ihnen sind nach heutigem Forschungsstand etabliert, während viele allerdings noch nicht hinreichend geklärt sind. Der Fokus der nachfolgenden Diskussion soll dabei auf Ultraläufen mit vergleichbaren Distanzen von 100-200 km liegen. Zudem sollen mögliche Unterschiede der Parameter bei körperlicher Aktivität im Allgemeinen und bei Läufen über geringe Distanzen, v.a. dem Marathon, im Vergleich zum Ultramarathon herausgestellt werden.

Endokrinologie und Energiestoffwechsel

Allgemeine Synthese der Steroidhormone:

Bei vielen in unserer Studie untersuchten endokrinologischen Parametern handelt es sich um Steroidhormone, welche alle aus dem Substrat Cholesterin gebildet werden. Abbildung 1 bietet einen Überblick über die Biosynthese der Steroidhormone im menschlichen Organismus. Die im Rahmen der des Mauerweglaufs untersuchten Parameter sind fett markiert und werden in den nachfolgenden Kapiteln zusätzlich jeweils separat erläutert.

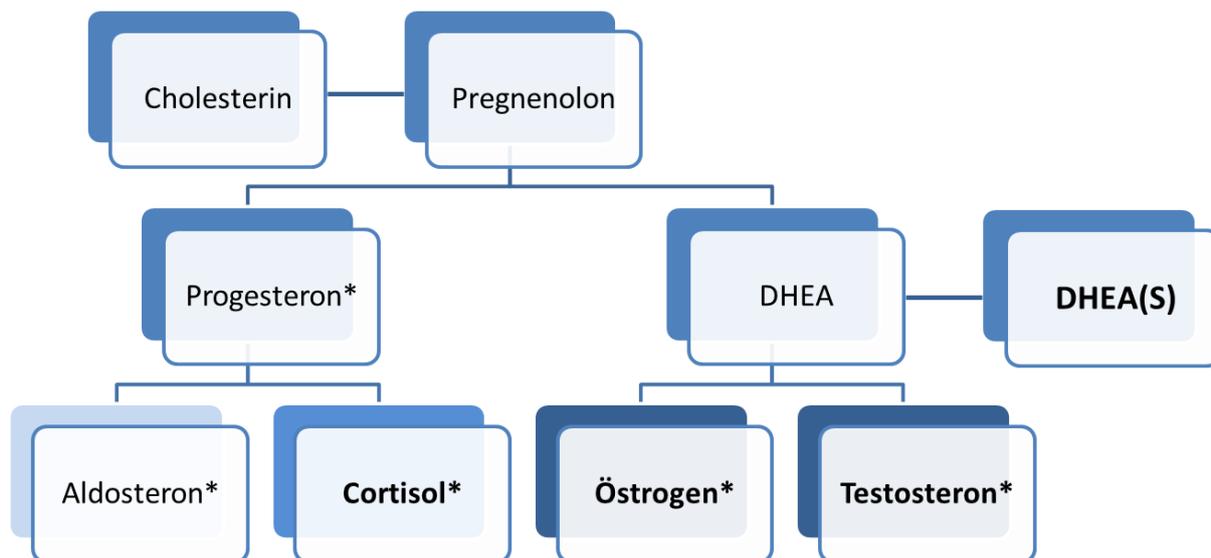


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Synthese der Steroidhormone

Alle in der FAMOS Studie zu untersuchenden Hormone sind fett, alle biologisch aktiven mit einem * markiert.

Gemeinsamer Vorläufer aller Steroidhormone ist das Cholesterin, aus welchem das Prohormon aller Steroide, das Pregnenolon, gebildet wird. Pregnenolon wird über Progesteron entweder zu Mineralocortikoid Aldosteron oder aber zu Glukokortikoid Cortisol umgewandelt. Alternativ kann aus Pregnenolon das Prohormon der Sexualhormone, Dehydroepiandrosteron (DHEA) synthetisiert werden. Die sulfatierte Speicherform DHEA(S) ist hier ebenfalls aufgeführt. Aus DHEA werden schließlich Östrogen und Testosteron synthetisiert.

(modifiziert nach: Darstellung des Syntheseverlaufs von Steroidhormonen inkl. Testosteron, <https://www.peak.ag/de/classic/peak-blog/testosteroni-i-das-hormon>, Zugriff am 30.03.2018)

Die „Stress-Achse“ - Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA Achse)

Ultra-Ausdauersport stellt mit Freisetzung hoher Level an Glukokortikoiden und Katecholaminen einen potentiellen physischen Stressfaktor für den Organismus dar [25]. Die HPA-Achse reguliert zirkulierende Glukokortikoid-Hormonlevel und ist das wichtigste neuroendokrine System, welches schnelle Antworten und Abwehrmechanismen gegen Stress liefert. Unter basalen Bedingungen ist die Dynamik der Achse bedingt durch einen zirkadianen und ultradianen (kürzer als 24h) Rhythmus. Wenn der Organismus Stress ausgesetzt ist, wird die Achse aktiviert. [26] Eine unangemessene basale Aktivität und oder Antwort der Stress-Achse, sowohl in Bezug auf das Ausmaß als auch auf die Dauer, kann Einfluss nehmen auf Wachstum, Entwicklung und die Körperzusammensetzung, sowie außerdem Grund für viele Verhaltens-, endokrinologische, metabolische, kardiovaskuläre, autoimmune und allergische Störungen sein [27].

Auf biomolekularer Ebene führt Stress zur Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) und Arginin Vasopressin (AVP) aus dem paraventriculären Nukleus des

Hypothalamus [28], welche am Hypophysenvorderlappen wiederum die Ausschüttung des Adrenocortikotropen Hormones (ACTH) induzieren [26]. ACTH sorgt für die de novo Synthese von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde (NNR) und bedingt deren Freisetzung in den Blutkreislauf. Glukokortikoide, allen voran das Cortisol, wirken schlussendlich an vielen Zielgeweben wie der Leber, dem Herzen, den Gefäßen sowie dem Gehirn. [29]. Die physiologische Stressantwort lässt sich einteilen in eine akute Form, die vor allem durch eine Sympatikusaktivierung zur schnellen Antwort des Organismus führt, und in eine langfristige oder verzögerte Reaktion, die vor allem durch die HPA-Achse bedingt ist [30]. Abbildung 2 veranschaulicht die hormonellen Akteure und einige Einflussfaktoren der HPA-Achse sowie die resultierenden Stressreaktionen des Organismus.

Pathophysiologisch löst akuter Stress vor allem allergische Reaktionen aus, wie z.B. Asthma oder Exzeme, außerdem Migräne, Blutdruckschwankungen, gastrointestinale Symptome sowie psychiatrische Symptome. Chronischer Stress kann zu Angststörungen und Depressionen führen, steht im Zusammenhang mit Hypertension, dem Metabolisches Syndrom, Diabetes Typ 2, Arteriosklerose, Osteoporose und Schlafstörungen, um nur einige zu nennen. Eine aktivierte HPA Achse beeinflusst außerdem andere hormonelle Regelkreise: Es kommt beispielsweise zur verminderten Sekretion von Wachstumshormon Somatostatin (STH), LH, Testosteron, Östrogen, TSH und dem Schilddrüsenhormon T3. [27]

Bisherige Studien sprechen dafür, dass chronischer Stress durch langfristige exzessive Laufbelastung zur Überaktivierung der HPA Achse führen könnte [21,31]. Diese birgt im Verlauf gegebenenfalls sogar die Gefahr der Entwicklung einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz [21], vor allem bedingt durch die andauernde negative Rückkopplungswirkung der hohen Cortisolspiegel auf die vorgeschalteten zentralen Steuerhormone (siehe Abbildung 2).

Tabelle 1 gibt unter anderem einen Überblick über die wichtigsten Hormone und generellen Funktionen der HPA-Achse.

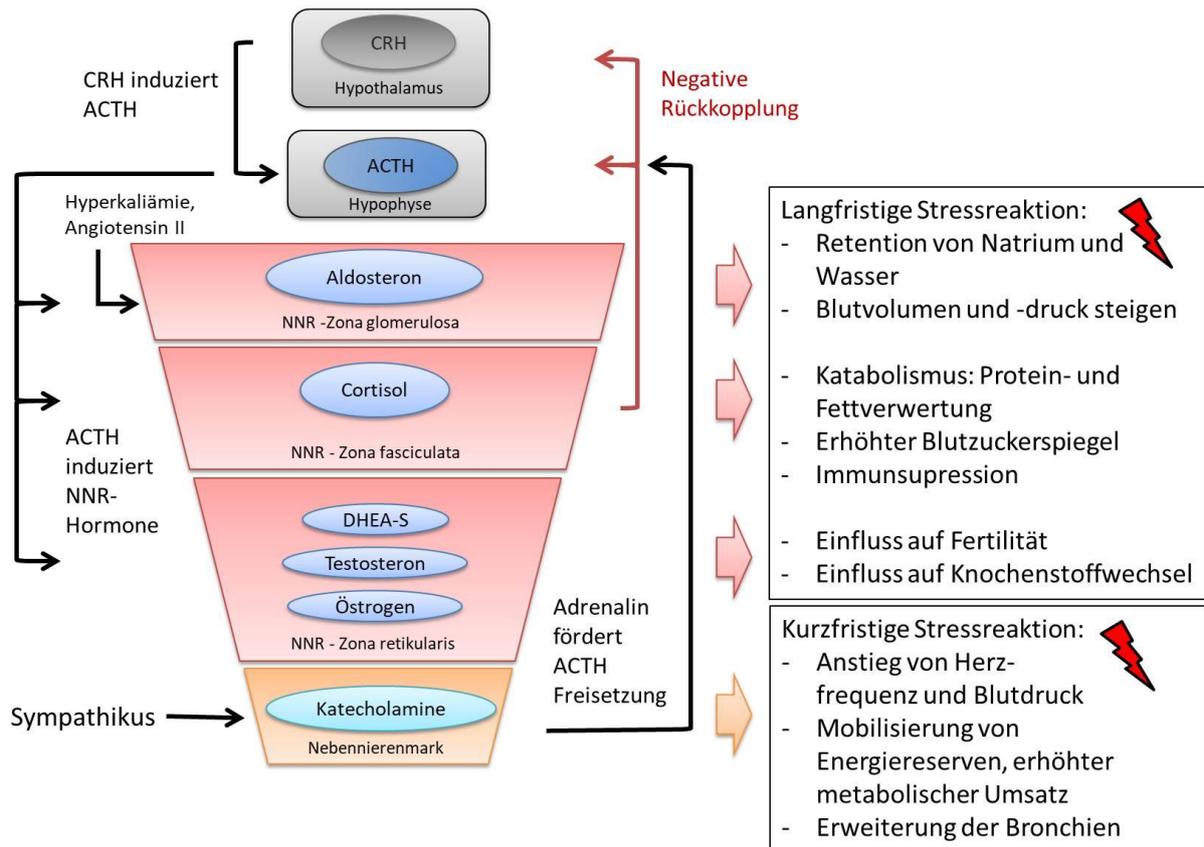


Abbildung 2: Regulation der Hormone der Nebenniere und resultierende Stressreaktionen des Organismus. Vereinfacht und schematisch dargestellt sind die zentralen Steuerungszentren der HPA Achse, Hypothalamus und Hypophyse (grau), sowie die Nebenniere, aufgeteilt in die drei Kortexschichten (rot) und das Mark (orange), mitsamt der dort synthetisierten Hormone. Die Regulation erfolgt in einem Regelkreis, stimulierende Einflüsse sind mit einem schwarzen, inhibierende mit einem roten Pfeil gekennzeichnet. Im rechten Teil der Abbildung sind beispielhafte Wirkungen der Hormone der Stressantwort durch die Nebenniere aufgeführt. Katecholamine liegen im gut durchbluteten Mark und in Speichern vor, sodass sie bei Bedarf schnell ins Blut gelangen und für eine schnelle Reaktion über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wirken. Hormone der Nebennierenrinde vermitteln ihre Wirkung währenddessen hauptsächlich über Interaktion mit Transkriptionsfaktoren und werden bei Bedarf in der Nebennierenrinde synthetisiert, sodass ihre Wirkung verzögert auftritt. (modifiziert nach Abb. 27.1, <https://doctorlib.info/physiology/illustrated/33.html>, Zugriff am 28.02.2018 und Abb. What is occurring with Adrenal Fatigue or Dysfunction?, <https://gaininghealthnaturally.com/adrenal-fatigue-or-dysfunction/>, Zugriff am 02.03.2018)

Die „Reproduktivitäts-Achse“ - Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG-Achse)

Körperliche Aktivität stellt eine große Herausforderung für die gesamte hypophysäre Homöostase dar. Langfristige intensive ($VO_{2max} = ca. 80\%$) körperliche Aktivität beeinflusst nachweislich die Reproduktionskapazität: Safarinejad, Azma und Kolahi [32] stellten bei Läufern nach einem Trainingsblock mit jeweils 120-minütigen Einheiten bei einer Intensität von $80\% VO_{2max}$, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die bei gleicher Belastungszeit nur eine reduzierte Intensität von $60\% VO_{2max}$ lief, deutlich verminderte Samenparameter nach 24 Wochen fest. Eine ausführliche Analyse der HPG-Achse sowie

vor allem mögliche Interakteure wurden laut unserer Recherchen bisher bei Ultraläufern nicht durchgeführt.

Physiologisch funktioniert die HPG-Achse, ähnlich der oben erläuterten HPA-Achse, durch einen Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und in diesem Falle den Gonaden. Die pulsatile GnRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus führt zu pulsatilen Gonadotropinausschüttungen (FSH und LH) aus dem Hypophysenvorderlappen, die dann die Aktivität der Gonaden steuern. Nicht zuletzt wirken das gonadal erzeugte Testosteron und Östradiol hemmend zurück auf die GnRH-Freisetzung. [33] In Tabelle 1 findet sich unter anderem ein Überblick über die Akteure und generellen Funktionen der HPG-Achse.

Während man schon vor Jahrzehnten erhöhte Cortisolwerte bei verminderten Testosteronwerten bei männlichen Athleten im Rahmen von Ultraläufen festgestellt hat [34], sind weitere Androgene und die Gonadotropine FSH und LH in diesem Zusammenhang weitaus schlechter untersucht. Potentielle Interaktionen der HPA-Achse und HPG-Achse bei exzessivem Ausdauersport sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [35–40].

Bei weiblichen Ultramarathonläuferinnen stellte man, unabhängig vom Zyklus, signifikant verminderte Werte für Östrogen, unmittelbar nach einem Lauf über 50 bzw. 100 km fest [41]. Östrogen ist das wichtigste Steroidhormon des weiblichen Geschlechts und wird in NNR, Ovarien und peripher im Fett durch die Umwandlung von Androstendion gebildet [42]. Typische Erkrankungen, die mit einem Übermaß an körperlicher Aktivität einhergehen und die gonodotrope Achse beeinflussen, sind beispielsweise die „Female Athlete Triad“, gekennzeichnet durch ein Energiedefizit, Osteoporose und Amenorrhoe oder das Übertrainingssyndrom [43]. Heute wird, aufgrund der Komplexität der Pathogenese der Erkrankung und der Tatsache das auch Männer betroffen sein können, bei der Female-Athlete-Triad folglich eher vom RED (relative energetic deficiency)-Syndrom gesprochen [44].

Beim männlichen Geschlecht ist Testosteron das relevanteste Androgen. Es wird zum größten Teil in den Leydig-Zellen im Hoden synthetisiert. Unter anderem dient es der sexuellen Differenzierung in jedem Altersabschnitt sowie der Spermatogenese und reguliert zusätzlich die Genexpression mit Einfluss auf Muskulatur, Knochen und Immunsystem. Beim weiblichen Geschlecht wird Testosteron in den Theka Zellen der

Ovarien synthetisiert. [33] Bei jenen kann außerdem zusätzlich zum reinen Testosteronwert der freie Androgenindex, berechnet aus Gesamttestosteron und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), herangezogen werden, um eine validierte Einschätzung über die Konzentration an freiem Testosteron zu bekommen [45,46].

SHBG selbst wird in der Leber produziert und bindet im Plasma, neben anderen Steroiden, vor allem Testosteron. Beim gesunden Mann beträgt der an SHBG gebundene Anteil des Testosterons 40-60%. [47] Kupchak et al. [3] stellten beim Western States Endurance Run über 161 km einen Abfall des Transportproteins SHBG fest und nahmen als Ursache einen generellen Proteinverlust an. Somit könnte auch SHBG eine Rolle bei möglichen Testosteronwertveränderungen zukommen.

Langfristige Folge von erniedrigten Testosteronspiegeln könnte laut Riggs und Eastell [48], neben einem möglichen Einfluss auf die Fertilität des Athleten durch eine verminderte Spermatogenese, eine verminderte Knochendichte sein. Ein Mangel an Testosteron ist u.a. mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und einer verminderten Knochendichte assoziiert [49].

GnRH induziert über die gonadalen Hormone FSH und LH die Spermatogenese in den Hodenkanälchen und die Testosteronsekretion in den Leydig Zellen [32] (zum Überblick der hormonellen Achsen siehe Tabelle 1). An den männlichen Gonaden stimuliert LH die Testosteronproduktion in den Leydig Zellen des Hodens. Im weiblichen Zyklus stimuliert es in den Theka-Zellen ebenfalls die Testosteronproduktion, welches unter anderem in den Granulosazellen weiter zu Östradiol umgewandelt wird. LH steigt in der Zyklusmitte an und löst die Ovulation aus. [33] Loucks, Verdun und Heath [50] diskutieren zwei Erklärungsansätze für eine gestörte LH-Ausschüttung bei weiblichen Athleten: Während die „Exercise-Stress-Hypothese“ von einer gestörten GnRH-Sekretion aufgrund von Mediatoren der HPA-Achse ausgeht, schlägt die „Energy-Availability Hypothese“ vor, dass die GnRH-Ausschüttung durch unzureichende Energiezufuhr gedrosselt wird. Diese Hypothesen wurden im Rahmen von Ultraläufen, wo es aufgrund der langen Belastungsdauer zu starken Energiedefiziten kommen kann, bisher noch nicht hinreichend untersucht.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seine sulfatierte Form Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sind die am häufigsten vorkommenden Steroidhormone im menschlichen

Organismus. 75–90 % des aktiven Hormons, DHEA, werden in der Zona Retikularis der NNR synthetisiert (siehe Abbildung 2), der Rest in den Gonaden und dem Gehirn. DHEAS hat eine längere Halbwertszeit als DHEA, unterliegt keinen pulsatilen oder zirkadianen Schwankungen und stellt ein großes und stabiles Reservoir des Hormons dar. [51] DHEA fungiert als universelles Prohormon für Androgene und Estrogene [52]. Die momentan gängigste Hypothese für einen Anstieg des Hormons nach körperlicher Belastung ist, dass dies auf eine direkte Stimulation der NNR durch ACTH zurückzuführen ist [53,54].

Auch Inhibin B spielt eine wichtige Rolle im Feedbackmechanismus der HPG-Achse: Inhibin ist ein Glykoprotein, welches in den Gonaden synthetisiert wird. Die biologisch aktive β -Untereinheit lässt sich nochmals in zwei teilweise homologe Untereinheiten A und B unterteilen. Beide wirken inhibierend auf die Sekretion von FSH. [55] Bei Frauen werden durch die Ovarien je nach Zyklusphase Inhibin A und oder B freigesetzt, während Inhibin B den größten Anteil im Plasma des männlichen Geschlechts ausmacht [56].

Die „Wachstumsachse“ - Somatotropin/Insulin/IGF-1-Achse

Somatotropin (STH) ist ein, weiteres aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniertes, Peptidhormon und stellt den Hauptregulator der Synthese von Insulin-like-Growth-Faktor-1 (IGF-1) und dessen Bindungsfaktor im Plasma IGF-binding Protein 3 (IGFBP-3) dar [57]. STH ist bekannt als Wachstumshormon. Daneben beeinflusst es den Umsatz von Muskulatur, Knochen und Kollagen und reguliert metabolische Funktionen. [58] Die Sekretion von STH selbst steht unter dem Einfluss von zahlreichen hypothalamischen Hormonen, Neurotransmittern und Faktoren - unter anderem IGF-1 [57]. Aufgrund der pulsatilen Ausschüttung des Peptidhormons STH aus dem Hypophysenvorderlappen und seiner kurzen Halbwertszeit wird im Labor vorzugsweise der zum Großteil aus der Leber stammende Folgemediator des STH, das IGF, bestimmt [59] (siehe auch nächster Abschnitt). Insulin kontrolliert die von der Nahrungsaufnahme abhängige Reaktion der Leber auf STH, indem es beispielsweise die Verfügbarkeit von STH-Rezeptoren an den Hepatozyten erhöht [60]. STH spielt zudem eine wichtige Rolle bei der metabolischen Substratbereitstellung, wenn der Energiebedarf erhöht ist [59]. Es steigert die Proteinsynthese, erhöht den Blutzuckerspiegel durch Glukoneogenese und fördert die Freisetzung und Oxidation von freien Fettsäuren [58]. Hypoglykämie, Stress und die Ingestion von Proteinen (hohe Level zirkulierender Aminosäuren) sind Stimulantien für die STH Sekretion, während freie Fettsäuren und hohe Glukoselevel hemmend wirken

[61]. STH unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, mit Peak-Werten in der zweiten Nachthälfte [61]. Neben Schlaf gilt körperliche Aktivität als der Hauptstimulus für die STH-Sekretion [58]. Jede Art von sportlicher Aktivität stimuliert die Sekretion von STH, wobei markant erhöhte Werte 10-20 min nach Beginn der Belastung festzustellen sind [57]. STH-Binding Protein (BP) wird zudem als Marker für generelle körperliche Fitness herangezogen [62]. Der Trainingsintensität könnte eine Rolle bei der STH-Ausschüttung des Läufers zukommen [58,63]. Studien [64] zeigten, dass ein Jahr Ausdauertraining über der Laktatschwelle einen Anstieg der STH-Werte bewirkte, während sich bei Athleten, die hauptsächlich unterhalb der Schwelle trainierten, wie es bei vielen Ultraläufern häufig der Fall ist [6], jedoch keine Veränderungen zeigten. Die Physiologie der Wachstumsachse mit den beteiligten Hormonen ist in Abbildung 3 dargestellt.

Der in der Leber produzierte Folgemediator des STH, IGF-1, ist bekannt für seine Rolle bei Aufbau, Erhaltung und Regeneration der Skelettmuskulatur [57,65]. Auf den Metabolismus wirkt es, wie STH, anabol und erhöht die Insulinsensitivität sowohl durch endokrine als auch lokale para-/ autokrine Mechanismen [57]. Bindungsproteine regulieren seine Bioverfügbarkeit [57]. Ein Abfall der Subgruppe IGF-BP 3 wird als potentieller Marker für die Diagnostik des Übertrainingsyndroms diskutiert [59]. Im Gegensatz zu der soliden STH-Antwort auf körperliche Belastung zeigen bisherige Studienergebnisse jedoch heterogene Veränderungen des Folgemediators IGF-1 in diesem Kontext [57]. Einige Studien zeigen, dass sowohl Training im Allgemeinen [66], als auch kompetitive Marathonwettkämpfe [67] zu einem Anstieg von IGF-1 führen. Bei intensiven Ausdauersporteinheiten im Rahmen eines drei wöchigen Militärcamps mit anschließender fünftägiger Nahrungsrestriktion wurden allerdings vermehrt erniedrigte Werte für IGF1 und IGFBP-3 festgestellt [68]. Im Rahmen von Ultraläufen wurde die Achse bisher noch nicht spezifisch untersucht.

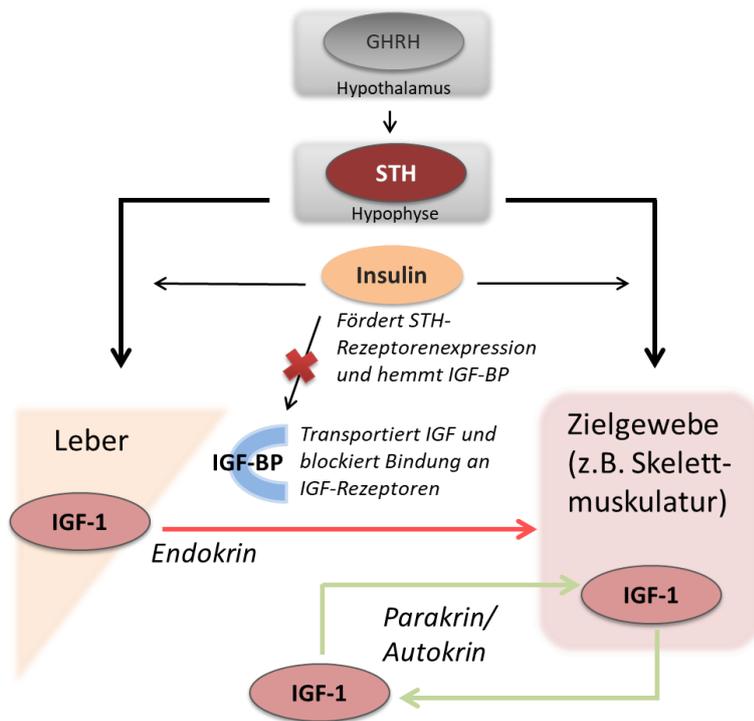


Abbildung 3: Vereinfachtes Schema zur Physiologie der Wachstumshormonachse: GHRH aus dem Hypothalamus stimuliert die Freisetzung von STH aus dem Hypophysenvorderlappen. Dieses bindet an Rezeptoren an Leber und peripheren Geweben wie der Skelettmuskulatur, aber auch Fettgewebe, Herz, Nieren, Gehirn und Pankreas. IGF-1 ist der Folgemediator des STH. Es wird hauptsächlich von der Leber gebildet, aber auch von den peripheren Geweben, und wirkt sowohl endokrin über das Blut als auch lokal para- und autokrin. Freies IGF-1 wird u.a. durch IGF-BP gebunden, welches zum einen dem Transport dient, zum anderen blockiert IGF-BP die Bindung von IGF-1 an den Zielgeweben. Insulin aus dem Pankreas erhöht die STH-Rezeptordichte und inhibiert IGF-BP und sorgt somit unter physiologischen Bedingungen für eine verstärkte STH/IGF-1-Antwort. (modifiziert nach Figure 1 Schematic representation of the GH-IGF axis., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279164/figure/norm-physio-gh-child_f_norm-physio-gh-child_figure1/, Zugriff am 27.03.2018)

Die Schilddrüsenachse–Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse)

Die Follikularzellen der Schilddrüse produzieren Schilddrüsenhormone, welche auf verschiedenste Organsysteme einwirken und vor allem Wachstum und Entwicklung beeinflussen, sowie hämostatische Funktionen wie die Energie- und Wärmeproduktion. [69]

Die Achse setzt sich zusammen aus dem Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH), welches zentral von Neuronen im Hypothalamus synthetisiert wird. Wie auch GnRH gelangt es über das Portalsystem zur Hypophyse und bindet an Rezeptoren von Thyreotropen- und auch Prolaktin-produzierenden Zellen im Hypophysenvorderlappen. Somit kommt es zur Stimulation der Synthese von Thyrotropin (TSH) sowie Prolaktin. [69] Abschließlich stimuliert TSH die Schilddrüse zur Sekretion von Tetraiodothyronin (T4)

und Triiodothyronin (T3) [33]. Nur etwa 5% der Gesamthormonmenge zirkuliert ungebunden (fT4 und fT3) im Blut. Dennoch sind die ungebundenen die aktivsten Formen der Hormone. TRH wird durch einen Feedbackmechanismus der Schilddrüsenhormone reguliert. Das System ist in sich nicht geschlossen, so haben auch beispielweise Katecholamine über α -Adrenorezeptoren Einfluss auf TRH. [69]

Bei sportlicher Aktivität variieren Erkenntnisse über die Achse von keiner Veränderung über Abfall und Anstieg je nach Art, Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität [70]. Bei Ruderern kam es beispielsweise nach drei wöchigem HIT (high intensity training) zu Anstiegen von TSH, während drei Wochen Ausdauertraining zur Abnahme von TSH, bei unveränderten Werten für die peripheren Hormone, führte [71]. Frühere Studien [72] haben nahe gelegt, dass Training im Allgemeinen, womöglich durch eine Herunterregulation der Hypophyse, zu einer niedrigen TSH-Ausschüttung und damit einer zentralen Hypothyreose führen kann. Die Auswirkungen von akuten exzessiven Belastungen sind bisher kaum untersucht. In Tabelle 1 findet sich ein Überblick über die Akteure und die generellen Funktionen der thyreotropen Achse sowie der anderen untersuchten Hormonsysteme.

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht über die HPA-, die HPG-, die STH/IGF-1- und HPT-Achse. In den oberen Zeilen finden sich jeweils die Hormone des Hypothalamus, darunter die endokrin zu den Zielorganen transportierten hypophysären Hormone. In der dritten Zeile sind die Hauptzielorgane aufgeführt und darunter die generelle Funktion im Organismus. Die im Rahmen des Mauerlaufs 2016 untersuchten Parameter sind fett markiert.

Steuerungshormon aus Hypothalamus	CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ADH	GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)		GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)	TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)	
Steuerungshormon aus Hypophyse	ACTH	LH	FSH	STH	TSH	Prolaktin
Zielorgan: Hormon	NNR: Cortikosteroide/Cortisol	Ovar: Östrogene, Gestagene (Progesteron)	Hoden: Testosteron, weitere Androgene	Leber: IGF-1 → Insulin steigert STH Rezeptorenverfügbarkeit	Schilddrüse: T4/T3	Mamma
Funktion	Immunregulation, Energiestoffwechsel	Eisprung und Gelbkörperbildung	Follikelreifung, Spermatogenese	Wachstum	Wachstum/Differenzierung	Laktation/Unspezifisch: Zellstress

Energiestoffwechsel: Leptin und Fettstoffwechselfparameter

Nahezu alle oben erläuterten hormonellen Achsen hängen mehr oder weniger mit dem Energiestoffwechsel und der Stoffwechselsituation des Organismus zusammen, was eine

eindeutige Abgrenzung eines einzelnen Kapitels erschwert. In diesem Abschnitt soll auf die direkten Mediatoren des Energiestoffwechsels, neben den Hormonen Insulin und Leptin auch auf die Körperfette im Zusammenhang mit Ausdauersport, eingegangen werden.

Es ist allgemein bekannt, dass Ultralauf einen enormen Einfluss auf den Metabolismus und die Energiebalance hat [73]. Insofern ist anzunehmen, dass Ultralauf zu Veränderungen der am Energiestoffwechsel beteiligten Hormone Cortisol sowie Insulin und Leptin kommt. Das Stresshormon Cortisol wird im obigen Kapitel „Die „Stress-Achse“ - Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA Achse)“ genauer erläutert.

Wie bei den oben benannten Gonadotropinen handelt es sich bei Leptin und Insulin um Peptidhormone. Fettzellen sezernieren Leptin proportional zu ihrem Fettgehalt. Der Leptinspiegel wird daher als Maß für die Ernährungssituation herangezogen. Insulin dagegen wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet und bei steigendem Blutzuckerspiegel ausgeschüttet. Es gilt als das wichtigste Hormon der Glukoseregulation. [33] In dieser Arbeit soll Insulin aber vor allem in seiner Rolle als Regulator der Wachstumshormonachse (siehe auch Abschnitt: „Die „Wachstumsachse“ - Somatotropin/Insulin/IGF-1-Achse“) untersucht werden.

Ausdauersport sowie Leptin führen zu vermehrter Oxidation von Fetten und gleichzeitig senkt Leptin die Insulinsensitivität [43]. Lange Ausdauereinheiten zeigten in früheren Studien einen signifikanten Abfall von Leptin: Unter gut kontrollierten Laborbedingungen kam es bei Läufern während eines vierstündigen Laufbandtests bei einer VO₂max von 65% nach zwei Stunden zu einer signifikanten Reduktion im Vergleich zu den Ausgangswerten [74]. Untersuchungen des Hormons bei Halbmarathonläufern zeigten allerdings keine signifikanten Veränderungen [75]. Dies lässt die Überlegung aufkommen, ob der Leptinspiegel möglicherweise erst bei sehr langen und gleichzeitig intensiven Ausdaueraktivitäten verändert wird. Untersuchungen bei Marathonläufern zeigten zudem einen Zusammenhang von gemessener Leptinkonzentration und der Laufleistung, besonders niedrige Leptinwerte lagen dabei bei Läufern mit deutlich kataboler Stoffwechsellage vor. [43]

Eine zweite wichtige Schnittmenge zwischen der Endokrinologie und der Regulation des Energiestoffwechsels bildet der Fettstoffwechsel mit Parametern wie Triglyceride (TAG)

und den verschiedenen Cholesterinen. Frühere Studien zeigten bereits Veränderungen von LDL, HDL, Gesamtcholesterin und TAG im Rahmen von Ultraläufen [23,34,76,77].

Erythrozytenparameter

Weiterhin soll in dieser Arbeit der Einfluss eines 160 km-Ultralaufs auf das kleine Blutbild, besonders auf die Erythrozyten, analysiert werden.

Oxidativer Stress durch die lange aerobe Belastungsdauer, Eisenmangel, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie oder Hämolyse könnten zu einem Abfall des HB-Wertes und labordiagnostisch damit zu einer Anämie beim Ultraläufer führen [78].

Als Ursachen von Hämolyse im Laufsport wird in der Sportmedizin zum einen eine mechanische Destruktion, wie die Foot-Strike-Hemolysis [79] oder eine intramuskuläre Destruktion [80], angenommen. Zusätzlich kommen auch biochemische Destruktionsmechanismen der Erythrozyten infrage, bedingt beispielweise durch osmotischen Stress oder Membranlipidperoxidation durch freie Radikale aus aktivierten Leukozyten [80]. Intravaskuläre Hämolyse kann aber auch als physiologischer Mechanismus interpretiert werden, der dem Organismus zur Substratbereitstellung von Hämoglobin und Protein für das Muskelwachstum [81] dient [80].

Es ist bisher zudem nicht eindeutig geklärt, ob Ultralauf überhaupt zu einer „echten“ – (hämolytischen) Anämie –, aus oben genannten Gründen führt oder ob beispielsweise Faktoren wie eine reaktive Plasmaexpansion [82] für eine lediglich relative Abnahme des HB-Wertes verantwortlich sind (sog. Verdünnungsanämie).

Entzündungsparameter / Zellstress

Es gibt Hinweise darauf, dass Ultralauf eine generalisierte Entzündungsreaktion im Organismus auslöst [25,83,84], mit entsprechend erhöhten Entzündungsparametern der Athleten. Entzündungsmediatoren gehören im Ultralaufbereich zu den bisher am besten untersuchten Parametern. Frühere Studien zeigten bereits deutlich ausgeprägte Anstiege der Leukozyten [23,34,76,78,83–86] und des C-reaktiven Proteins (CRP) [76,78,83,86–88] unmittelbar nach Ultralaufbelastungen.

Gesundheitliche Folgen von Alterationen des Immunsystems äußern sich beispielsweise in einer erhöhten Inzidenz von Infektionen, besonders der oberen Atemwege [84,89], aber auch Reaktivierungen einer Epstein-Barr-Virus-Infektion [25], welche mit chronischer Fatigue assoziiert ist. Obwohl eine Entzündung ein wichtiger Mechanismus zur Erregerabwehr ist, besteht bei Entgleisung oder Überreaktion auch immer das Risiko

für einen Schaden durch das System selbst. [84]
Jüngste Studien [25] deuten zum Beispiel an, dass Ultra-Ausdauersport metabolischen Stress und eine Entzündungsantwort induziert, welche nicht nur Einfluss nimmt auf reife Zellen des Blutbildes, sondern auch auf die Funktion hämatopoetischer Vorläuferzellen, die das Immunsystem aufbauen und für dessen Regeneration sorgen. Solche Einflüsse könnten langfristige, bisher noch nicht abschätzbare Folgen für den Athleten nach sich ziehen.

Natale et al. [90] verglichen Leukozytenzahlen und deren Subgruppen im Blut bei Männern unter drei verschiedenen Arten von körperlicher Belastung. Sie zeigten, dass die Leukozytenzahlen nach langen Ausdauereinheiten (zweistündiger Fahrradergometertest bei 60% VO₂max) höher ausfallen als beim Krafttraining oder nach maximaler aerober Belastung (fünfminütigem Fahrradergometertest bei VO₂max von 90%). Ob sich dieser Trend bei der noch deutlich länger andauernden Belastung eines 160 km Laufes weiterhin verstärkt, gilt es zu untersuchen.

CRP gilt heutzutage als das wichtigste Akut-Phase-Protein. Es wird in der Leber produziert und kann bei entzündlichen Prozessen auf mehr als das Hundertfache ansteigen. Stimuliert wird es durch zelluläre Interleukinfreisetzung und interagiert im Plasma mit Mikroorganismen, Makrophagen und dem Komplementsystem. Zusätzlich stimuliert es Lymphozyten zur adaptiven Immunreaktion. [91] Die CRP-Bestimmung gehört, neben derer von Albumin, zur Diagnostik der inflammatorischen „Akute Phase Response“ (siehe auch „Albumin“ im nachfolgenden Kapitel „Leberparameter“).

Procalcitonin (PCT), die Vorstufe des Hormons Calcitonin, wird als Akut-Parameter vor allem für die Unterscheidung bakterieller und nicht bakterieller Entzündungen eingesetzt. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit dient es außerdem der Verlaufskontrolle von vor allem bakteriellen Infektionen. [91]
Bisherige Untersuchungsergebnisse zu PCT bei Ultramarathonläufern sind kontrovers: Während bei Läufern unmittelbar-, sowie 24 Stunden nach dem Spartathlon ultra distance foot race (246 km) keine signifikanten Veränderungen des Markers auftraten [92], zeigten Läufer nach einem 100 km Lauf in Taiwan auf über das Fünffache signifikant angestiegene Werte [93].

Weiterhin ist eine Bestimmung der Alpha Amylase zur Untersuchung des allgemeinen Zellstresses der Ultraläufer wichtig: Der Parameter gilt als valide Alternative zu der

Messung von Katecholaminen, um die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu untersuchen [94]. Alpha Amylase ist ein Enzym, welches in hohen Konzentrationen im Speichel vorkommt und physiologischer Weise der Aufspaltung von Stärke dient [95]. Alpha Amylase steigt bei intensivem Intervalltraining im Rahmen der Stressantwort des Körpers an [96].

Ebenso gilt auch Prolaktin als unspezifischer Stressmarker [34]. Prolaktin steigt abhängig von der Intensität und Dauer der körperlichen Belastung an: Laut Rojas Vega, Hollmann und Strüder [97] kann bei einer Intensität höher als 70% VO₂max oder aber bei einer Aktivitätsdauer von mehr als einer Stunde mit einem Prolaktinanstieg gerechnet werden.

Flüssigkeitshaushalt und Elektrolyte

Es gilt außerdem zu untersuchen, welchen Einfluss der 160 km-Lauf auf den Wasser- und Elektrolythaushalt der Probanden hat. Dazu soll Copeptin als Indikator-Hormon für die Salz- und Wasserregulation untersucht werden, ebenso wie die Konzentrationen wichtiger Elektrolyte des menschlichen Organismus: Natrium (Na), Kalium, Chlorid sowie Magnesium.

Copeptin ist, zusammen mit Arginin-Vasopressin (AVP \cong Antidiuretisches Hormon (ADH)) und Neurophysin II, Teil des Vorläuferproteins Prävasopressin. AVP ist ein Schlüsselhormon für die Salz- und Wasserregulation. Die Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen wird durch Osmorezeptoren in der Wand des dritten Ventrikels stimuliert. Osmolalitätsschwankungen von einem Prozent reichen aus, um eine veränderte AVP-Sekretion zu induzieren. [98] Bei zunehmender Plasma-Osmolalität steigt AVP und sorgt für eine gesteigerte tubuläre Reabsorption von Wasser [98] und eine Vasokonstriktion der Arteriolen [99]. Copeptin wird - außer bei Osmolalitätsveränderungen - auch bei Blutdruckabfall oder unspezifischem Stress, gleichzeitig mit AVP, aus dem Hypothalamus ausgeschüttet. Der Nachweis von Copeptin bietet technische Vorteile im Vergleich zu dem von AVP [100]. Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit gilt Copeptin außerdem als potentiell sensitiverer Marker für eine chronische Stimulation im Vergleich zum eher als Marker einer akuten Stimulation geltendes AVP [101].

Natrium ist das häufigste Kation des Extrazellulärraumes. Die Ausscheidung erfolgt zu 95% über die Nieren und wird hormonell reguliert. Eine Rolle spielen dabei das oben genannte AVP, das Renin-Aldosteron-System und das Atriale Natriuretische Peptid

(ANP), welches in den Herzvorhöfen gebildet wird. Ursachen für das Auftreten von Hyponatriämien sind vor allem eine Dehydratation durch Erbrechen, Diarrhö, Fieber und Koma. [91] Natrium bestimmt zudem, unter Ruhebedingungen, hauptsächlich die Plasma-Osmolalität [99].

Die momentane Studienlage spricht für das Auftreten von teilweise vital gefährdenden Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt durch das Ultralaufen. Einige Studien [102,103] beschreiben beispielsweise eine durch exzessiven Ausdauersport ausgelöste Hyponatriämie (Exercise-Associated Hyponatremia (EAH)). EAH ist definiert als der Zustand einer Serum- oder Plasma-Natrium Konzentration von < 135 mmol/l während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer sportlichen Aktivität [104]. Hyponatriämie gilt als eine der lebensbedrohlichsten Stoffwechsellagen beim Ausdauersport [105]. Gefürchtet sind vor allem schwerwiegende Komplikationen der Hyperhydratation wie Enzephalopathien [106] und nicht-kardiale Lungenödeme mit möglichen Todesfolgen [107]. Untersuchungen bei Marathonläufern [108] zeigten Korrelationen von Hyponatriämien mit vermehrtem Körperwassergehalt, unter anderem bedingt durch den Überkonsum an Flüssigkeit während der Belastung. Gegenstand jüngster Forschungen ist die Hypothese, ob es zur inadäquaten Sekretion derer Hormone kommt, die den Wasser- und Elektrolythaushalt regulieren [101,102], welches sich als klinisches Bild des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) präsentiert. Das SIADH bietet dabei einen weiteren möglichen Erklärungsansatz für den Flüssigkeitsüberschuss und die Pathogenese der EAH.

Chlorid ist das in der Extrazellulärflüssigkeit in den höchsten Konzentrationen auftretende Anion. Die Chloridkonzentration im Plasma verhält sich meist entsprechend derer von Natrium. [91]

Kalium ist, im Gegensatz zu den hauptsächlich extrazellulär befindlichen Elektrolyten Natrium und Chlorid, das wichtigste Kation im Zellinneren. Nur etwa zwei Prozent des Kaliums befinden sich in der Extrazellulärflüssigkeit. Der Gradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum bestimmt entscheidend das Ruhemembranpotential der Zellen und wird durch die Natrium/Kalium-ATPase (N/K-ATPase) sowie die renale Ausscheidung reguliert. Aldosteron ist das Haupt-Steuerhormon, aber auch Insulin wirkt modulierend, indem es die Kaliumaufnahme in die Zellen fördert. Invers stimulieren hohe Kaliumwerte im Blut die Insulinfreisetzung. [91]

Kalium ist bei Ultraläufern bisher kaum untersucht. Während allgemein bei körperlicher

Aktivität hoher Intensität die Kaliumwerte anzusteigen scheinen, [109] wurde vor fast zwei Jahrzehnten bei langanhaltender submaximaler Belastung ein kontinuierlicher Verlust von Kalium aus dem kontrahierenden Muskel beschrieben [110]. Schwankungen der Kaliumhomöostase zu Beginn und am Ende einer körperlichen Aktivität stehen im Zusammenhang mit veränderter myokardialer Funktion und dem plötzlichen Herztod [109]. Ein möglicher Einflussfaktor beim Ausdauerlauf könnte dabei der Belastungsdauer zukommen: Mohseni et al. [111] zeigten verminderte Kaliumwerte bei Marathon-, nicht aber bei Halbmarathonläufern.

Das Kation Magnesium hat Einfluss auf viele zelluläre Funktionen wie die Neuromuskuläre Transmission, Protein- und Nukleinsäure-Synthese, Membrantransporte und die Elektrolyt-Balance gemeinsam mit Calcium, Natrium und Kalium [112]. Nur ein geringer Anteil zirkuliert im Blut, 60% befinden sich im Knochen, 40% in der Muskulatur. Aus sportmedizinischer Sicht ist Magnesium vor allem interessant aufgrund seiner Bedeutung für die Regulation der Muskelfunktion. Nierenversagen, Dehydratation und Rhabdomyolyse können zur Hypermagnesiämie führen. [91] Hypomagnesiämien dagegen können zu Muskelschwäche, Muskelkrämpfen, wie auch zu Hypercalciämie, Hypertonie und herabgesetzter Glukoseverstoffwechslung führen [113].

Siegel et al. [114] zeigten Hypomagnesiämien bei kollabierten Marathonläufern, die am ehesten bedingt waren durch eine metabolische Azidose und mit muskulärer Ermüdung sowie einem erhöhten Risiko für Kammerflimmern assoziiert waren.

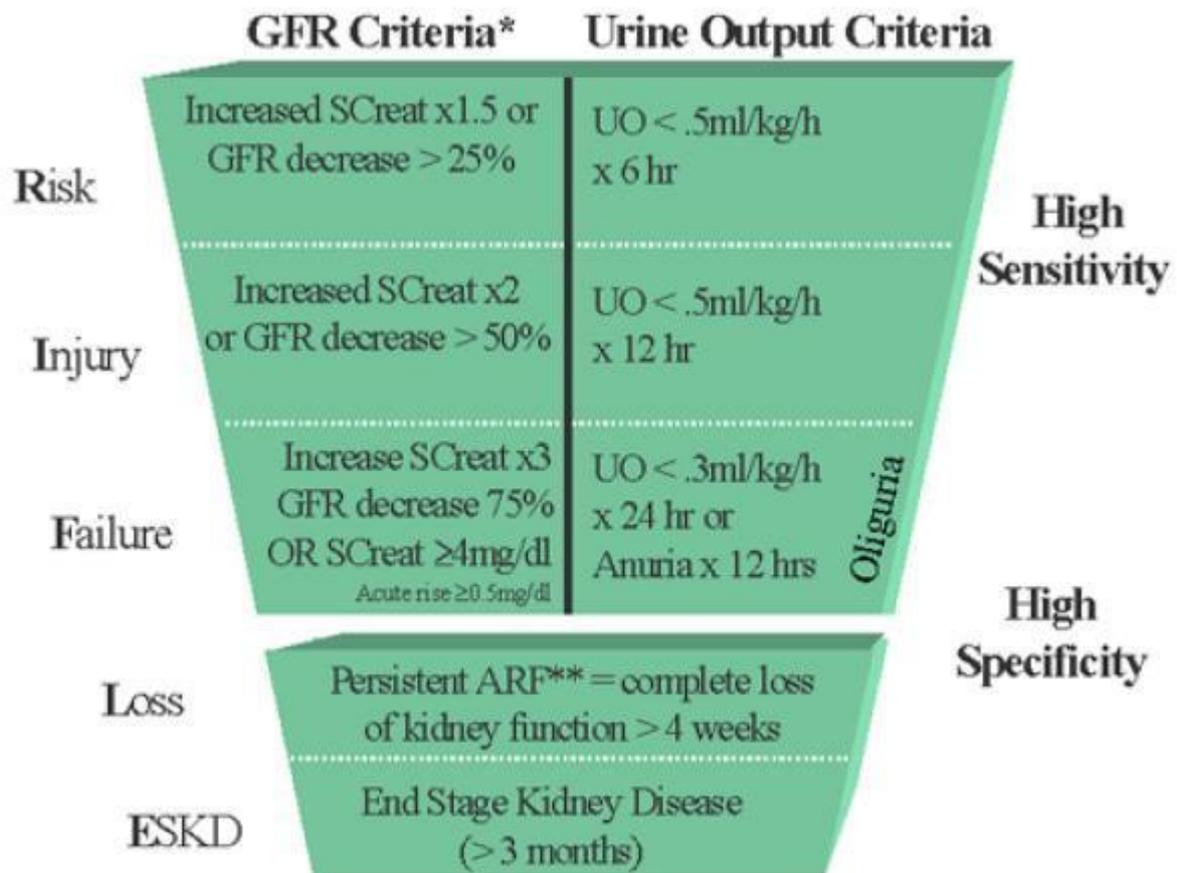
Nierenparameter

Während sportlicher Aktivität nimmt die renale Perfusion umgekehrt proportional zur gesteigerten muskulären Durchblutung ab [115]. Untersuchungen ergaben, dass bei moderater Belastung die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Gegensatz zur Perfusion vom Organismus vorerst aufrecht erhalten werden kann [116]. Unter extremer körperlicher Belastung könnte es aber zu einem Abfall der GFR um bis zu 50% kommen, unter anderem bedingt durch die Ausschüttung von Katecholaminen und einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems [117,118]. Ob eine prolongierte Minderperfusion mit einem intrinsischen Nierenschaden einhergeht, ist ungewiss und die Klärung dieses Umstandes ist limitiert vor allem auch durch einen Mangel an zuverlässigen Biomarkern [119].

Studienergebnisse deuten an [120], dass Ultralauferdistanzen einen größeren muskulären, hepatischen und hämolytischen Schaden verursachen, während „kürzere“ Marathondistanzen eher zu einem - wenn auch kurzfristigen - Nierenschaden führen. Auch der Trainingszustand scheint eine Rolle zu spielen, wenn es um das Ausmaß der Schädigung geht: Gut trainierte Ultramarathonläufer sind wahrscheinlich generell weniger anfällig für Schäden z. B. der Muskulatur oder der Nieren als Untrainierte [93].

Die Nierenfunktion wird in der Routinediagnostik mithilfe der Laborparameter Kreatinin (Krea) und der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Anhand der RIFLE Kriterien wird dabei diagnostisch das Risiko für ein akutes Nierenversagen abgeschätzt [121] (für die RIFLE Kriterien siehe auch Abbildung 4). Die Ätiologie des seltenen, aber gefürchteten akuten Nierenversagens (AKI) durch Ausdauersport ist in der Regel multifaktoriell und assoziiert mit Risikofaktoren. Mit Hilfe biochemischer Analysen vor Ort könnten beispielsweise unter kollabierten Läufern diejenigen identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für ein AKI aufweisen, sowie der weitere Krankheitsverlauf kontrolliert werden. [119]

Neben der Routine-Berechnung der GFR mithilfe des Serumkreatinins wird in sportmedizinischen Studien zudem vermehrt Cystatin C zur GFR-Ermittlung herangezogen, weil es im Gegensatz zum Kreatinin unabhängig von der Muskelmasse exprimiert wird [119,122].



Critical Care

Abbildung 4: Klassifikationsschema für akutes Nierenversagen (acute renal failure=ARF) der Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Das Klassifikationssystem bietet separate Kriterien für Kreatinin (SCreat) und Urinproduktion (Urin output=UO), letztere wurde in der FAMOS Studie nicht untersucht. Die beiden unteren Kategorien bezeichnen chronische Zustände und beruhen auf klinischen Kriterien (**Persistent ARF = Nierenersatztherapie >4 Wochen für die Kategorie „Loss“ und Dialyse >3 Monate für die „End-Stage-Kidney- Disease“), die im Rahmen der Studie ebenfalls nicht explizit erhoben werden.

(Abb: Figure 1, aus: Bellomo et al. (76))

Leberparameter

Die Frage, ob es durch Ultralaufen zu einem kurz oder langfristigen Leberschaden kommt oder nicht, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Während einige Studien bei Ultraläufern eine regelmäßige Kontrolle der Leber und Gallenblasenfunktion empfehlen [23,123], gehen andere nicht von einem behandlungspflichtigen Leberschaden aus [76]. Ein potentieller Leberschaden ist laut Untersuchungen durch Wu et al. [23] zudem direkt proportional zum Laufumfang. Überprüft werden soll im Rahmen der Mauerlaufstudie die Leberfunktion durch die Routineparameter AST, ALT, Bilirubin, Albumin und LDH. Ferner werden mögliche Einflüsse der muskulären Belastung auf die einzelnen Parameter diskutiert.

Transaminasen sind Routineparameter der Leberfunktionstestung und gelten als Marker für eine gestörte Zellintegrität [124]. Es handelt sich um eine Gruppe von Enzymen, die den Austausch von Aminogruppen zwischen Aminosäuren und α -Ketosäuren katalysieren. AST gilt als sensitiver für einen Leberschaden als ALT, weil es sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien vorkommt. Es wurde aber in hohen Konzentrationen auch in anderen Geweben, wie vor allem dem Herzen und der Muskulatur, gefunden. ALT dagegen zeigt höchste Aktivitäten in hepatischen Zellen und gilt damit als spezifischer für einen Leberschaden als AST, kommt aber nur im Cytoplasma vor. [125]

Anstiege von AST und ALT sind abhängig von Belastungsdauer und -ausmaß [126]. So wurden, anders als bei Marathonläufen, bei welchen nur AST anstieg, bei Ultraläufern Erhöhungen beider Enzyme nachgewiesen [127].

Einen weiteren Parameter der Leberfunktion stellt Albumin, das Hauptplasma Protein, dar. Es wird in der Leber gebildet, ist der Hauptregulator des kolloidosmotischen Drucks [128] und kann als Indikator für eine Synthesefunktionsstörung der Leber herangezogen werden [124]. Ein Abfall des Albumins kann bedingt sein durch eine beeinträchtigte Leberfunktion, aber auch durch ein Energiedefizit oder ein vermindertes Angebot an Aminosäuren, einem erhöhten Verlust, einem erhöhten Verbrauch durch Katabolismus peripherer Gewebe sowie durch Umverteilungswirkungen [129]. Albumin ist zudem Teil der laborchemischen Diagnostik der „Akute Phase Response“ [11], welche auftritt bei Gewebeschäden wie Infektionen, Operationen, Verbrennungen, Neoplasien, Infarkten und infektiösen Erkrankungen [130]. Veränderte Werte für Albumin durch Ultralauflastungen treten vor allem in der Regeneration auf [3,23,120], wurden aber auch akut nach der Belastung (24) festgestellt.

Zur weiteren Diagnostik der Leberfunktion kann Bilirubin herangezogen werden: Rund 80% des Bilirubins entsteht beim Abbau des Hämoglobins in den Erythrozyten. Der Rest fällt an bei Umbauvorgängen von Proteinen, welche ebenfalls Hämoglobin enthalten und vor allem in Leber bzw. Muskulatur vorkommen. [131] Bilirubin gilt daher als Parameter für Cholestase [124] und hepatobiliäre Zellschäden, dient aber gleichzeitig auch als Hämolyse-Marker [132]. Frühere Studien [133] zeigten einen Anstieg von Bilirubin und seiner Fraktionen im Rahmen eines 100 km Ultramarathons, was die Autoren als Indikator für sowohl eine beeinträchtigte Leberfunktion als auch hämolytische Prozesse deuteten [134].

Muskelstoffwechsellparameter

Ultralauf bedeutet eine enorme Belastung für die Muskulatur. Der Muskelschaden scheint dabei generell umso größer zu sein, je länger die Laufdistanz ist [120,135]. Dies macht die Diagnostik mithilfe von Muskelstoffwechsellparametern, vor allem in Hinblick auf die außerordentliche Belastungsdauer, derer sich Ultramarathonläufer unterziehen, umso relevanter.

Die Kreatinkinase (CK) ist ein intrazelluläres Enzym, welches zum großen Teil in der Skelettmuskulatur, im Myokard und im Gehirn, sowie in geringeren Mengen auch in anderen Geweben vorkommt [136]. Nach Ausdauerlaufereignissen sind enorme CK-Erhöhungen eher die Regel als Ausnahme [135,137,138]. Die CK ist seit Jahren etabliert als Laborwert in der sportmedizinischen Routinediagnostik: Neben ihrer Funktion als Anzeiger von Skelettmuskelschäden [17,139] wird sie als Parameter zur Diagnostik der selten auftretenden, dann aber häufig vital bedrohlichen Rhabdomyolyse herangezogen [17,140]. Rhabdomyolyse kann zu akutem Nierenversagen durch Myoglobinurie führen und letal enden [140]. CK-Erhöhungen werden außerdem diskutiert im Zusammenhang mit einer erhöhten Anfälligkeit für Muskelkrämpfe [141]. Brancaccio, Maffulli und Limongelli [142] untersuchten die CK-Aktivität im Detail und stellten wichtige Eigenschaften heraus: Laut der Autoren variiert die CK stark von Athlet zu Athlet, und die Ausprägung der CK-Anstiege nach sportlicher Belastung lässt sich in High- bzw. Low-Responder einteilen. CK ist außerdem ein Marker für den funktionalen Status von Muskelgewebe. Tägliches Training resultiert in persistierenden CK-Erhöhungen. Somit sind laut der Forscher schon die Ruhewerte bei Athleten höher als bei Untrainierten. [142]

Neben der CK können zudem, die im Kapitel „Leberparameter“ genauer erläuterten Parameter LDH, ALT und AST für den diagnostischen Nachweis von Muskelschäden herangezogen werden [139,140].

Wir hypothetisieren außerdem, angelehnt an die Ergebnisse von Brancaccio, Maffulli und Limongelli [142], dass schlecht trainierte Athleten bei Wettkampfläufen vermehrt Muskelschäden aufweisen im Vergleich zu gut trainierten. Schlecht trainierte Athleten definieren wir dabei als Läufer mit einem hohen Variationskoeffizient der Kilometerschwindigkeiten, die das Rennen in der Regel zu schnell starten und früh an Geschwindigkeit verlieren. Schnelle Endzeiten in einem 100 km Rennen lieferten laut Lambert et al. [143] Läufer, die schneller starteten und gleichmäßiger liefen, also ihre Geschwindigkeit vor allem länger halten konnten.

Kardiale Parameter

Frühere Studien [144] stellten echokardiografisch eine Dilatation des rechten Ventrikels und eine Reduktion seiner Funktion nach einem 160 km-Ultramarathon fest. Trivax et al [145] verglichen Biomarkererhöhungen mit kardiovaskulärer Magnetresonanzbildgebung und stellten bei 25 Marathonläufern zwar ebenfalls eine transiente Dilatation des rechten Ventrikels und Atriums, sowie eine Reduktion der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion fest, jedoch fanden sie keinerlei Hinweise für ischämische Schäden. Das Vorliegen von Alterationen kardiovaskulärer Marker und gleichzeitige Veränderungen der kardialen Funktion variieren, den Ergebnissen einer Metanalyse durch Sedaghat-Hamedani et al. [24] zufolge im Ausdauersport allgemein enorm von Studie zu Studie.

Um der Frage nachzugehen, ob speziell Ultramarathonlaufen möglicherweise zu myokardialen Schäden führen kann, wurden in unserer Studie neben EKG und Echokardiographie (PRE-POST-RE) auch die kardialen Marker NT-proBNP, Troponin und CK-MB bestimmt. Außerdem soll Lp(a), bekannt als als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor [146,147], bei Ultraläufern evaluiert werden. Die im Studiendesign aufgeführten elektro- und echokardiografischen Untersuchungen sind Gegenstand einer anderen Arbeit, und die Ergebnisse werden hier nicht aufgeführt.

N-terminales Propeptid BNP (NT-pro BNP) ist ein Peptid, welches durch die Ventrikel als Antwort auf Dehnung der Myozyten und oder Druckbelastung synthetisiert und freigesetzt wird. Physiologischer Weise dient es als Regulator der kardialen Vor- und Nachlast: BNP reduziert den Gefäßtonus und senkt somit die Nachlast. Gleichzeitig induziert es eine Verschiebung von Flüssigkeit ins Interstitium, was zur Senkung der Vorlast führt. [148] Plasma Level für BNP sind signifikant erhöht bei Patienten mit Herzinsuffizienz, und die Konzentration des Markers korreliert dabei mit dem Erkrankungsausmaß [149]. Der Labormarker reflektiert vor allem den Stress auf die Herzwände durch Druckbelastung [150] und dient als Marker für Flüssigkeitsüberladung [151]. Hew-Butler et al. [152] untersuchten den Marker bei einer Gruppe Läufer unter drei unterschiedlichen Belastungsintensitäten bezogen auf Zeit und Dauer: Nach Absolvieren eines 56 km-Ultramarathons zeigten sich deutlich höhere Werte für NT-proBNP als nach einer 60 min Einheit auf dem Laufband, sowie einem VO₂max Test (7,5 km/h Startgeschwindigkeit um je 0,5 km/h steigender Belastung alle 30 sec bis zur maximalen Ausbelastung).

Weitere Studien zeigten nach Ultraläufen neben erhöhtem BNP [88,149] auch einen Anstieg der herzmuskelspezifischen CK-MB [153] und cTnI [154]: Der Troponinkomplex nimmt eine entscheidende Funktion ein bei der Regulation der Muskelkontraktion. Er besteht aus drei Untereinheiten, die laborchemisch nachgewiesen werden können: Troponin C, welches Calcium bindet, Troponin I, welches die ATPase Aktivität am Aktin-Myosin-Komplex hemmt, und Troponin T, welches mit Tropomyosin interagiert.

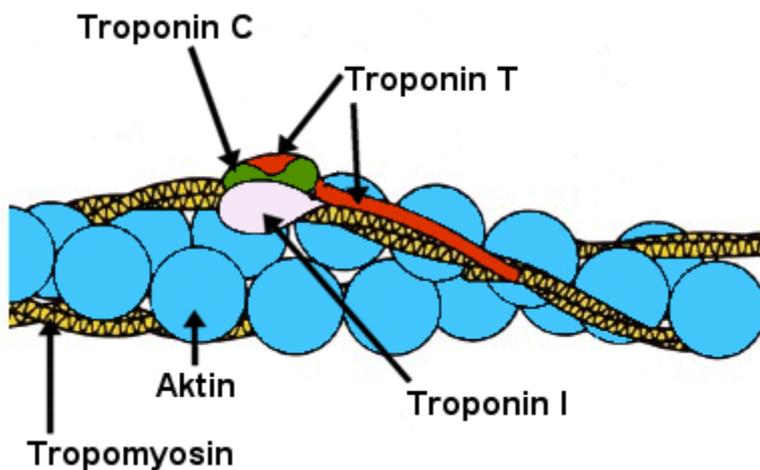


Abbildung 5: Kardiale Troponine bestehen aus drei Untereinheiten: Troponin I (TnI), Troponin C und Troponin T, Details siehe Text,
 Abb. „Troponine in der Muskelzelle“, http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_troponin.htm, Zugriff am 05.03.2018

Die im Rahmen der Famos-Studie zu bestimmende kardiale Isoform des Troponin I (cTnI) gilt als spezifisch für Herzmuskelzellen. [155] Der Nachweis erhöhter zirkulierender kardialer Troponine gilt als Zeichen einer kardialen Nekrose und gehört zur Standarddiagnostik der Detektion eines myokardialen Infarktes [156]. Eine Metaanalyse zu Troponinveränderungen durch sportliche Aktivität [157] zeigte Troponinerhöhungen von 0-100% bei Ultraläufen. Die Belastungsdauer könnte ebenfalls einen Einfluss auf das Ausmaß des Troponanstieges haben: So konnte gezeigt werden, dass die Anstiege bei Läufen über die Ultramarathondistanzen geringer ausfallen als bei kürzeren Distanzen mit höherer Intensität, wie z.B. beim Marathon [157]. Khodae et al. [154] stellten bei Läufern des 161-km Ultramarathons in Colorado fest, dass cTnI höher ausfiel, je schneller die erreichten Endzeiten waren. Troponinanstiege durch sportliche Aktivität normalisieren sich, laut der Recherche von Seidl und Asplund [158], in der Regel binnen 36 Stunden, was untypisch für einen myokardialen Infarkt wäre, bei dem der Wert bis zu zehn Tage erhöht bleiben kann.

Die im vorherigen Kapitel „Muskelstoffwechselformparameter“ bereits erläuterte CK lässt sich weiter in zwei Untereinheiten aufteilen, genannt M und B. Kombinationen dieser Untereinheiten bilden die Isoenzyme CK-MM, CK-MB und CK-BB. Eine bedeutsame Konzentration der CK-MB-Form ist nur im Myokard zu finden. Eine erhöhte CK-MB im Serum galt dabei viele Jahre als hoch spezifisch und sensitiv für myokardiale Zellwandschäden. [136] Laut aktuellerer Untersuchungen von 2010 gelten reine CK-MB-Anstiege bei Langstreckenläufern allerdings als unspezifisch für kardiale Schäden, weil diese doch auch im Skelettmuskel entstünden [159]. Khodae et al. bestimmten deshalb die CK-MB/CK Ratio, deren Anstieg nach der Ultralaufbelastung laut der Autoren einen Anhalt für einen tatsächlichen myokardialen Schaden geben kann [154].

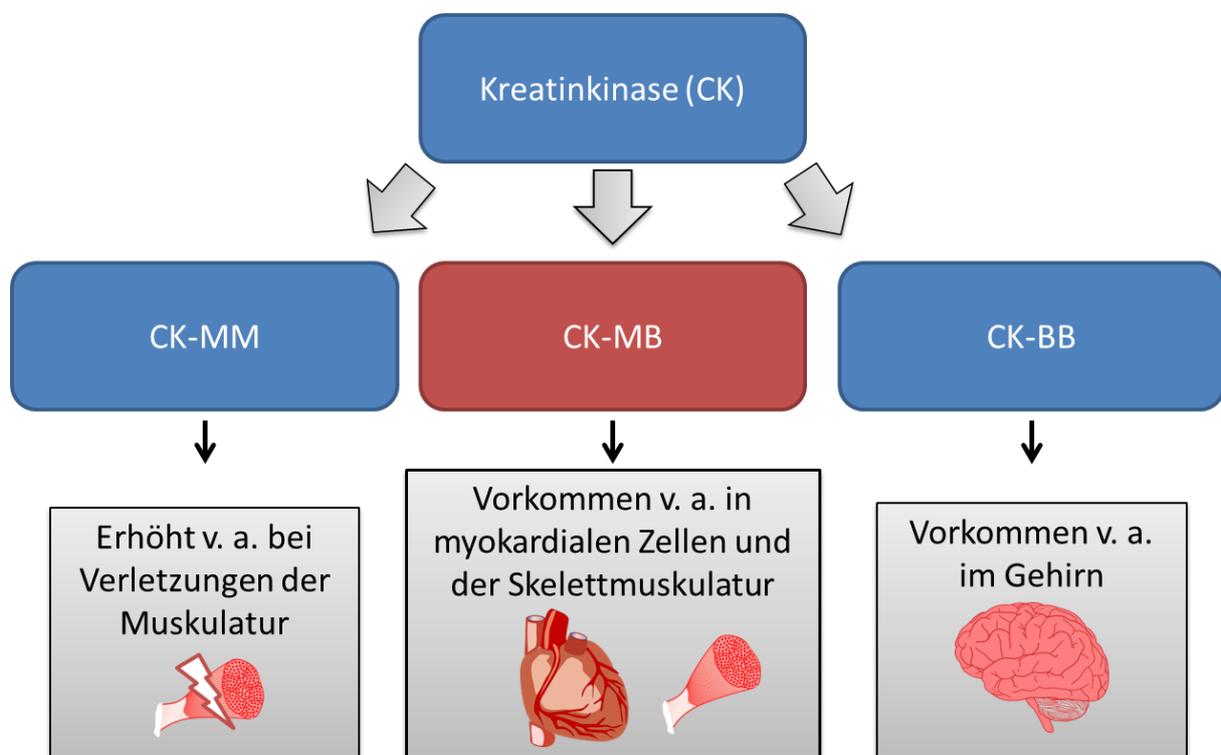


Abbildung 6: Kreatinkinase und ihre drei Isoformen mit jeweils zugehörigen Hauptsyntheseorten bzw. typischen Gründen für Erhöhungen im Serum. In der Famos-Studie wurde lediglich die hervorgehobene CK-MB untersucht

Modifiziert nach <http://www.labpedia.net/test/50>, Zugriff am 05.03.2018

Lipoprotein a (Lp(a)) wird, als von anderen Fettstoffwechselformparametern unabhängiger, Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen eingeordnet [160]. Seine Struktur entspricht der des LDLs, abgesehen davon, dass Lp(a) zusätzlich ein zweites Protein, das Apolipoprotein (a), gebunden hat [147]. Kurzfristig erhöhte Werte für Lp(a) treten auf bei Gewebsschäden oder entzündlichen Prozessen [161]. Im sportlichen Kontext zeigten frühere Untersuchungen im Blut von kompetitiven Marathonläufern mit einem durchschnittlichen Trainingspensum von 25-30 km pro Tag bei einer VO₂max von 70-

80%, höhere Lp(a)-Werte im Vergleich zu Body Buildern, welche 2-3 h Krafitraining am Tag absolvierten, oder einer Kontrollgruppe [160].

II. Methodik

Studienablauf

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Charité–Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und bewilligt. Auf Grundlage des prospektiven Beobachtungsstudien-Designs der Famos-Studie 2016 wurde für diese Arbeit der seit 2011 jährlich stattfindende Mauerweglauf (100 Meilen Berlin) genutzt.

Die Probandenrekrutierung erfolgte über den Versand von E-Mails über den Verteiler der Veranstalter. Alle deutschsprachigen Teilnehmer des Laufes wurden zur Studienteilnahme eingeladen. Interessierte meldeten sich bei den Studienleitern zurück. Es wurden 25 freiwillige Probanden rekrutiert. Diese wurden über den Studienablauf aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Ein Proband sagte seine Teilnahme im Vorhinein wieder ab, aufgrund von Knöchelproblemen. Zwei weitere Probanden wurden aufgrund medizinischer Gründe nicht eingeschlossen, da sie Ausschlusskriterien aufwiesen. Es blieb eine Stichprobe von 22 Ultraläufern (m=18, w=4) mit einem mittleren Alter von 46,41 Jahren (\pm SD 8,6 Jahre).

Die 100 Meilen (160 km) lange Laufstrecke führt um das westliche Berlin herum, ist überwiegend flach, größtenteils asphaltiert und verläuft teilweise durch städtisches Gebiet, aber auch durch Wälder oder entlang von Wiesen und Feldern. Die Läufer starteten morgens früh um 6:00 Uhr, liefen über den gesamten Tag und erreichten das Ziel je nach Geschwindigkeit zwischen dem Abend und dem darauffolgenden Mittag um spätestens 12:00 Uhr. Die Tageshöchsttemperaturen lagen um 28°C, Tiefsttemperaturen um 16°C in der Nacht vom 13. auf den 14.08.2016. Entlang der komplett markierten, aber nicht abgesperrten Strecke waren insgesamt 26 Verpflegungspunkte (VPs) in Abständen von 5 bis 9 Kilometern eingerichtet, an denen die Läufer nach Belieben Essen und Trinken konnten (u.a. Obst, Waffeln, Kekse, Salzgebäck, Brot, Käse, Softdrinks, Säfte, Kaffee, Tee, Milch).

Für die Laboranalysen gab es drei Messzeitpunkte: Im Rahmen der Voruntersuchungen, welche in der Woche vor dem Lauf stattfanden (02.08.-09.08.2016), wurde die Baseline

erhoben (PRE). Die zweite Messung führten wir unmittelbar nach dem Zieleinlauf am 13./14.08.2016 (POST) durch und die letzte im Rahmen der Nachuntersuchung (22.08.-24.08.2016) (RE). Die Zeitpunkte der Blutentnahme bei den Vor- und Nachuntersuchungen lagen, je nach terminlicher Verfügbarkeit der Probanden zwischen 8:00 – 16:00 Uhr. Die Blutproben wurden jeweils durch Punktion einer peripheren Vene gewonnen, vor Ort nachbereitet und im kooperierenden Labor SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Berlin GmbH sowie Medicover Berlin-Mitte MVZ analysiert.

Die Voruntersuchungen fanden in der Sportambulanz der Charité Mitte statt und beinhalteten neben der Blutentnahme, Fragebögen zum Trainingsverhalten und Bestleitungen der Probanden, der Erfassung der Körperzusammensetzung (BMI, Körperfettanteil mittels BIA Waage (InBody BIA) und Calipometrie), der Erhebung des kardiovaskulären Status mittels EKG und Echokardiogramm auch eine Laufbanddiagnostik mit Laktatanalyse zur Bestimmung der objektiven Leistungsfähigkeit der Athleten. Am 13.08.2016 zwischen 4:30 Uhr und 5:50 Uhr (unmittelbar vor dem Start) wurde nochmals die Körperzusammensetzung mittels BIA Waage bestimmt und ein Langzeit-EKG angelegt.

Der Wettkampf startete am 13.08. um 6:00 Uhr früh vom Ernst-Ludwig-Jahn Sportpark in Berlin Mitte. Im Ziel angekommen wurden innerhalb von 30 Minuten Blutproben entnommen, EKGs geschrieben und eine echokardiografische Untersuchung durchgeführt. Die Läufer wurden für die Zeit nach dem Lauf erneut mit einem LZ-EKG (Custo Watch) sowie vor, während und nach dem Lauf mit Aktivitätstrackern ausgestattet, welche Herzfrequenz und Schrittzahl dokumentierten. Im Rahmen der Nachuntersuchungen und damit zum dritten Messzeitpunkt (RE) wurden erneut eine venöse Blutentnahme, ein EKG und eine Echokardiographie in den Untersuchungsräumen der Sportambulanz durchgeführt.

In dieser Arbeit werden zusätzlich zu den Laboruntersuchungen, weitere Daten der bereits ausgewerteten Ergebnisse der Körperzusammensetzung, der Anamnesefragebögen und die Laufgeschwindigkeiten eingeschlossen. Die Ergebnisse der kardialen Untersuchungen, sowie die Auswertung weiterer Fragebögen und eine detaillierte Analyse zusätzlicher immunlogischer Parameter sind Gegenstand anderer Arbeiten und werden in dieser Arbeit nicht explizit behandelt. Der gesamte Studienablauf der FAMOS-Studie 2016 ist schematisch in Abbildung 6 dargestellt.

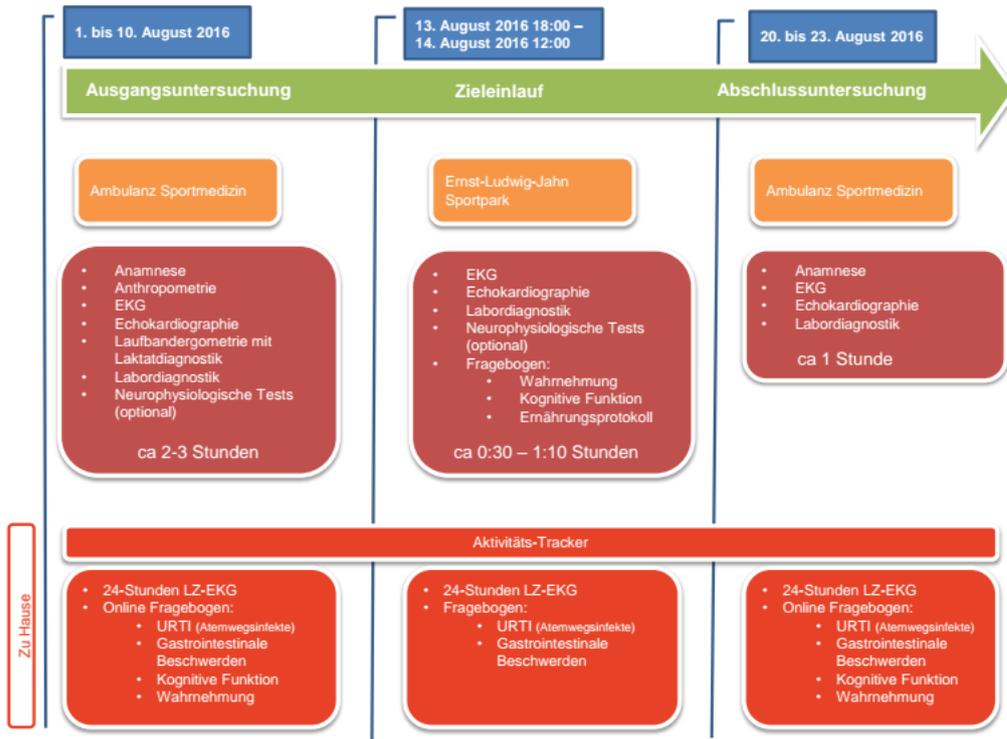


Abbildung 7: Ablaufskizze FAMOS-Studie 2016

Labormessungen

Im Labor wurden die Blutproben mittels folgender Messgeräte und -verfahren ausgewertet:

Durch DXH 1-3 mittels Photometrie (HB), direkter Messung mittels Coulter-Prinzip (Leukozyten), Berechnungen (Hk, HBE, MCHC, Neutrophile abs., Lymphozyten abs., Monozyten abs., Eosinophile abs., Basophile abs.) sowie abgeleitet vom Erythrozyten Histogramm (MCV, Thrombozyten) und VCSn Technologie (Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile) wurden die blutbildenden Parameter analysiert. Zu weiteren Analyse diente das AU-Gerät mittels kinetischem Farbttest (IFCC) (Alpha Amylase), Photometrie (Bilirubin, Mg, Albumin), enzymatischem Farbttest (Cholesterin, HS, Krea, TAG), kinetischem UV-Test (CK, AST, ALT, Harnstoff, LDH), enzymatischer Immuninhibition (CK, HDL), indirekt per ISE (Chloride, K, Na), Immuno-Turbometrie (CysC, CRP), Berechnung (eGFR Cys und eGFR Krea), Chemilumineszenz Immunoassay (Insulin, PCT, STH, TSH, fT3, fT4) sowie Latex-Test mit Photometrie (Lpa) und CHO/PAP-Methode (LDL). Zusätzlich lieferten DXFROST (cTnI), Immulite (NT-proBNP, C-Peptid, ACTH, IGF-BP3),

ISYS (IGF1) und DXI Hormone (LH, FSH, E2, PRL, Testosteron, DHEA-S, SHGB, Cortisol) entsprechende Werte durch Chemilumineszenz Immunoassays. Mittels letzterem Gerät ließ sich außerdem der fAI berechnen. Weiterhin wurde mittels Kryptor eine Fluoreszenz Immunoassay Analyse (Copeptin) durchgeführt sowie ein ELISA (Inhibin B). Einige Proben wurden in auswärtige Labore versandt und mittels Kryometrie (Osmolalität) und Radioimmunoassay (Leptin) analysiert.

Statistische Analyse

Mittelwert und Streuung wurden mithilfe des statistischen Paketes für soziale Studien (SPSS) (Version 24) ausgewertet und mit Microsoft Office Excel und Powerpoint (Version 2010) durch Boxplots/Liniendiagramme grafisch dargestellt.

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurden zunächst Boxplots erstellt und die Daten auf Ausreißer untersucht. Dann wurden alle Werte je Parameter auf die Voraussetzungen für eine ANOVA (Analysis of variance) mit Messwiederholungen geprüft: Mittels Shapiro Wilks-Test wurde auf Normalverteilung untersucht. Lag diese vor, wurde die Sphärizität durch den Mauchly Test getestet. Im Falle des Vorliegens einer Verletzung der Sphärizität, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Bei signifikantem Haupteffekt der Zeit wurde schließlich ein Post-Hoc-Test durchgeführt, um die drei Messzeitpunkte untereinander zu vergleichen. Alle Ergebnisse wurden nach Bonferoni korrigiert. Waren die Daten zu mindestens einem der drei Messzeitpunkte nicht normalverteilt, wurde zur Signifikanztestung ein Friedman-Test, als alternatives non-parametrisches Messverfahren, mit anschließenden Dunn-Bonferroni-Tests zum Vergleich der Messzeitpunkte untereinander angewendet. Da die endokrinologischen Parameter zentral kontrolliert werden, in den meisten Fällen geschlechtsspezifisch sind [162] und weibliche Probanden zyklusbedingter Schwankungen vieler untersuchter Hormone unterliegen, wurden die Frauen aus der Analyse der endokrinologischen Parameter ausgeschlossen, sodass die Stichprobengröße für dieses Teilgebiet entsprechend kleiner ausfällt (n=13 Männer).

Weiterhin wurden bei in der Literatur vorbeschriebenen Auffälligkeiten Korrelationskoeffizienten (r) berechnet. Normal verteilte Daten wurden dabei nach Pearson untersucht und nicht normalverteilte Daten nach der Spearman Rang Formel. Die Ergebnisse beider Tests wurden nach den Richtlinien von Cohen (1988) interpretiert.

Statistische Signifikanz wurde für alle aufgeführten Tests festgelegt bei $p \leq 0,05$.

III. Ergebnisse

Probanden

16 von 22 Probanden ($n=16$, davon $w=3$, $m=13$) vollendeten den 160 km Lauf innerhalb der vom Veranstalter vorgegebenen maximalen Laufzeit von 30 Stunden. Die Probandencharakteristika wie Geschlecht, Alter, BMI, Körperfett, Geschwindigkeit und Gesamtlaufzeit sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Probanden starteten um 6:10 Uhr am Morgen und erreichten das Ziel zwischen 23:44 (13.08.) und 11:35 (14.08.). Die Laufzeit betrug im Mittel 23:10:40 Stunden (\pm SD 03:01:20h), die mittlere Laufgeschwindigkeit betrug 08:35:34 Minuten pro Kilometer (\pm SD 01:07:10 min/km).

Die 16 eingeschlossenen Probanden verfügen über ausgeprägte Marathonlauferfahrung ($M = 80$, \pm SD 94 gelaufene Marathons) und trainieren seit knapp sieben Jahren ($M = 6,63 \pm$ SD 5,23 Jahre) für Ultraläufe. Die Bestleistung im Marathon liegt bei 03:23:02 Stunden (\pm SD 20:31 min). In den letzten drei Monaten vor dem Mauerlauf betrug die gelaufenen Wochenkilometer rund 180 ($M = 177,8 \pm$ SD 87,05km/Woche). Von einem Probanden liegen keine Angaben zu Training und bisherigen Leistungen vor (keine Trainingsfragebogenantworten von ML15).

Tabelle 2: Probandencharakteristika der Finisher des Mauerlaufs 2016

Proband	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI PRE (kg/m ²)	Körperfettanteil PRE (%)	Durchschnitts Laufgeschwindigkeit (min/km)	Gesamtlaufzeit (h)
ML03	M	46	23	11,6	08:02	21:39:34
ML04	M	47	24,5	14,47	06:37	17:49:57
ML05	M	52	21,3	19,3	08:37	23:13:44
ML08	M	44	23	3	08:40	23:21:16
ML09	M	48	22,68	12,71	08:40	23:22:40
ML10	W	46	24,8	10,7	06:49	18:24:32
ML11	M	49	22,6	13,3	08:11	22:06:29
ML12	W	54	21,6	22,9	08:49	23:48:38
ML13	M	55	22,6	16,9	09:52	26:37:35
ML14	M	32	23,88	12,55	09:28	25:31:37
ML15	M	36	24,7	22,8	06:35	17:44:38

ML16	M	35	22,84	12,1	08:24	22:39:35
ML17	M	62	22,27	14,19	10:15	27:39:55
ML18	M	60	23,53	10,45	08:46	23:37:43
ML19	W	50	21	20	08:46	23:37:43
ML22	M	53	28,27	23,87	10:58	29:35:10
M ± SD		46,41 ± 8,61	23,29 ± 1,69	15,05 ± 5,4	08:38 ± 01:12	23:10:40 h ± 03:01:20h

Laborparameter

1. Endokrinologie

Aufgrund oben genannter Gründe wurden nur die 13 männlichen Finisher des 160 km Laufes für die Analyse der endokrinologischen Parameter einbezogen (siehe Tabelle 2).

Insulin, C-Peptid und Leptin zeigten deskriptiv höhere Mittelwerte bei POST als bei PRE, der für C-Peptid blieb dabei auch bei RE unverändert etwas höher als bei PRE. Keiner der Parameter zeigte jedoch signifikante Veränderungen.

Adrenocorticotrophes Hormon (ACTH) und Cortisol stiegen im PRE-POST Vergleich jeweils stark signifikant an ($p=0,001$ bzw. $p<0,001$) in deutlich pathologische Bereiche.

Luteinisierendes Hormon (LH) und Inhibin zeigten keine Veränderung im PRE-POST Vergleich, aber signifikant erhöhte Mittelwerte bei RE im Vergleich zu sowohl POST ($p=0,032$ bzw. $0,033$) als auch PRE ($p=0,018$ bzw. $p=0,002$). Folikel-stimmulierendes Hormon (FSH) stieg nur im POST-RE Vergleich an ($p=0,01$). Dehydroepiandrosteronsulfat im Serum (DEAH-S) lag bei PRE und RE unter dem Normbereich und zeigte bei POST signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu PRE und RE ($p=0,001$ bzw. $p<0,001$). Östrogen und Prolaktin stiegen im PRE-POST Vergleich signifikant an ($p=0,001$ bzw. $p=0,006$). Östrogen kehrte bei RE zu Baselinewerten zurück (POST-RE Vergleich: $p<0,001$), während Prolaktin im POST RE Vergleich zwar ebenfalls signifikant abfiel ($p=0,012$), aber trotzdem bei RE noch erhöht war im Vergleich zu PRE ($p=0,01$). Testosteron und der freie Androgenindex (fAI) fielen im PRE-POST Vergleich signifikant ab ($p<0,001$ bzw. $p=0,003$) mit Mittelwerten bei POST unterhalb des Normbereichs, um zu RE wieder auf Baseline-Niveau anzusteigen (p jeweils $<0,001$). Sexual-hormon-binding Globulin (SHBG) fiel im PRE-POST Vergleich signifikant ab ($p=0,002$) und stieg im POST-RE Vergleich wieder auf Ausgangsniveau an ($p=0,005$).

Insulin-like growth factor Binding Protein (IGF-BP3) und Insulin-like-Growth-Faktor (IGF) fielen signifikant ab im PRE-POST Vergleich ($p=0,002$ bzw. $p=0,001$), der Mittelwert für IGF unterschritt bei POST die untere Normwertgrenze. Der Mittelwert für Somatotropin (STH) lag bei PRE oberhalb der Normwertgrenze, stieg zu POST weiter an, allerdings nicht signifikant, und fiel bei RE auf den niedrigsten Mittelwert ab (POST-RE Vergleich: $p=0,005$), Mittelwert und SD sind nur bei letzterem Messzeitpunkt innerhalb des Normbereichs einzuordnen.

TSH zeigte einen leichten Anstieg im PRE-POST Vergleich und Abfall im POST-RE Vergleich, aber keine signifikante Veränderung. Die Werte für fT4 stiegen im PRE-POST Vergleich signifikant an ($p=0,019$) und fielen bei RE wieder ab ($p<0,001$). FT3 fiel dagegen lediglich im PRE POST Vergleich leicht ab ($p=0,032$).

Die Testosteron-zu-Cortisol-Ratio fiel im PRE-POST Vergleich signifikant ab ($p=0,002$).

Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen, sowie Normwerte der Endokrinologie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Endokrinologische Parameter der männlichen Probanden vor und nach dem Ultralauf, n=16, Angaben als M ± SD, siehe auch Abkürzungsverzeichnis Angaben als M ± SD

	PRE	POST	RE	Normbereich
Insulin (µIU/ml)	4,22 ± 2,52	6,92 ± 3,81	6,23 ± 3,79	1,9-23,0 (nüchtern)
C-Peptid (ng/ml)	1,50 ± 0,62	2,1 ± 1,03	2,18 ± 0,90	0,9-7,1 (nüchtern)
Leptin (ng/ml)	1,18 ± 0,77	2,96 ± 2,01	1,70 ± 1,64	je nach BMI: 3,5-5,5
ACTH (ng/l)	13,58 ± 6,81	85,61 ± 123,34** ¹	15,94 ± 4,81* ²	8:00-9:00: 5-60, Nachts <10
LH (U/l)	3,35 ± 1,89	3,15 ± 1,88	5,03 ± 2,43* ^{2,3}	4,0 - 10,0
FSH (U/l)	6,71 ± 3,96	5,83 ± 3,51	7,19 ± 3,48* ²	1,27 - 19,3
Östrogen (pg/ml)	22,54 ± 4,75	48,85 ± 15,43** ¹	22,31 ± 5,39*** ²	0,0 – 50
Prolaktin (ng/ml)	5,28 ± 2,17	12,16 ± 6,36** ¹	6,82 ± 1,80* ^{2,3}	5 – 14
Testosteron (ng/ml)	3,49 ± 1,16	1,08 ± 0,44*** ¹	3,98 ± 1,07*** ²	2,7 - 10,7
Inhibin B (ng/l)	135,33 ± 59,59	115,20 ± 44,42	156,63 ± 62,97** ^{2,3}	25 – 325
DHEA-S (µg/dl)	177,88 ± 104,94	348,35 ± 227,00** ¹	165,57 ± 76,62*** ²	200 – 600
SHBG (mmol/l)	43,65 ± 14,27	37,68 ± 14,07** ¹	41,95 ± 15,24*** ²	13,2 - 89,5
fAI (Testosteron/SHGB)	29,30 ± 10,76	10,72 ± 4,33** ¹	36,28 ± 14,60*** ²	15 – 95
Cortisol (ng/ml)	96,18 ± 26,96	320,31 ± 120,88*** ¹	110,48 ± 25,42*** ²	morgens: 50-250, nachmittags: 20-120, nachts 0-50
IGF-BP3 (mg/l)	3,70 ± 0,87	2,79 ± 0,70** ¹	4,12 ± 0,63*** ²	3,52 - 7,58
IGF1 (mg/l)	134,02 ± 27,07	110,45 ± 24,79* ¹	134,52 ± 23,16* ²	66,9 - 205,1
STH (µg/l)	1,70 ± 1,60	3,04 ± 3,73	0,28 ± 0,44*** ²	0,003 - 0,971
TSH (mIE/l)	1,24 ± 0,59	1,77 ± 0,88	1,41 ± 0,61	0,2 - 2,5
fT3 (pmol/l)	5,34 ± 0,64	5,16 ± 1,50* ¹	5,05 ± 0,34	3,3 - 6,0
fT4 (pmol/l)	11,48 ± 1,29	13,34 ± 2,13* ¹	11,57 ± 1,50*** ²	7,0 - 21,1
Testosteron:Cortisol-Ratio	0,04 ± 0,00	0,00 ± 0,00** ¹	0,04 ± 0,01*** ²	Abfall >30% = Katabolismus (s. Text) [163]

Signifikante Veränderungen mit * = p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001 von

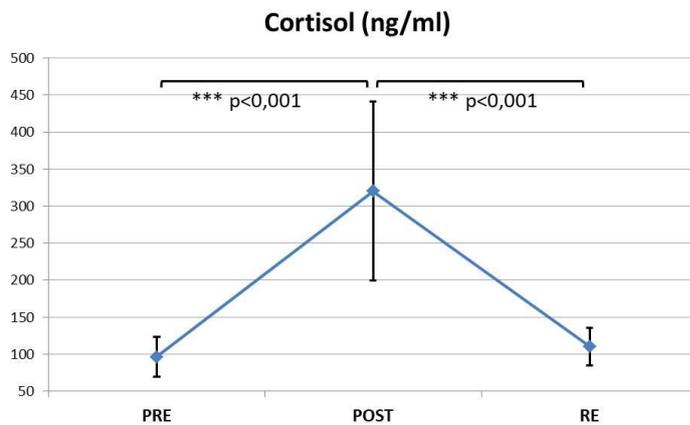
¹ = PRE zu POST

² = POST zu RE

³ = PRE zu RE

Abbildungen ausgewählter Parameter

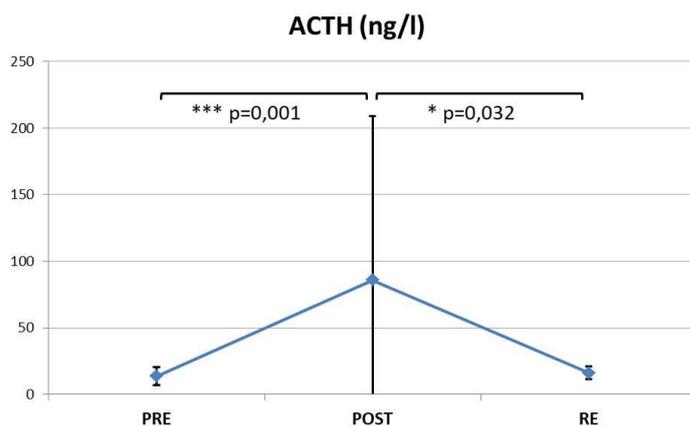
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	109,8	223,2	159,1
ML04	64,2	600,1	110,3
ML05	82,2	296,3	136
ML08	148,7	254,9	127,7
ML09	134,4	427,1	102,7
ML11	91,1	435,3	86,6
ML13	89,9	343	83,2
ML14	92,1	181,7	122,1
ML15	78,2	360,1	122,6
ML16	95,7	279,6	83,6
ML17	128,5	362,3	104,3
ML18	63,8	248,4	69,3
ML22	71,7	152,1	128,7

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	11	19,8	20,2
ML04	6,84	194	15
ML05	9,68	9,84	20,3
ML08	18,5	451	24,4
ML09	17,3	36,7	9,62
ML11	17,8	121	13,6
ML13	5,93	15,3	15
ML14	5,1	9,15	6,62
ML15	7,4	15,4	14,2
ML16	25,1	51,3	12,8
ML17	19,5	119	18,4
ML18	22,6	50,9	17,5
ML22	9,86	19,6	19,6

Abbildung 8 Cortisol und ACTH Werte: Sowohl die Cortisol- als auch die ACTH Werte der Finisher des 160km Laufes stiegen zum Ende des Laufes signifikant an, und fielen nach rund einer Woche der Regeneration wieder auf das Ausgangsniveau ab

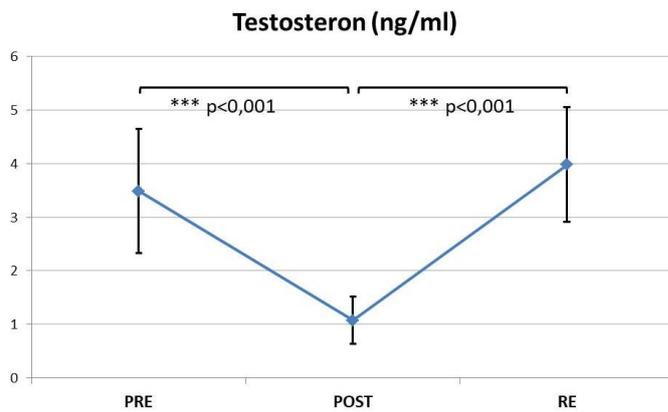
a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probandinnen wurden ausgeschlossen

1 Wert oberhalb des Nachweisbereichs des Labors, angegeben ist der maximal messbare Wert

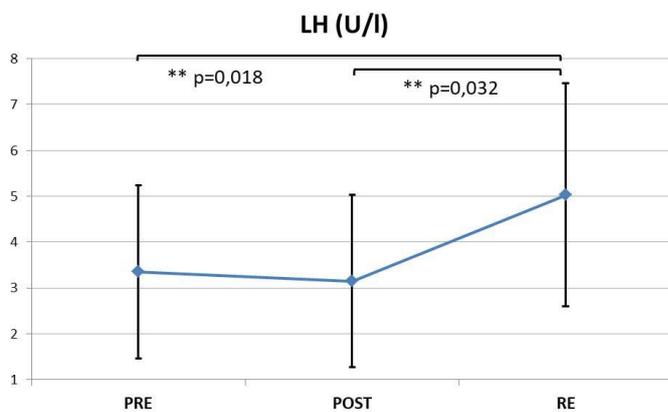
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	6,02	1,53	6,37
ML04	2,72	0,9	2,49
ML05	3,13	0,46	2,59
ML08	3,85	2,02	4,87
ML09	3,25	0,59	3,31
ML11	3,59	1,31	3,71
ML13	3,54	0,56	5,07
ML14	2,67	0,95	4,09
ML15	5,31	1,12	4,77
ML16	3,29	1,37	3,61
ML17	3,95	1,34	3,89
ML18	2,08	0,92	3,32
ML22	1,92	0,94	3,66

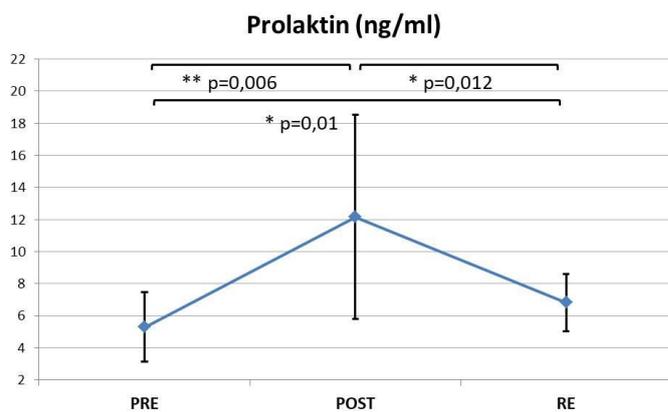
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	3,83	2,29	5,61
ML04	2,66	3,23	4,99
ML05	1,98	1,04	3,89
ML08	2,92	5,47	4,36
ML09	2,18	1,65	3,46
ML11	2,64	3,22	5,37
ML13	5,38	7,62	3,59
ML14	2,1	3,16	4,77
ML15	8,18	4,57	12,7
ML16	5,2	2,3	4,26
ML17	2,41	3,69	5,35
ML18	1,19	1,43	3,43
ML22	2,91	1,27	3,63

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	2,7	4,9	5,2
ML04	2,3	18,9	6,8
ML05	3,5	5,5	5,3
ML08	6,4	15,4	8,8
ML09	7,3	11,9	7,7
ML11	4,1	27	7,7
ML13	9,5	18	10,8
ML14	6,1	9	7,1
ML15	5	9,2	7,2
ML16	4,3	6,5	5,2
ML17	6,1	12,1	5,6
ML18	3,4	7	4
ML22	8	12,7	7,2

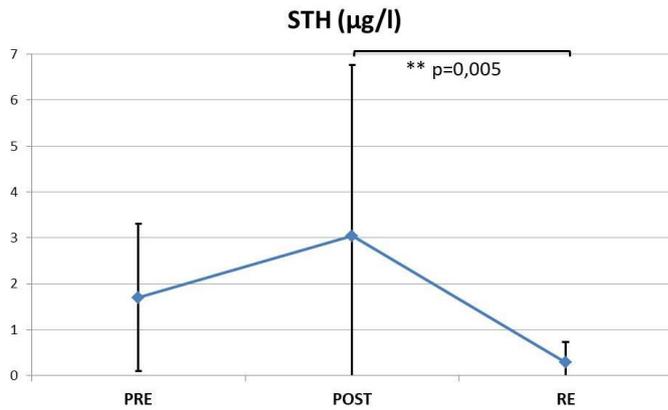
Abbildung 9 Testosteron, LH und Prolaktin Werte: Testosteron fiel unmittelbar nach dem Ultralauf signifikant ab, LH stieg erst in der Regeneration an, während Prolaktin wie Testosteron deutlich anstieg nach dem Lauf, aber auch zum Zeitpunkt der Regeneration noch leicht über den Baselinewerten blieben

a) Boxplots mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probandinnen wurden ausgeschlossen

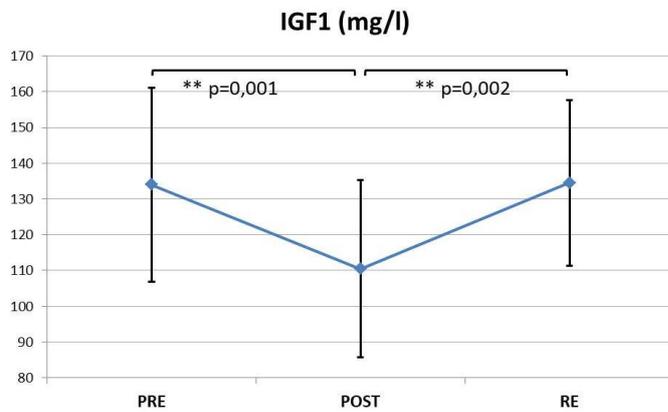
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	2,17	2,366	0,112
ML04	3,983	0,711	0,146
ML05	0,615	0,857	0,034
ML08	4,399	6,369	0,513
ML09	3,397	0,791	0,104
ML11	0,112	2,009	0,145
ML13	2,271	1,645	0,05
ML14	0,115	0,594	0,119
ML15	0,179	3,414	0,402
ML16	0,069	13,89	0,151
ML17	1,574	5,069	0,129
ML18	2,939	0,625	1,671
ML22	0,238	1,149	0,086

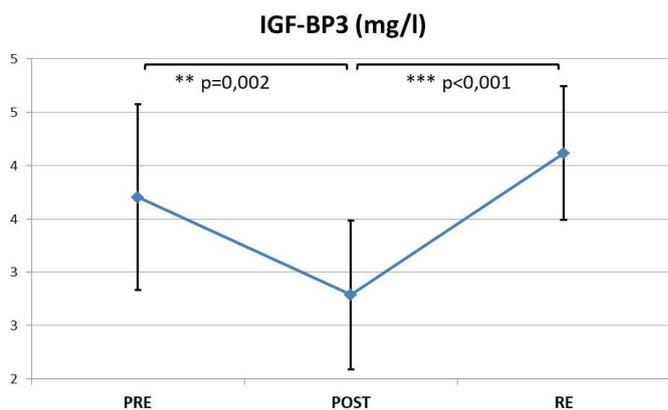
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	122,5	94,3	140,6
ML04	99,3	75,4	115,5
ML05	170,4	101,2	142,6
ML08	114,1	113,5	156,3
ML09	140,6	111,6	153
ML11	94,2	110,2	97,3
ML13	108,8	104,2	137,1
ML14	110,6	66,9	96,9
ML15	146,6	137,6	158,8
ML16	149,3	156,9	107,3
ML17	171,8	128,9	156,4
ML18	161,8	101,5	129,7
ML22	152,2	133,6	157,2

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	3,88	2,12	3,81
ML04	3,63	2,65	4,23
ML05	4,99	2,92	4,89
ML08	2,54	2,02	4,05
ML09	3,63	2,61	4,02
ML11	2,6	2,83	3,4
ML13	4,18	3,71	4,76
ML14	3,58	1,75	3,34
ML15	4,03	2,86	4,17
ML16	4,6	4,27	3,74
ML17	4,43	3,38	5,12
ML18	1,97	2,25	3,19
ML22	4,08	2,86	4,8

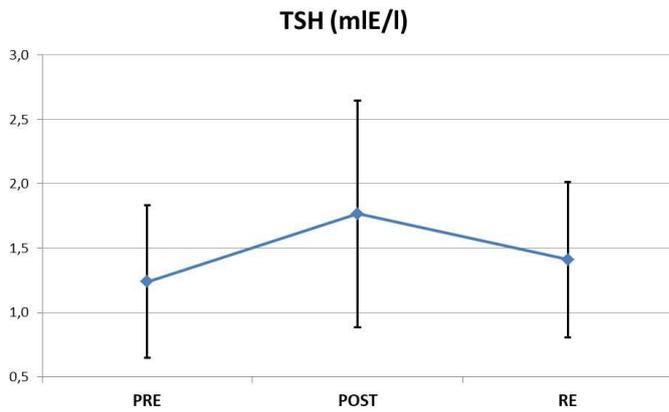
Abbildung 10 STH, IGF1 und IGF-BP3 Werte: STH zeigte entgegen unserer Hypothese, dass sportliche Aktivität die Ausschüttung triggert, unmittelbar nach dem Lauf keine Veränderungen, fiel bei RE aber auf Werte unterhalb der Baseline ab, was ggf. das Resultat veränderter Gewebssensitivitäten und Feedbackmechanismen sein könnte. Wohl aufgrund der katabolen Stoffwechsellage zeigten IGF sowie auch das Bindungsprotein verminderte Werte nach dem Lauf.

a) Boxplots mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probandinnen wurden ausgeschlossen

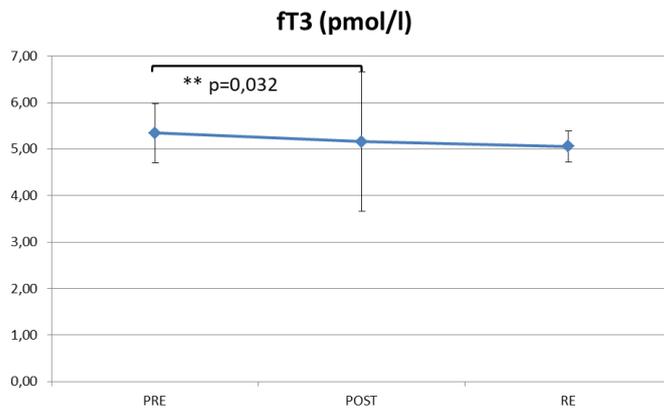
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	1,74	2,584	2,999
ML04	0,656	0,958	1,343
ML05	2,082	2,011	1,615
ML08	1,524	2,896	1,314
ML09	1,352	1,209	0,881
ML11	0,794	2,63	1,022
ML13	1,573	3,248	1,158
ML14	1,749	1,757	1,366
ML15	2,005	0,708	1,987
ML16	0,413	2,099	1,274
ML17	1,008	1,217	1,142
ML18	0,373	0,658	0,514
ML22	0,833	0,971	1,721

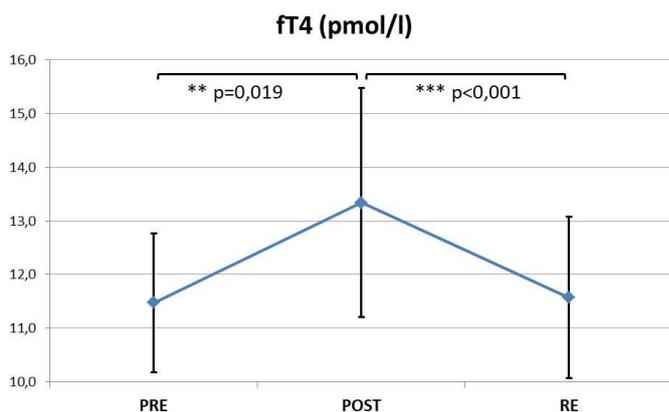
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	5,54	5,44	5,23
ML04	5,27	4,87	5,21
ML05	5,11	3,88	4,83
ML08	4,01	4,78	4,77
ML09	5,89	5,13	5,63
ML11	6,84	9,83	4,38
ML13	5,37	4,99	5,39
ML14	5,1	4,49	4,86
ML15	4,92	4,86	5,23
ML16	5,78	5,8	5,35
ML17	5,22	4,49	5,12
ML18	5,2	4,34	4,71
ML22	5,2	4,13	4,99

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	10,8	12	10,1
ML04	11,3	12,2	10,9
ML05	11,1	14	10,7
ML08	10	11,3	9,9
ML09	10,2	13,3	10,9
ML11	12,7	18,2	15,4
ML13	12,7	16,2	12,1
ML14	9,7	14,5	13
ML15	13,7	12,6	11,8
ML16	10,7	10,7	11,5
ML17	11,1	13,3	12
ML18	13,4	14,1	12,2
ML22	11,8	11	9,9

Abbildung 11 TSH, fT3 und fT4 Werte: TSH zeigte keine signifikanten Veränderungen im Rahmen des 160 km Laufes, fT4 stieg nach dem Lauf an, fT3 dagegen fiel zum selben Zeitpunkt leicht ab.

a) Boxplots mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probandinnen wurden ausgeschlossen

2. Blutbild

Während die Erythrozytenparameter zu keinem Messzeitpunkt signifikante Veränderungen zeigten, stiegen die Leukozyten der Baslinerhebung rund eine Woche vor dem Lauf (PRE) im Vergleich zu denen unmittelbar nach dem Zieleinlauf (POST) stark an ($p=0,002$). Bei Betrachtung des Differentialblutbildes fällt auf, dass dies fast ausschließlich durch den Anstieg der Neutrophilen (Neutrophile abs: $p=0,01$, Neutrophilenanteil der Gesamtleukozyten: $p=0,004$) bedingt ist, was auf Kosten einer anteilmäßig erniedrigten Lymphozytenzahl bei POST geht (PRE POST Vergleich: $p=0,003$). Sowohl die Leukozyten als auch die Neutrophilenparameter überschritten dabei bei POST die obere Normwertgrenze. Die absoluten Monozyten- und Basophilenzahlen stiegen im PRE POST Vergleich an ($p<0,001$ bzw. $p=0,006$) während die absoluten Eosinophilenzahlen (Eosinophile abs.) und anteilmäßig der Gesamtleukozyten beim PRE POST Vergleich abnahmen ($p=0,04$ bzw. $p=0,01$). Die Mittelwerte der Monozyten und teilweise auch die der Basophilen überschritten dabei ebenfalls die Normwertgrenze. Die Gesamtleukozyten sowie alle Parameter des Differentialblutbildes kehrten zum Zeitpunkt der Regeneration (RE) zu Baselinewerten zurück.

Im Blutbild zeigten sich außerdem bei RE signifikante erhöhte Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den beiden früheren Messzeitpunkten (POST-RE Vergleich: $p=0,014$; PRE-RE Vergleich $p=0,02$). Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen sowie Normwerte des Blutbildes sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Blutbildparameter vor und nach dem Ultralauf
n=16, Angaben als $M \pm SD$, siehe auch Abkürzungsverzeichnis
a) kleines Blutbild, b) Differentialblutbild

a)

	PRE	POST	RE	Normbereich F/M
HB (g/dl)	13,48 \pm 1,32	13,63 \pm 1,73	13,44 \pm 1,66	11,5 - 16,0 / 13,5 - 17,8
EZ (EZ ($\times 10^{12}/l$))	4,49 \pm 0,42	4,51 \pm 0,49	4,47 \pm 0,50	4,10 - 5,40 / 4,40 - 5,90
Hk (l/l)	0,39 \pm 0,03	0,39 \pm 0,05	0,39 \pm 0,05	0,36 - 0,48 / 0,40 - 0,53
HBE (pg)	30,04 \pm 1,93	30,21 \pm 1,97	30,09 \pm 1,95	28,0 - 33,0 / 28,0 - 33,0
MCV (fl)	87,09 \pm 4,98	87,24 \pm 5,17	87,54 \pm 5,06	80,0 - 96,0 / 80,0 - 96,0
MCHC (g/dl)	34,49 \pm 0,90	34,61 \pm 0,63	34,34 \pm 0,77	33,0 - 36,0 / 33,0 - 36,0
Leukozyten (k/μl)	5,71 \pm 1,82	11,23 \pm 3,59***1	5,80 \pm 1,56***2	4,0 - 11,2 /

				3,9 - 10,9
Thrombozyten (k/μl)	226,29 ± 42,88	217,64 ± 38,42	254,64 ± 55,4 ^{*2,3}	135 – 350 / 140 – 330

Signifikante Veränderungen mit * = p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001 von

¹ = PRE zu POST

² = POST zu RE

³ = PRE zu RE

b)

	PRE	POST	RE	Normbereich F/M
Neutrophile (% Gesamtleukozyten)	62,03 ± 8,81	76,69 ± 11,19 ^{*1}	59,59 ± 9,90 ^{***2}	40,0 - 75,0
Lymphozyten (% Gesamtleukozyten)	27,47 ± 8,35	12,97 ± 7,00 ^{**1}	28,39 ± 9,89 ^{***2}	17,0 - 47,0
Monozyten (% Gesamtleukozyten)	7,55 ± 1,53	9,25 ± 4,90	8,43 ± 1,93	0,0 - 12,0
Eosinophile (% Gesamtleukozyten)	2,23 ± 2,19	0,28 ± 0,38 ^{**1}	2,90 ± 2,88 ^{***2}	0,0 - 7,0
Basophile (% Gesamtleukozyten)	0,74 ± 0,30	0,83 ± 0,39	0,69 ± 0,39	0,0 - 1,5
Neutrophile absolut (k/μl)	3,63 ± 1,52	8,65 ± 3,33 ^{**1}	3,52 ± 1,26 ^{***2}	2,2 - 7,5 / 2,0 - 6,7
Lymphozyten absolut (k/μl)	1,51 ± 0,48	1,33 ± 0,52	1,59 ± 0,54	1,1 - 3,5 / 1,2 - 3,0
Monozyten absolut (k/μl)	0,43 ± 0,13	0,96 ± 0,41 ^{***1}	0,48 ± 0,13 ^{***2}	0,0 - 0,81 / 0,0 - 0,86
Eosinophile absolut (k/μl)	0,13 ± 0,16	0,03 ± 0,04 ^{**1}	0,18 ± 0,27 ^{***2}	0,0 - 0,40
Basophile absolut (k/μl)	0,04 ± 0,02	0,09 ± 0,05 ^{**1}	0,04 ± 0,02 ^{**2}	0,0 - 0,1

Signifikante Veränderungen mit * = p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001 von

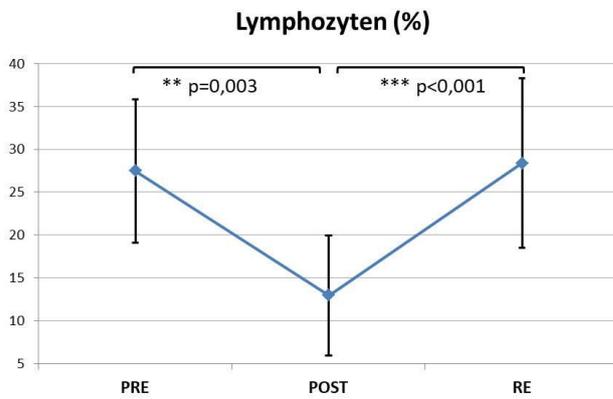
¹ = PRE zu POST

² = POST zu RE

³ = PRE zu RE

Abbildungen ausgewählter Parameter

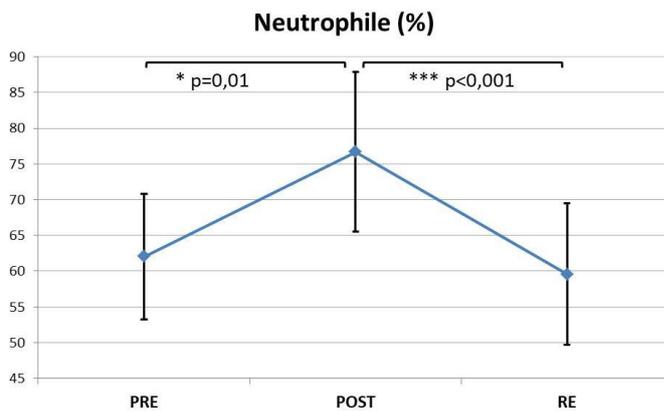
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	28,3	13,2	23,2
ML04	17,3	20	24,7
ML05	15,9	5,2	19,8
ML08	22,5	6	19,4
ML09	27,3	7,7	23,7
ML10	41,4	12,8	50
ML11	26,1	12,4	26,4
ML12	17,6	10,9	21
ML13	37,2	14,3	39,1
ML14	16,4	7,7	17,6
ML15	25,2	15,1	25,4
ML16	36,8	33,3	45
ML17	31,3	8	23,5
ML18	34,6	17,2	37,6
ML19	29,8	n.a.	30,2
ML22	34,1	10,7	29,4

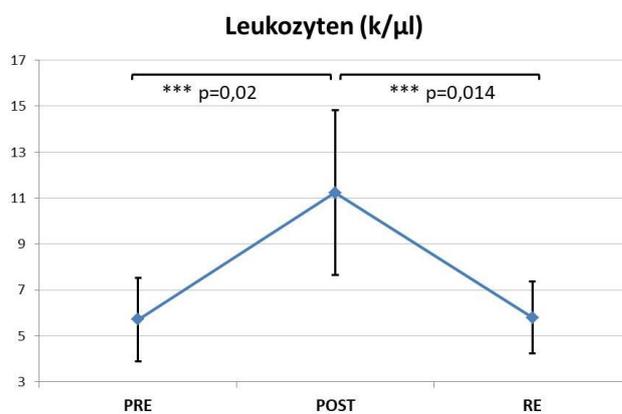
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	65	80,5	69,7
ML04	75,1	66,9	65,5
ML05	75,1	88	69,1
ML08	65,5	87,4	67,2
ML09	64	83,4	65,3
ML10	52,1	79,2	40,4
ML11	59,7	70	59,1
ML12	75,6	80,5	69,3
ML13	51,4	76,3	50,2
ML14	67,3	85,5	64,6
ML15	64,3	64,8	60,3
ML16	51,4	46,1	41,6
ML17	56,1	84,5	64,7
ML18	51,9	72,9	48,3
ML19	56,6	n.a.	53,1
ML22	56	84,3	58,5

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	4,50	14,3	7,5
ML04	10	7,3	7,6
ML05	4,9	13,1	5,2
ML08	3,5	11,8	4,4
ML09	5,7	14,4	5
ML10	5,9	8,3	5,4
ML11	3,4	7,3	4,2
ML12	6,8	15,2	5,6
ML13	5,1	15,1	5,1
ML14	8	14,5	9,2
ML15	7,7	10,8	6,7
ML16	6	6,8	5,5
ML17	5,8	14,6	7,2
ML18	4,20	4,6	3,2
ML19	5,30	n.a.	4,9
ML22	4,20	10,3	5,2

Abbildung 12 Lymphozyten, Neutrophile und Leukozyten Werte: Die Leukozytenzahlen stiegen unmittelbar nach dem Lauf auf fast das Doppelte des Ausgangswertes. Der abfallende Anteil der Lymphozyten an den Gesamtleukozyten wird vermutlich hauptsächlich durch eine verdrängende Neutrophilie verursacht.

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$
b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

3. Klinische Chemie

Der Mittelwert der Alpha Amylase fiel im PRE-POST Vergleich innerhalb des Normbereichs um rund 25% ab ($p=0,014$).

Kreatinkinase Typ MB (CK-MB) und kardiales Troponin I (cTnI) stiegen im PRE-POST Vergleich stark signifikant an ($p=0,001$ bzw. $p=0,004$) und fielen im POST-RE Vergleich wieder ab ($p < 0,001$ bzw. $p=0,004$). Die CK stieg im PRE-POST Vergleich ebenfalls an ($p < 0,001$). Der Mittelwert von CK lag bei PRE und RE bereits mehr als 100% oberhalb des Normbereichs und stieg im PRE RE Vergleich nochmals um fast das 20-fache an ($p < 0,001$). Der Mittelwert des cTnI lag zum Messzeitpunkt POST ebenfalls knapp oberhalb der Normwertgrenze. Auch Laktatdehydrogenase (LDH) und NT-proBNP stiegen im PRE POST Vergleich auf das Vielfache ihres Baselinewertes an auf Werte deutlich oberhalb des Normbereichs (p jeweils $< 0,001$).

Bilirubin und die Transaminasen stiegen im PRE POST Vergleich signifikant auf deutlich pathologische Werte an. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Bilirubin fielen dabei im POST RE Vergleich wieder auf Baselineniveau. Der Mittelwert von ALT fiel zwar im POST RE Vergleich ab, allerdings nicht signifikant, zeigte aber auch bei RE noch signifikant erhöhte Werte im Vergleich zur Baseline (PRE-RE Vergleich $p=0,024$).

HDL-Cholesterin (HDL) stieg im PRE POST Vergleich leicht signifikant an ($p=0,024$). LDL zeigte bei POST ($90,75 \pm 23,10$ mg/dl) ebenfalls höhere Werte als bei PRE ($66,25 \pm 39,32$ mg/dl) und RE ($47,63 \pm 36,00$ mg/dl), die Veränderung erreichte jedoch kein Signifikanzniveau. Cholesterin und Triglyceride (TAG) zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Kreatinin (Krea) stieg im PRE-POST Vergleich stark an ($p=0,002$) und lag bei 10/16 Athleten oberhalb des Normbereichs. Die mithilfe des Krea-Wertes nach CKD-EPI geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR (Krea)) fiel im PRE POST Vergleich signifikant ab ($p=0,01$), der Mittelwert lag zu diesem Zeitpunkt unterhalb der unteren Normgrenze. Die nach eGRF nach Cys C (GFR (Cys C)) fiel im PRE POST Vergleich leicht aber nicht signifikant ab, während Cystatin C (Cys C) selbst nicht signifikant anstieg. Harnstoff und Harnsäure stiegen im PRE-POST Vergleich hoch signifikant an ($p < 0,001$ bzw. $p=0,008$), Harnstoff erreichte bei POST das Doppelte der Baseline-Werte. Die Mittelwerte beider Parameter lagen bei POST im pathologischen Bereich. Ebenso stieg

die Osmolalität im PRE POST Vergleich stark an ($p=0,001$), bei 6 von 16 Läufern lag sie bei POST über der oberen Normwertgrenze.

Der Mittelwert für Natrium und Chloride fiel im PRE-POST Vergleich leicht ab, zeigte aber für die beiden Parameter keine signifikanten Veränderungen an den verschiedenen Messzeitpunkten. Allerdings wiesen zwei von 16 Läufern bei POST eine leichte Hyponatriämie (130 bzw. 133 mmol/l) auf. Magnesium zeigte beim PRE POST Vergleich einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg, Kalium blieb ebenfalls im Normbereich, fiel aber ab von PRE auf POST ($p=0,04$) und blieb auch bei RE signifikant niedriger als bei PRE ($p=0,002$). Drei von 16 Athleten zeigten dabei bei Baseline eine leichte Hyperkaliämie (5,62; 5,22 und 5,15 mmol/l). Alle Elektrolyte, mit Ausnahme des erläuterten Kaliums, zeigten bei RE wieder Werte auf Ausgangsniveau.

Für Albumin konnten keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Copeptin dagegen stieg bei POST auf das 20-fache des gemessenen Wertes bei PRE ($p<0,001$), der Mittelwert lag dabei deutlich oberhalb der Normwertgrenze.

Lipoprotein (a) (Lpa) veränderte sich nicht signifikant, obwohl der Mittelwert im PRE-POST Vergleich leicht abfiel und bei RE den höchsten Mittelwert der drei Messzeitpunkte zeigte, welcher knapp über dem Normbereich liegt.

C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) stiegen im PRE-POST Vergleich stark in pathologische Bereiche an ($p<0,001$ bzw. $p=0,001$) und fiel im POST-RE Vergleich wieder auf Baseline-Werte ab.

Die CK-MB:CK-Ratio fiel im PRE-POST Vergleich signifikant ab ($p<0,001$).

Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen, sowie Normwerte der klinischen Chemie sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Parameter der klinischen Chemie vor und nach dem Ultralauf
n=16, Angaben als $M \pm SD$, siehe auch Abkürzungsverzeichnis

	PRE	POST	RE	Normbereich F/M
Alpha-Amylase (U/l)	69,1 ± 15,67	51,52 ± 16,45* ¹	79,45 ± 16,25*** ²	22 – 80
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,81 ± 0,95	1,35 ± 0,74** ¹	0,53 ± 0,18*** ²	0 - 1,19
Cholesterin (mg/dl)	195,13 ± 26,48	184,25 ± 28,49	197,00 ± 30,02	0 – 199
CK (IU/l)	311,16 ± 449,96	5970,12 ± 3815,76*** ¹	459,48 ± 840,23** ²	0 – 144 / 0 – 170

CK-MB (IU/l)	18,13 ± 8,60	173,25 ± 143,58 ^{**1}	16,24 ± 7,44 ^{***2}	0,0 - 23,9
Chloride (mmol/l)	102,81 ± 1,80	100,56 ± 4,73	103,00 ± 1,67	101 – 109
Cystatin C (mg/dl)	0,69 ± 0,06	0,81 ± 0,26	0,67 ± 0,09	0,53 - 1,01
eGFR (Cys C) (ml/min)	117,07 ± 9,34	105,57 ± 26,73	119,43 ± 10,97	> 60
eGFR (Krea) (ml/min/1,73m²)	98,32 ± 12,72	75,09 ± 23,33 ^{*1}	103,14 ± 11,78 ^{***2}	> 90,0
AST (U/l)	34,39 ± 15,63	298,81 ± 263,39 ^{***1}	37,56 ± 22,42 ^{**2}	0 - 34,9 / 0 - 49,9
ALT (U/l)	28,06 ± 9,77	68,63 ± 42,41 ^{**1}	39,40 ± 11,56 ^{*3}	0 - 34,9 / 0 - 49,9
HDL-Cholesterin (mg/dl)	73,40 ± 17,26	80,45 ± 18,20 ^{*1}	73,49 ± 14,59	>60 kein Risiko
Harnsäure (mg/dl)	4,80 ± 0,88	6,11 ± 1,38 ^{**1}	4,89 ± 1,09 ^{*2}	0,0 - 6,0 / 0,0 - 7,0
Harnstoff (mg/dl)	32,63 ± 7,69	66,19 ± 24,82 ^{***1}	29,69 ± 5,04 ^{***2}	21 – 43 / 19 – 44
K (mmol/l)	4,65 ± 0,49	4,18 ± 0,42 ^{*1}	4,11 ± 0,27 ^{***3}	3,50 - 5,10
Krea (mg/dl)	0,86 ± 0,13	1,17 ± 0,36 ^{**1}	0,81 ± 0,11 ^{**2}	0,55 - 1,02 / 0,72 - 1,18
LDH (U/l)	216 ± 46,71	511,94 ± 217,50 ^{***1}	259,94 ± 65,83 ^{*2}	0 – 378
LDL-Cholesterin (mg/dl)	66,25 ± 39,32	90,75 ± 23,10	47,63 ± 36,00	<100 optimal, >190 sehr hoch
Mg (mmol/l)	0,83 ± 0,03	0,91 ± 0,14	0,83 ± 0,04	0,77 - 1,03 / 0,73 - 1,06
Na (mmol/l)	138,86 ± 1,50	137,75 ± 3,92	139,25 ± 1,69	135 – 145
Osmolalität i. S. (mOsmol/kg)	289,38 ± 3,69	298,13 ± 9,08 ^{**1}	290,94 ± 2,41 ^{*2}	280-300
PCT (µg/l)	0,09 ± 0,07	0,64 ± 0,63 ^{**1}	0,15 ± 0,28 ^{***2}	0,0 - 0,5
TAG (mg/dl)	119,94 ± 45,88	109,94 ± 20,36	132,88 ± 53,55	0 – 150
cTnl (ng/dl)	0,01 ± 0,00	0,04 ± 0,02 ^{**1}	0,01 ± 0,00 ^{**2}	0 - 0,039
CRP (mg/l)	2,87 ± 3,58	34,79 ± 42,66 ^{***1}	4,53 ± 7,35 ^{***2}	0,0 - 5,0
NT-proBNP (pg/ml)	46,49 ± 28,58	738,31 ± 481,00 ^{***1}	56,68 ± 33,98 ^{***2}	0,0 – 248 / 0,0 – 120
Lipoprotein a (mg/dl)	24,5 ± 26,64	21,28 ± 21,28	30,71 ± 26,85	0 – 30
Albumin (g/dl)	4,43 ± 0,29	4,46 ± 0,40	4,39 ± 0,33	3,50 - 5,20
Copeptin (pmol/l)	5,01 ± 1,53	98,79 ± 89,37 ^{***1}	5,55 ± 2,16 ^{***2}	0 - 9,99
CK-MB:CK-Ratio	9,77 ± 4,71	2,84 ± 0,93 ^{***1}	7,46 ± 4,34 ^{**2}	Abfall um < 2,5 = myokardialer Schaden [153]

Signifikante Veränderungen mit * = p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001 von

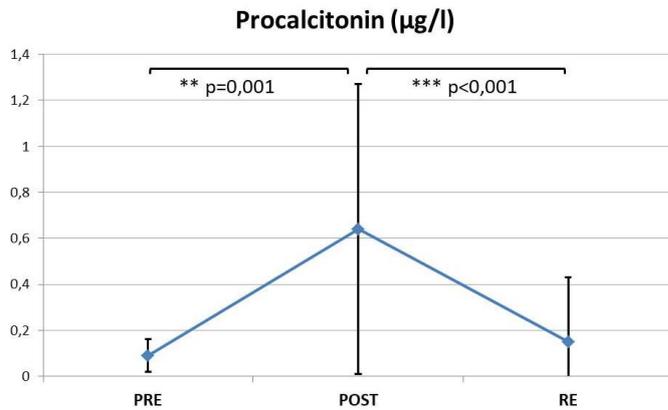
1 = PRE zu POST

2 = POST zu RE

3 = PRE zu RE

Abbildungen ausgewählter Parameter

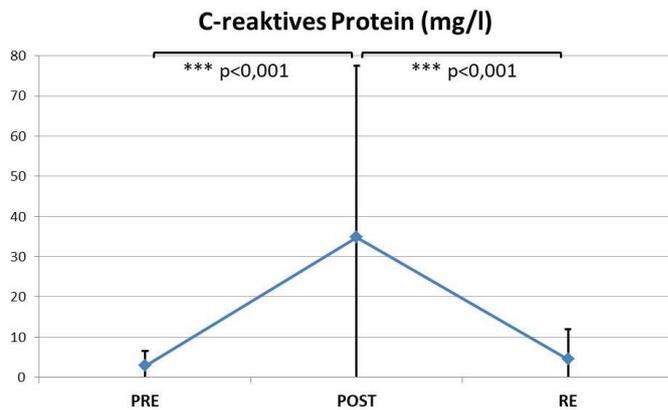
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	0,2	0,23	0,03
ML04	0,05	0,26	0,03
ML05	0,1	0,97	0,03
ML08	0,06	0,74	0,04
ML09	0,04	2,45	0,08
ML10	0,19	0,29	0,02
ML11	0,15	0,91	0,98
ML12	0,04	0,26	0,04
ML13	0,25	0,74	0,03
ML14	0,1	1,6	0,16
ML15	0,06	0,31	0,05
ML16	0,02	0,66	0,73
ML17	0,07	0,33	0,03
ML18	0,06	0,21	0,1
ML19	0,04	0,05	0,04
ML22	0,03	0,15	0,03

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	4	10,8	1,4
ML04	1,2	8,8	0,5
ML05	1	52,4	0,7
ML08	1,2	26,9	2,8
ML09	0,2	27,5	0,7
ML10	8	13	1,6
ML11	1,6	32,2	15,6
ML12	4	10,3	1,7
ML13	13	29,8	1,9
ML14	6,9	178,6	26,5
ML15	0,9	9,7	0,8
ML16	0,8	60,1	12,4
ML17	1,3	28,6	1,4
ML18	1,1	8,1	4
ML19	0,2	0,2	0,2
ML22	0,5	59,6	0,3

Abbildung 13 Procalcitonin und CRP Werte: Sowohl PCT als auch CRP stiegen nach dem Lauf an, zeigten in der Regeneration aber weitestgehend wieder Werte auf Ausgangsniveau.

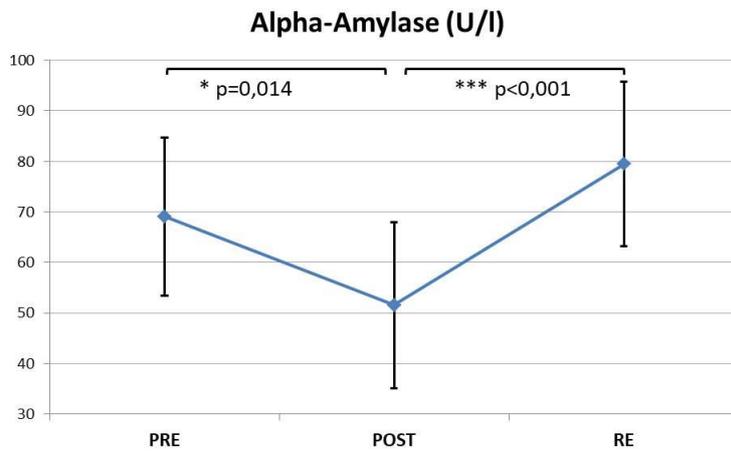
a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

, Wert unterhalb des Nachweisbereichs des Labors, angegeben ist der minimal messbare Wert

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	62,9	52	64,6
ML04	63,3	99,6	87,9
ML05	75,6	51,4	89,1
ML08	84,5	55,5	109
ML09	66,1	53,2	77,5
ML10	67,8	41,7	77,1
ML11	71,2	50,5	69,7
ML12	69,2	53,9	96,5
ML13	68	67,7	92,1
ML14	58,9	29,1	63,2
ML15	114	60,6	99,6
ML16	50,9	48,5	59,7
ML17	66,4	39,4	69,3
ML18	82	53	75,8
ML19	44,2	31,6	50,1
ML22	60,6	36,6	90

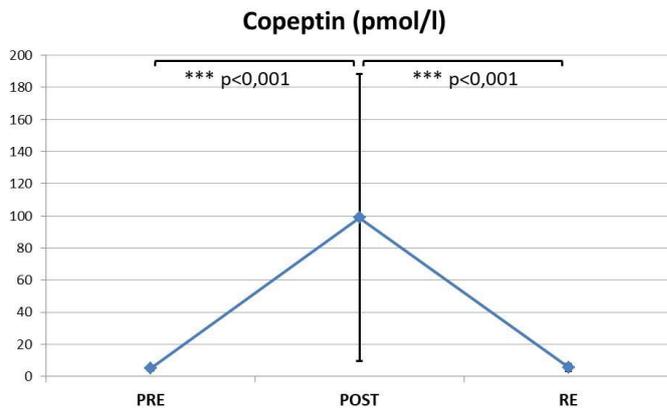
Abbildung 14 Alpha Amylase Werte: Unmittelbar nach dem Lauf zeigten die Mauerläufer eine abgefallene Alpha Amylase Konzentration im Blut, in Abgrenzung zu kürzeren Distanzen scheint es bei außerordentlichen langen Belastungszeiten also zu einer verminderten Sympatikus Aktivität zu kommen.

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

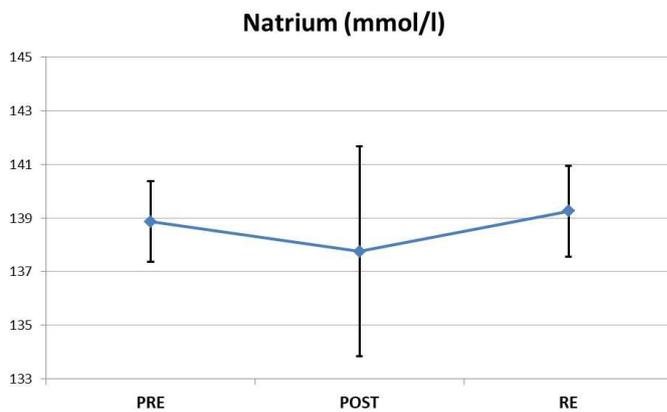
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	4,71	12,4	5,69
ML04	7,53	359,5	9,23
ML05	4,41	97,1	5,61
ML08	6,42	107,6	3,42
ML09	4,36	91,6	5,5
ML10	3,22	31,2	1,99
ML11	6,36	185,6	9,68
ML12	4,3	201,8	6,47
ML13	5,32	113,6	4,78
ML14	2,47	3,74	2,71
ML15	4,82	72,9	5,83
ML16	3,36	44,4	8,36
ML17	4,39	86,3	3,94
ML18	7,91	70	6,06
ML19	4,28	91,3	4,24
ML22	6,24	11,6	5,29

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	139	139	140
ML04	141	146	143
ML05	141	138	137
ML08	141	138	141
ML09	139	137	140
ML10	138	142	138
ML11	136	136	139
ML12	140	137	140
ML13	138	135	139
ML14	138	130	140
ML15	137	144	137
ML16	137	135	140
ML17	139	137	139
ML18	140	138	139
ML19	139	139	140
ML22	139	133	136

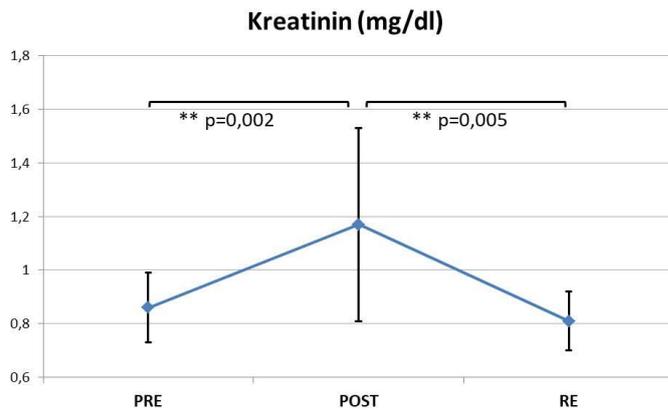
Abbildung 15 Copeptin und Natrium Werte: Copeptin stieg nach dem 160 km Lauf auf fast das 18-fache des Ausgangswertes an. Obwohl es bei zwei Läufern zur asymptotischen Hyponatriämie kam, zeigten die Mittelwerte keinen signifikanten Abfall.

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau, Hyponatriämien umkreist

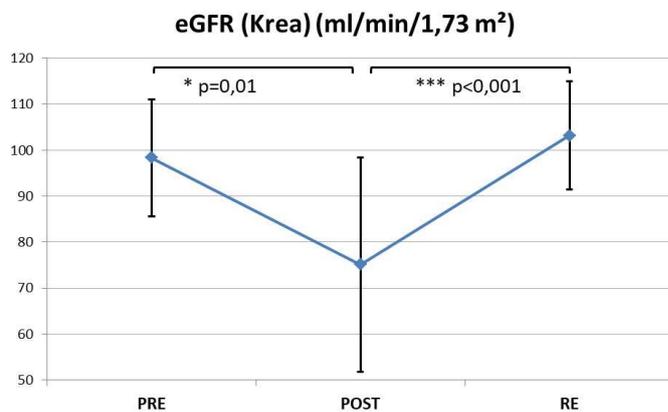
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	1,16	1,32	1,03
ML04	0,66	1,03	0,61
ML05	0,86	1,2	0,79
ML08	0,95	0,84	0,78
ML09	0,94	1,2	0,82
ML10	1,03	1,2	0,94
ML11	0,76	1,25	0,83
ML12	0,78	1,21	0,83
ML13	0,85	2,11	0,77
ML14	0,73	0,67	0,65
ML15	0,86	1,28	0,82
ML16	1	1,68	0,89
ML17	0,82	1,05	0,8
ML18	0,85	1,26	0,86
ML19	0,71	0,78	0,65
ML22	0,72	0,7	0,91

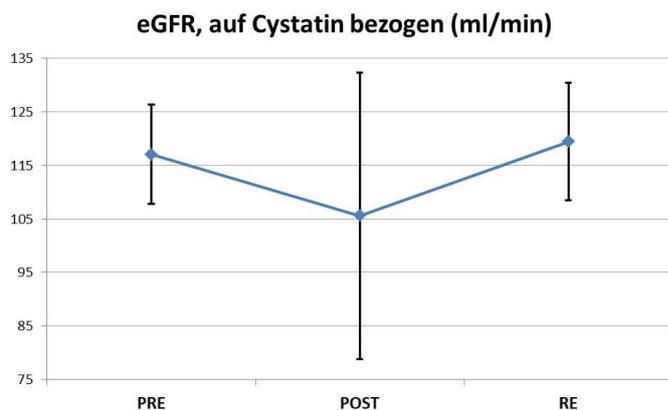
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	81,1	64,2	86,5
ML04	115,2	86,1	119
ML05	99	68,6	102,5
ML08	96,9	106	109,6
ML09	95,4	70,9	104,3
ML10	70,3	71,9	96,6
ML11	107,6	67,5	103,6
ML12	86	50,5	79,7
ML13	97,4	34	101,5
ML14	121,9	126	127,8
ML15	111,2	71,3	113,4
ML16	97,1	51,8	110,6
ML17	94,6	75,6	95,6
ML18	94,3	61,3	93,8
ML19	99,2	88,6	103,3
ML22	105,9	107,1	102,5

a)



b)

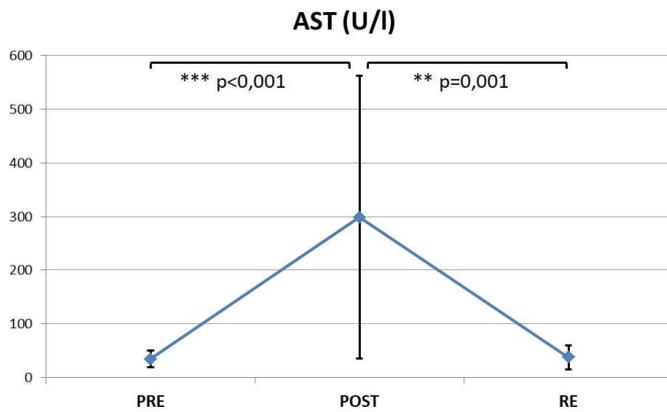
Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	119	111	117
ML04	129	132	120
ML05	112	74	n.a.
ML08	123	128	130
ML09	111	100	121
ML10	105	113	119
ML11	119	72,00	117
ML12	107	75,00	105
ML13	110	46,00	109
ML14	131	144	144
ML15	133	115	124
ML16	n.a.	n.a.	116
ML17	108	92	115
ML18	118	113	134
ML19	108	108	112
ML22	118	129	105

Abbildung 16 Krea und eGFR (Krea und Cys) Werte: Krea zeigt deutliche Anstiege unmittelbar nach dem 160 km Lauf, die daraus errechnete GFR fällt demnach stark ab. Um mögliche Einflüsse der Muskulatur auszuklammern, kann alternativ die GFR anhand des Cystatin C berechnet werden.

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$
 b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

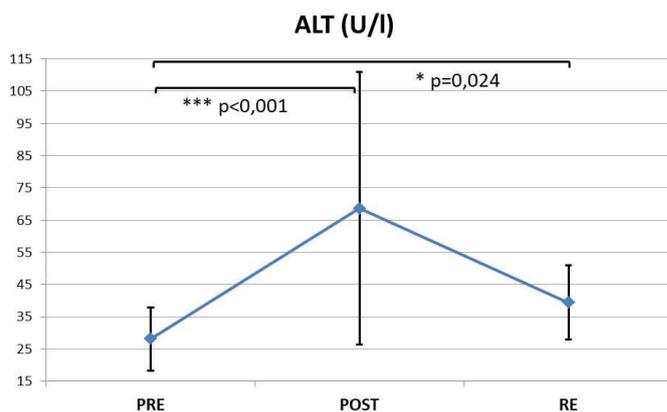
a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	42,6	387	36,8
ML04	40,9	79,9	34,2
ML05	22,2	141,7	21
ML08	50,5	136,9	54,3
ML09	20,5	493,1	25,5
ML10	52,9	146	53,2
ML11	21	88	28,2
ML12	32,2	73,9	24,4
ML13	24,7	265,5	23
ML14	35,6	612,4	37,1
ML15	24,8	527,1	24,5
ML16	22,4	935,5	37,6
ML17	76,7	607,5	31,5
ML18	37,8	64,6	113
ML19	19,2	101,8	23,8
ML22	26,3	120	32,9

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	36,6	120	59,4
ML04	38,4	36	49,4
ML05	19	35,8	21,5
ML08	37,4	44,5	47,2
ML09	19,7	89,4	42,8
ML10	51,8	57,7	43,1
ML11	17,9	32,1	25,5
ML12	23,1	28,4	23,3
ML13	17,9	54,7	33,4
ML14	27,8	115,3	41,9
ML15	24,7	92,2	55,2
ML16	18,6	175,2	48,7
ML17	35,6	101,1	39,1
ML18	32,9	32,7	43,5
ML19	24	44,2	28,2
ML22	23,6	38,8	28,2

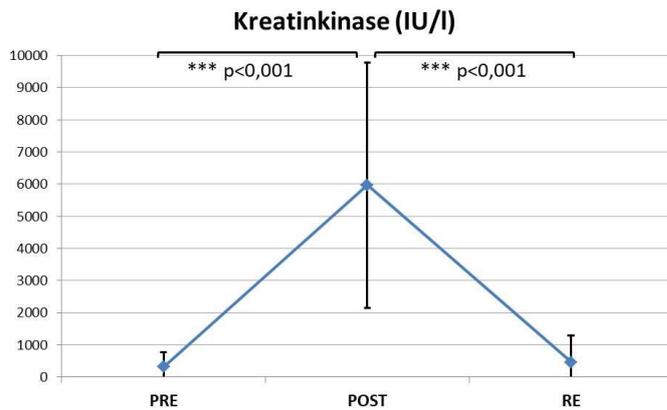
Abbildung 17 AST und ALT Werte: Während AST zur Regeneration wieder bei Baselineniveau lag, zeigte sich für das als leberspezifischer geltende ALT auch bei RE noch ein signifikant erhöhter Wert.

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	582,8	10000,1	268,5
ML04	258,9	1728	174,9
ML05	86,1	5042,4	75,9
ML08	291,2	3520,8	304,2
ML09	130	10000,1	185,6
ML10	508,8	4492,6	699,1
ML11	114,4	2393,2	185,6
ML12	91,8	1274,4	52,9
ML13	173,6	10000,1	62,5
ML14	209	10000,1	295,8
ML15	163,5	10000,1	163,1
ML16	180,3	10000,1	685
ML17	1904,9	10000,1	345,5
ML18	79,1	813,6	3528
ML19	78,1	2906,1	153,1
ML22	126,3	3350,8	171,9

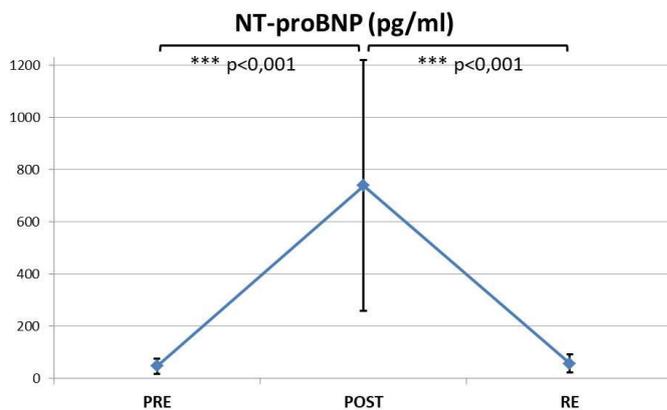
Abbildung 18 CK Werte: Die CK zeigte nach dem 160 km Lauf eine 20 fache Erhöhung auf Werte, die im Mittel deutlich oberhalb des Normbereichs liegen

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

a)



b)

Pro-band	PRE	POST	RE
ML03	74,7	998	73,4
ML04	20,1	510	20,1
ML05	20,1	769	42,7
ML08	62,5	939	138
ML09	20,1	480	26,9
ML10	50,7	2132	70,2
ML11	102	1148	102
ML12	83,4	585	50,7
ML13	82,1	1137	44,6
ML14	20,1	122	35,3
ML15	20,2	489	20,1
ML16	28,6	391	58,7
ML17	21,4	329	37,6
ML18	58,6	688	109
ML19	59,6	817	34,8
ML22	20,1	279	42,9

Abbildung 19 NT-pro BNP Werte: NT-pro BNP zeigte einen deutlichen Anstieg nach dem 160 km Lauf und könnte Ausdruck kardialen Stresses und einer Druck- und Volumenbelastung des Herzens sein. In der Regeneration fielen alle kardialen Biomarker wieder auf das Ausgangsniveau ab.

a) Liniendiagramme mit signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten wie folgt gekennzeichnet:

* Signifikanz mit $p < 0,05$, ** Signifikant mit $p < 0,01$, *** Signifikant mit $p < 0,001$

b) Einzelwerte je Läufer, weibliche Probanden: rot, männliche: blau

, Wert unterhalb des Nachweisbereichs des Labors, angegeben ist der minimal messbare Wert

Tabelle 6: Einteilung der Probanden anhand der RIFLE Kriterien untergliedert nach

*Kreatinin (Krea) Anstieg im PRE-POST Vergleich:

no risk= <1,5-fach, risk = 1,5 bis 2-fach, injury = 2 bis 3-fach, failure = > 3-fach oder Krea Wert >4mg/dl

**GFR Abfall im PRE-POST Vergleich:

no risk = <25%, risk = 25-50%, injury = 50-75%, failure = >75%

Probandennummer	Risiko für Akutes Nierenversagen anhand der RIFLE Kriterien		
	Nach Kreatinin Wert*	Nach GFR** (Krea)	Nach GFR** (Cys)
ML03	No risk	No risk	No risk
ML04	Risk	Risk	No risk
ML05	No risk	Risk	Risk
ML08	No risk	No risk	No risk
ML09	No risk	No risk	No risk
ML11	Risk	Risk	Risk
ML12	Risk	Risk	No risk
ML13	Injury	Injury	Injury
ML14	No risk	No risk	No risk
ML15	No risk	Risk	No risk
ML16	Risk	No risk	No risk
ML17	No risk	No risk	No risk
ML18	No risk	No risk	No risk
ML19	No risk	No risk	No risk
ML22	No risk	No risk	No risk

Korrelationen

Die Analyse in der Literatur vorbeschriebener möglicher Korrelationen ergab folgende signifikante Ergebnisse:

ALT korrelierte zum Messzeitpunkt in der Regeneration (RE) stark negativ mit der Endzeit ($r=-0,560$, $p=0,024$). CK und LDH bei POST korrelierten ebenfalls stark ($r=0,636$, $p=0,008$) miteinander. Die mit der BIA Waage bei Baseline ermittelten Körperfettwerte korrelierten mit den gemessenen Leptin Werten sowohl bei PRE als auch bei POST ($r=0,762$, $p=0,001$ bzw. $r=0,766$, $p=0,001$), nicht jedoch bei RE. Insulin korrelierte zum Messzeitpunkt PRE stark negativ mit TSH bei POST ($r=0,576$, $p=0,019$). Alle durchgeführten Korrelationsanalysen finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Überblick aller berechneter Korrelationen orientiert an Untersuchungen früherer Studien.

Korrelationskoeffizienten (r) Normalverteilter Date wurden nach Pearson berechnet und nicht-normalverteilte nach der Spearman Rang Formel. Die Ergebnisse beider Tests wurden nach den Richtlinien von Cohen (1988) interpretiert. Messzeitpunkte jeweils in Klammern hinter den Parametern, signifikante Ergebnisse bei $p < 0,05$ sind in rot dargestellt. Bei fehlender Signifikanz wurden Messzeitpunkte übersichtshalber zusammengefasst. Zeilen aufsteigend alphabetisch sortiert.

Korrelation von/mit	Signifikanz	r (Korrelation nach Pearson für normalverteilte Daten, nach Spearman Rho für nicht-normalverteilte Daten)	Interpretation nach Cohen (1988)
Alpha Amylase/Zielzeit (Ankunftszeit in 5 Gurppen unterteilt)	n.s.		
ALT (RE)/Endzeit	$p=0,017$	0,585	starke Korrelation
ALT/Endzeit (PRE und POST)	n.s.		
AST (alle Messzeitpunkte)/Endzeit	n.s.		
BMI/Leptin(alle Messzeitpunkte)	n.s.		
BNP (POST)/Ti (POST)	n.s.		
CK (alle Messzeitpunkte)/CRP (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
CK (alle Messzeitpunkte)/Gesamtlaufzeit	n.s.		
CK (POST)/LDH (POST)	$p=0,009$	0,628	starke Korrelation
CK (POST)/Variationskoeffizient	n.s.		
Cortisol (POST)/Zielzeit	n.s.		
CRP (alle Messzeitpunkte)/Leptin (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
Insulin (PRE)/TSH (POST)	$p=0,019$	-0,576	starke Antikorrelation
Körperfett/Leptin (POST)	$P=0,006$	0,65	starke Korrelation
Körperfett/Leptin (PRE)	$p=0,003$	0,69	starke Korrelation
Körperfett/Leptin (RE)	n.s.		
Krea (alle Messzeitpunkte)/Variationskoeffizient	n.s.		
LDH (alle Messzeitpunkte)/Krea (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
LDH (POST)/CRP (POST)	n.s.		

Leptin (alle Messzeitpunkte)/Insulin (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
Na (POST)/CK (POST)	n.s.		
Na (POST)/Copep (POST)	p=0,049	0,499	moderate Korrelation
Prolaktin (alle Messzeitpunkte)/LH (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
Prolaktin (alle Messzeitpunkte)/Testosteron (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
STH (POST)/Zielzeit (Ankunftszeit in 5 Gruppen unterteilt)	n.s.		
Testosteron (alle Messzeitpunkte)/Cortisol (alle Messzeitpunkte)	n.s.		
Testosteron (POST)/ACTH (POST)	p=0,017	0,588	starke Korrelation
Ti (POST)/Gesamtlaufzeit	n.s.		
Ti (POST)/Variationskoeffizient	n.s.		
TSH (alle anderen Messzeitpunkte)/Insulin (alle anderen Messzeitpunkte)	n.s.		
TSH (alle Messzeitpunkte)/Leptin (alle Messzeitpunkte)	n.s.		

IV. Diskussion

Im Folgenden sollen die derzeit in der Forschung diskutierten Hypothesen zur Genese von Laborparameterveränderungen bei exzessivem Ausdauerwettkämpfen und möglichen abschätzbaren Folgen für den Athleten diskutiert werden. Der Fokus der bisherigen Veröffentlichungen liegt dabei auf Studien, die Probanden bei Ultraläufen mit zum Studiendesign der FAMOS-Studie ähnlichen Belastungen untersuchten. Deshalb wurde die Literatursuche auf Pubmed-Studien über 100-200 km Laufdistanz konzentriert. Die Literaturrecherche ergab allerdings, dass einige Parameter, die bis heute spärlich oder noch gar nicht bei Ultraläufen untersucht wurden. Außerdem wurden wichtige Erklärungsansätze zu Laborparameterveränderungen durch Ausdauersport, nicht im Zusammenhang mit Ultralauftourismen diskutiert. In diesen Fällen wurde auch Literatur eingeschlossen, die sich nicht explizit mit Distanzen von 100-200 km auseinandersetzt, sondern mit Ausdauersport in verschiedenen Formen. Ebenfalls sollen Studienergebnisse in die Diskussion inkludiert werden, die mögliche prägnante Unterscheidungen von Biomarkern bei verschiedenen Distanzen abhandeln.

1. Veränderungen der hormonellen Achsen und des Energiestoffwechsels

Eine Übersicht über die Steuer- und Affektorhormone sowie deren grundsätzlicher Funktion der in dieser Arbeit untersuchten hormonellen Achsen findet sich in Tabelle 1.

1.1 Überaktivierung der Stressachse durch Ultralauf

Um den Einfluss von Ultraläufen auf die Stressachse des Organismus zu untersuchen, bestimmten wir das Effektorhormon der HPA-Achse Cortisol, dessen aus der Hypophyse stammenden Induktors ACTH sowie das, wie Cortisol in der NNR gebildete, DHEA in seiner sulfatierten Form.

1.1.1 Cortisol

Für eine Aktivierung der HPA-Achse im Rahmen von Ultraläufen sprechen in erster Linie die deutlich erhöhten Cortisolwerte [3], die auch wir unmittelbar nach dem Lauf im Blut unserer Probanden feststellen konnten ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse decken sich ausnahmslos mit den Ergebnissen anderer Studien, die das Glukokortikoid im Rahmen von Ultraläufen untersuchten [3,34,76,164,165]. Unsere Ergebnisse von knapp 3,5-fach erhöhten Cortisolwerten bei POST im Vergleich zur PRE (siehe Abbildung 8), untermauern die Hypothese, dass Ultraläufen zu einer enormen kortikalen Stressantwort führt [3]. Der Nutzen einer gesteigerten Cortisolkonzentration für den Organismus bei extremen Ausdauerleistungen liegt dabei am ehesten in einer Steigerung des Blutzuckerspiegels, in der Unterdrückung des Immunsystems und in dem Einfluss des Hormons auf den Fett- und Proteinstoffwechsel [166,167] (siehe auch Kapitel IV 1.5). Hypercortisolismus ist allerdings auch bekannt für zahlreiche Nebenwirkungen wie Muskelschwäche, Hypertension, Depression, Hautveränderungen, Gewichtszunahme [168], um nur einige zu nennen.

Eine oben erwähnte sekundäre NNR-Insuffizienz wird im Zusammenhang mit einer Übertrainingssymptomatik diskutiert und ist eine besonders für die Trainingsplanung relevante Diagnose [21].

Bobbert et al. [63] stellten bei der Untersuchung von Marathonläufern Trends einer chronischen Heraufregulierung der HPA fest. Man befand unter Verwendung des Dexamethason-Hemmtests, der als Indikator der Sensibilität der Achse gilt, signifikant niedrigere Cortisolspiegel nach einer sechswöchigen Trainingsreduktion, entsprechend

also einer Erholung der Achse. Es wird angenommen, dass Veränderungen der Sensitivität von Glukokortikoiden den Cortisolanstieg unterdrücken könnten und somit zur verminderten Ausprägung metabolischer Konsequenzen führen. [63] Diese Hypothese stützen unsere Ergebnisse nicht direkt: Die starke Ausprägung des Cortisolanstiegs spricht gegen eine unterdrückte Stimulation, zumindest im Rahmen des Wettkampfgeschehens. Zudem würde man bei einer unterdrückten Achse niedrige basale Werte für Cortisol erwarten. So einen Trend konnten wir ebenfalls nicht ableiten: Keiner der Studienteilnehmer zeigte bei PRE Cortisolwerte nahe der unteren oder gar unterhalb der Normgrenze, unabhängig von der Tageszeit. Deshalb ist zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bei keinem unserer Probanden von einer manifesten sekundären NNR-Insuffizienz auszugehen. Unsere Daten lassen diesbezüglich aber keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu, da die Untersuchungen nur einen kurzen Zeitrahmen von rund zwei Wochen umfassen und zudem keine Stimulationstests, wie der erwähnte Dexamethason-Hemmtest, durchgeführt wurden. Duclos, Gouarne und Bonnemaïson [169] untersuchten die Gewebesensitivität von Glukokortikoiden anhand von Monozyten nach einem zweistündigen Lauf im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Sie stellten fest, dass die Belastung zunächst die Gewebssensitivität steigerte, womöglich um die inflammatorische Reaktion der Muskulatur und Zytokinsynthese einzudämmen. Nach 24 Stunden Regeneration stellten die Autoren allerdings eine Abnahme der Sensitivität fest, was den Körper womöglich vor einer langfristigen Cortisolsekretion schützen soll und somit ebenfalls eine Art der Anpassung der HPA-Achse darstellen würde. Eine solche Hypothese würde sich mit unseren gemessenen Cortisolwerten und deren Verlauf decken. Zu kritisieren ist allerdings, dass ein Ultralauf über 160 km sicherlich eine andere Belastung für den Organismus darstellt als ein zweistündiger Lauf.

Nach den bisher durchgeführten Studien über Ultralaufdistancen von Kupchak et al. [3] und Arakawa et al. [76] zeigte sich ebenfalls eine kurzzeitige Aktivierung der HPA-Achse. Die Autoren verzeichneten eine Normalisierung der Werte nach zwei [3] bzw. spätestens drei Tagen [76]. Unsere Ergebnisse stellen ähnliche Verläufe dar: Die Baseline-Werte für Cortisol zeigten keine signifikanten Unterschiede mehr bei RE. Deneen und Jones [165] stellten beim Vergleich von Läufen mit fünf, zehn, 50 und 100 km Distancen die höchsten Speichel-Cortisol-Werte bei den 100 km Läufern fest. Der Spitzenwert zeigte sich allerdings bereits nach 25 km, welches einen Abfall bereits während der fortlaufenden Belastung bedeutet. Die Autoren [165] begründen dies damit, dass eine zu lang

andauernde Aktivierung der Achse schädlich für den Organismus sein könnte und er diese deshalb herunterreguliert. Auch diese These ließe sich mit der Hypothese einer veränderten Sensitivität und daraus resultierender supprimierter HPA bei Ultralaufbelastungen in Einklang bringen. Veränderungen der Sensitivität des peripheren Gewebes, wie z.B. der Muskulatur, durch dauerhaft erhöhte Cortisolspiegel bei Ausdauersportlern werden als Erklärungsansatz für ausbleibende weitreichende metabolische Konsequenzen herangeführt [169].

Deenen und Jones [165] schlagen vor, dass Cortisolspiegel eines Athleten herangezogen werden können, um Vorhersagen über seine Leistungsfähigkeit zu treffen. Laboruntersuchungen könnten somit zur optimalen Trainings- sowie Wettkampfsteuerung und -versorgung genutzt werden. Trainer könnten laut der Autoren demnach zukünftig z.B. Trainingsprogramme individualisieren, basierend auf den neuroendokrinen Antworten, um Trainingseffekte zu maximieren. Die Gabe hoher Vitamin C-Dosen vor und nach einem 90 km Lauf hemmt, den Ergebnissen einer Studie durch Peters et al. [170] zufolge, die Cortisol-Ausschüttung. Die Forscher stellten bei Läufern, die sieben Tage vor dem Wettkampf 1500 mg Vitamin C pro Tag eingenommen hatten, nach einem 90 km Lauf einen zwar signifikanten Cortisolanstieg fest, der aber deutlich geringer ausfiel im Vergleich zu den Kontrollgruppen, die 500 mg oder kein Vitamin C einnahmen. Die Bedeutung von Vitamin C zur Kontrolle der Cortisolausschüttung bei Läufen über 100 km sollte wie auch die neuroendokrine Antwort als Tool zur Trainings- und Wettkampfsteuerung Gegenstand weiterer Forschungen sein.

1.1.2 ACTH

Akute Veränderungen des Hauptinduktorhormons von Cortisol aus der Hypophyse, des ACTHs, wurden bisher im Rahmen von Ultraläufern noch nicht untersucht. Frühere Studien [171] haben allerdings gezeigt, dass Ultraläufer grundsätzlich über höhere ACTH-Werte verfügen als Kontrollpersonen, wobei basale Cortisolspiegel sich bei den Gruppen nicht signifikant unterscheiden. Diese Erkenntnis spräche für die oben erläuterte verminderte Sensitivität der NNR [21]. Wir stellten unmittelbar nach dem Lauf erhöhte Werte für sowohl ACTH, als auch für Cortisol ($p=0,001$ bzw. $p<0,001$) mit jeweils Mittelwerten oberhalb der Normwertgrenze bei POST fest (siehe Abbildung 8). Die Baselinewerte für ACTH lagen jedoch im Normbereich. Diese Werte sind allerdings schwer zu beurteilen, weil ACTH starken zirkadianen Schwankungen unterliegt und

unsere Untersuchungszeitpunkte bei Baseline über den Tag verteilt lagen. Zum besseren Vergleich der basalen Hormonwerte fehlte uns zudem eine Kontrollgruppe.

1.2 Hypogonadismus durch Ultralaufen? - Betrachtung der HPG Achse

Wir untersuchten weiterhin die Reproduktionsachse, einschließlich der Gonadotropine und vor allem nach Kausalitäten für den Abfall deren peripheren Effektorhormons, dem Testosteron, beim Ausdauersport. Ziel der umfassenden Analyse durch weitere Hormone, wie das Androgen DHEA-S, SHBG und Östrogen, war mögliche Ursachen für Dysbalancen durch Verschiebungen im hormonellen Regelkreis weiter eingrenzen zu können.

1.2.1 Testosteron, LH und Prolaktin

Bei Betrachtung der HPG-Achse fällt vor allem der Abfall von Testosteron unmittelbar nach dem Lauf auf ($p < 0,001$). Alle untersuchten männlichen Athleten zeigten im Ziel sogar Werte unterhalb des Normbereichs von 2,7 ng/ml ($1,08 \pm \text{SD } 0,44$ ng/ml) (vergleiche Abbildung 9).

Auch Kupchak et al. [3] und Nagel, Seiler und Franz [34] wiesen signifikant erniedrigte Testosteronwerte bei Läufern unmittelbar nach einem 161 km Lauf [3] bzw. einem 24 h-Rennen (Probanden liefen 150-200 km) [34] nach, ebenso wie Fournier et al. [164] nach einem 110 km Ultra-Marathon.

Die genaue Pathogenese des Testosteronabfalls ist bisher unklar. Neben Umverteilungsaspekten während der sportlichen Aktivität, wie ein verminderter testikulärer Blutfluss [172] und ein Anstieg des Androgenumsatzes um Gewebeschäden zu reparieren [54], die die Testosteronwerte senken könnten, gibt es zahlreiche weitere Erklärungsansätze basierend auf Modellen die Verschiebungen der hormonellen Regelkreise betrachten. Hypothesen dazu lassen sich in verschiedene Ebenen einteilen: Hackney [36] trennt dabei nach zentralem Mechanismus auf Grundlage einer hypothalamisch-hypophysären Genese und einem periphererem Mechanismus auf Grundlage einer veränderten testikulären Hormonausschüttung. Angelehnt an diese Einteilung soll im Folgenden auf drei mögliche Pathogenese-Modelle genauer eingegangen werden (siehe dazu auch Abbildung 20):

a) Entkopplung der HPG-Achse durch hypophysäre GnRH Resistenz oder periphere LH-Desensibilität

Forschungen zu einer HPG-Achsen-spezifischen, laut Hackney [36] Teil der zentralen Genese, fokussieren sich vor allem auf Produktions- und Sekretionsalterationen von LH [36]. Niedrige Werte des hypophysären Steuerhormons könnten z.B. Zeichen einer Art GnRH-Resistenz (z.B. reduzierte Rezeptorensensitivität) oder verminderten LH-Produktionskapazität der Hypophyse sein [36,37].

Der Einfluss von Ultramarathonläufen auf die Testosteronsynthese in Abhängigkeit von dessen hypothalamischen Induktorhormon, dem LH, ist in der aktuellen Literatur uneinheitlich beschrieben: Während Kupchack et al. [3] einen LH Abfall während eines 161 km Laufes vermerkten, der sich erst nach 48 Stunden Regenerationszeit normalisierte und auch Fournier et al. [164] während eines 110 km Laufs einen kontinuierlichen Abfall des Gonadotropins feststellten, dokumentierten Nagel, Seiler und Franz [34] ein Jahrzehnt zuvor zwar einen Abfall von LH während eines 24h-Rennens, aber nach dem Lauf einen deutlichen Anstieg, mit Werten, die sogar oberhalb derer der Baselineerhebung lagen. Beide Studien untersuchten dabei, ebenso wie wir, nur männliche Athleten.

Unsere Ergebnisse decken sich demnach mit keiner der aufgeführten Studien zu Ultraläufern: Es zeigten sich starke interindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden beim PRE-POST-Vergleich. Während bei einigen Athleten die LH-Werte nach dem Lauf deutlich über denen der Baseline lagen, zeigten andere Probanden zum gleichen Zeitpunkt verminderte Werte. Insgesamt ergab sich beim PRE POST Vergleich kein signifikanter Unterschied. Allerdings vermerkten wir einen hoch signifikanten Anstieg sowohl in der Regeneration im Vergleich zur Messung unmittelbar nach dem Lauf ($p=0,032$), als auch in Regeneration verglichen mit Baseline-Werten ($p=0,018$) (siehe Abbildung 9). Erwähnenswert ist dabei, dass sowohl bei PRE als auch bei POST der Mittelwert für LH unterhalb der Normwertgrenze des kooperierenden Labors von 4 U/l (PRE: $3,35 \pm SD 1,89$ U/l, POST: $3,15 \pm SD 1,88$ U/l) und nur bei RE im, auch hier gerade einmal, unteren Normbereich lag (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zum Überblick der Veränderungen der hormonellen Parameter).

Ähnliche LH und Testosteron-Veränderungen wie in unserer Studie wurden zuvor durch Tanaka et al. [173] bei wesentlich kürzeren Marathonläufen beschrieben. Die Autoren begründen ihre Befunde mit einer über Tage persistierenden relativen Desensibilität der Testosteronproduktion gegenüber LH. Die Kombination von verminderten Testosteronwerten mit kompensatorischem Anstieg von LH spricht aber dafür, dass Stress den positiven Feedbackmechanismus von niedrigem Testosteron auf die Hypophyse nicht beeinflusst. [173] (Schematische Darstellung in Abbildung 20 a). Diese These könnte gegebenenfalls die bei unseren Probanden festgestellten erhöhten LH-Werte in der Regenerationsphase erklären.

b) Hypogonadismus durch Hyperprolaktinämie

Laut Hackney [36] könnte auch das ebenfalls aus dem Hypophysenvorderlappen stammende Hormon Prolaktin, einen Einfluss auf die Testosteronkonzentration der Ultraläufer nehmen. Hyperprolaktinämie ist bekannt als Ursache für Hypogonadismus, da es die pulsatile Freisetzung von LH beeinflusst, welches eine reduzierte Sekretion von Testosteron zur Folge hat [174]. Unsere Probanden zeigten einen Anstieg von Prolaktin unmittelbar nach dem Lauf ($p=0,006$), dessen Wert auch in der Regeneration (RE) zwar leicht, aber noch signifikant erhöht war im Vergleich zur Baselineerhebung ($p=0,01$) (siehe Abbildung 9). Die Erhöhung passt zu der Hypothese von Hackney [36], dass hohe Prolaktinspiegel Testosteron vermindern. Wir stellten bei der statistischen Aufarbeitung unserer Ergebnisse allerdings zu keinem Messzeitpunkt (negative) Korrelationen von Testosteron und oder LH mit Prolaktin fest. Weitere sportmedizinische Untersuchungen zur Interaktion von Prolaktin und Testosteron lagen uns nicht vor. Abbildung 20 b veranschaulicht die mögliche Interaktion von Prolaktin mit der HPG Achse. Das aus den lactotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens stammende Hormon Prolaktin wird häufig als genereller Stressmarker angeführt [34]. Bisherige Studienergebnisse zum Prolaktin im Bereich von Ultraläufen sind allerdings uneinheitlich: Fournier et al. [164] konnten keine Veränderungen bei Läufern während oder nach einem 110 km Lauf feststellen. Die Autoren vermuten -ganz unabhängig von einer möglichen Interaktion mit der HPG-Achse- in der Genese eines möglichen Anstieges des Hormons einen erhöhten anaeroben Bedarf [164], der beim aeroben Ultralauf geringer ausfällt als bei kürzeren z.B. Marathondistanzen. Dagegen notierten Nagel, Seiler und Franz [34], analog zu unseren Ergebnissen, einen Prolaktin-Anstieg während eines 24 h-Rennens. Der Peak lag dabei bei vier Stunden

und acht Stunden, aber auch zum Ende des Laufs nach 24 Stunden wies man noch erhöhte Werte nach. Laut Brisson et al. [175] wird der mit körperlicher Arbeit assoziierte Prolaktinanstieg induziert durch die Hitze, die bei der Muskelkontraktion freigesetzt wird.

c) CRH als Inhibitor der Testosteronsynthese – Einflüsse der HPA- auf die HPG-Achse

Daly et al. [38] sowie Safarinejad, Azma und Kolahi [32] diskutieren eine durch Cortisol induzierte direkte Hemmung der Steroidbiosynthese in den Gonaden.

Die verminderte Testosteronproduktion stützt demnach die oben erläuterte Hypothese einer überaktivierten HPA-Achse. Auch Anderson, Lane und Hackney [39] beschrieben, dass Cortisol als möglicher Suppressor von Testosteron nach einem 90 min Laufbandtest ausgeschüttet wird.

Es ist bekannt, dass Rezeptoren für CRH an den Leydig Zellen des Hodens vorkommen, über die eine direkte inhibitorische Wirkung auf die dort stattfindende Testosteronproduktion vermittelt wird. Im Rattenmodell wird CRH, das Steuerhormon, welches über ACTH in seiner Hauptfunktion die Cortisolproduktion stimuliert, bereits zusätzlich als einer der Hauptregulatoren der Testosteronproduktion beschrieben. [40] Wir untersuchten deshalb die Testosteron und die HPA-Hormone auf Korrelationen und stellten, statt der angenommenen negativen Korrelation, allerdings keine Korrelation weder von Testosteron und ACTH noch von Testosteron mit Cortisol fest. Der fehlende Nachweis statistischer Signifikanz könnte dabei gegebenenfalls der geringen Probandenzahl (n=13) geschuldet sein. Abbildung 20 c veranschaulicht die Hypothese der CRH induzierten Testosteronsynthese-Hemmung.

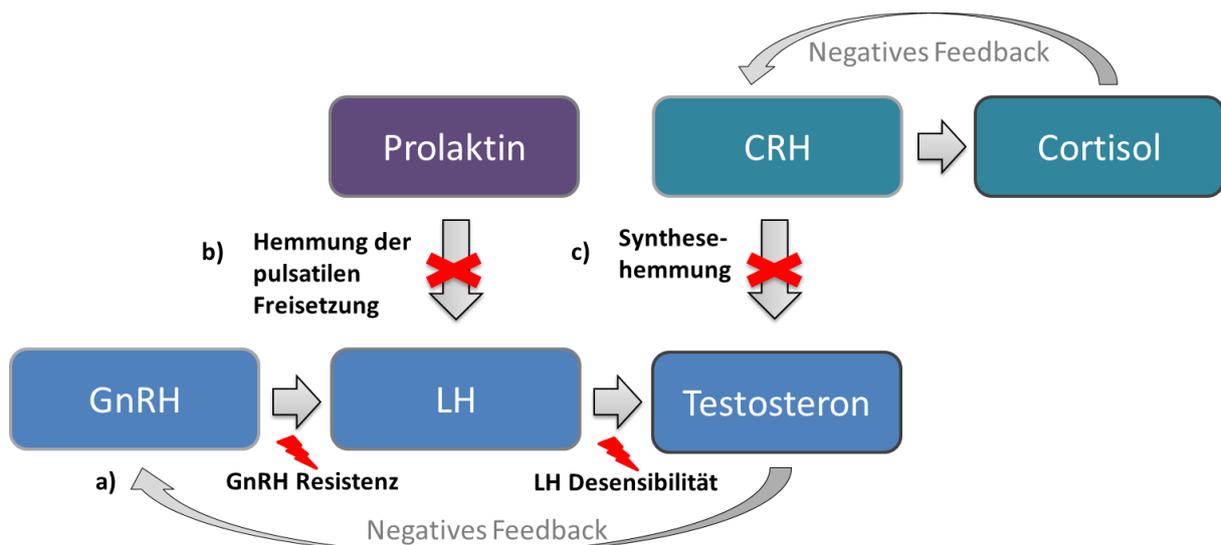


Abbildung 20: Hypothesen zur Genese des Testosteronabfalls durch hormonelle Interaktionen:

- a) Zu einer Störung der physiologischen Testosteronsynthese durch Einflüsse, welche die HPG-Achse selbst betreffen, kann es auf zwei Ebenen kommen: Zum einen könnte eine dauerhaft erhöhte GnRH Konzentration durch ein fehlendes negatives Feedback aufgrund geringer Testosteronmengen im Blut zu einer Art GnRH Resistenz der Hypophyse führen, sodass es in der Folge sowohl zu erniedrigten LH-Konzentrationen und schließlich ebenfalls erniedrigten Testosteron-Werten kommt. Eine weitere Möglichkeit ist eine LH-Desensibilität der Testosteron-produzierenden Zellen, wobei das negative Feedback des Testosterons auf GnRH aus dem Hypothalamus bestehen bliebe. Durch den bestehenden Testosteronmangel fiel die Inhibition durch das negative Feedback weg. In der Folge käme es, anders als bei einer GnRH Resistenz, zu erhöhten Konzentrationen von LH.
- b) Ein Überschuss des als Stresshormon diskutierten Hormons Prolaktin ist bekannt dafür, durch Hemmung der pulsativen LH Ausschüttung einen Hypogonadismus mit verminderten Testosteronwerten induzieren zu können.
- c) Eine Interaktion von HPA- und HPG-Achse könnte vermittelt sein über CRH, welches an spezifischen Rezeptoren an den Leydig Zellen bindet, um dort direkt die Testosteronsynthese zu inhibieren. Eine Aktivierung der Stressachse würde somit eine vermehrte CRH Ausschüttung aus dem Hypothalamus induzieren und neben einer vermehrten Cortisolsynthese zur direkten Hemmung der Testosteronbiosynthese in den Leydig-Zellen des Hodens führen.

1.2.2 FSH, Östrogen, DHEAS und SHBG

Wir stellten bei den männlichen Ultraläufern analog zum LH einen Anstieg von FSH in der Regeneration fest, was ebenfalls durch eine, oben erläuterte, Desensibilität in der HPG-Achse erklärt werden könnte. Zu Östrogen-Werten generell sowie zu Gonadotropinveränderungen bei Frauen und FSH im Zusammenhang mit Ausdauersport ergab die Literaturrecherche derzeit keine Treffer.

Östrogen stieg bei den 13 eingeschlossenen männlichen Probanden im PRE POST Vergleich signifikant an ($p=0,001$). Bei weiblichen Ultramarathonläufern zeigten Copeland und Verzosa [41] zuvor ebenfalls Anstiege über Distanzen von 50 km, 100 km oder 100 Meilen. Als Ursache für Erhöhungen der Geschlechtshormone wird vor allem die Aktivierung der HPA-Achse angenommen [35,41]. Das weibliche Geschlechtshormon wurde allerdings bisher noch nicht bei männlichen Ultramarathonläufern untersucht.

Das sulfatierte Prohormon der Androgene und des Östrogens, DHEA-S, zeigte deutliche und signifikante Elevationen im PRE-POST Vergleich ($p=0,001$), was wahrscheinlich auf

die direkte Stimulation der NNR durch ACTH, im Rahmen der mehrfach thematisierten aktivierten HPA-Achse (siehe 1.1) zurückzuführen ist [53,54]. Möglich ist laut Ponjee, De Rooy und Vader [54] auch eine reduzierte hepatisch-metabolische Clearance-Rate. Die Autoren konnten beim Marathon eine -unseren Ergebnissen entsprechende- Erhöhung des Androgens zeigen. Jedoch zeigte DHEA-S bei Baseline und in der Regeneration Werte unterhalb des Normbereichs, was wiederum Hinweis für eine bereits angesprochene, verminderte basale Aktivität der NNR sein könnte [51].

Unsere Ergebnisse, wie auch die von Kupchack et al. [3], zeigten nach den Ultraläufen einen Abfall des SHBGs, dem primären Transportprotein für Östrogen und Testosteron im Blut. Kurzfristige Veränderungen des SHBGs, sprechen aufgrund der langen Halbwertszeit des Proteins vor allem für eine veränderte Verteilung in den Zellkompartimenten oder für einen renalen Verlust [176]. Im Zusammenhang mit niedrigen Testosteronwerten wurde SHBG bei extensiven Ausdaueraktivitäten bisher noch nicht hinreichend untersucht. Die Testosteron-SHBG-Fraktion dient als Berechnungsgrundlage für den freien Androgenindex, der eine Einschätzung des freien Testosterons bei Frauen und Kindern erlaubt, welche wir in unserer Studie ausgeschlossen haben.

Für weitere Interaktionen mit der Reproduktivitätsachse bei sportlicher Aktivität könnten die Hormone Leptin und Ghrelin eine Rolle spielen [36].

Außerdem spiegelt das verminderte Testosteron/Cortisol-Verhältnis laut Kupchak et al. (1) die katabole Stoffwechsellage bei Läufern wider, die einen 161 km Ultramarathon absolvierten (siehe Kapitel IV 1.5).

Weitere Studien zum Thema Reproduktivität und sportliche Aktivität bzw. Ultralaufbelastung im Speziellen sind notwendig, um die komplexen Interaktionen und Einflussfaktoren der HPG-Achse zu überprüfen.

1.3 Stoffwechselabhängige Regulation von (Muskel-)Wachstum – Die Somatotropin/Insulin/IGF-1 Achse

Entgegen der gängigen Hypothese, dass körperliche Aktivität die STH-Sekretion fördert [57,58], stellten wir keine signifikant erhöhten Werte des Hormons nach dem 160 km Lauf fest (siehe Abbildung 10).

Die fehlende Signifikanz könnte entweder auf systematische Fehler, in diesem Falle auf Selektionsbias der Probanden zurückzuführen sein, denn der Parameter variiert stark unter zusätzlichen individuellen Einflüssen wie Alter, Gewicht und VO₂ max [57], und die Stichprobe war klein. Ursächlich könnte aber auch die chronische Belastung sein: Godfrey, Madgwick und Whyte [58] nehmen an, dass chronische körperliche Belastung entweder zu einer erhöhten Sensitivität der Wachstumshormonachse auf STH führt, sodass geringere Konzentrationen im Blut ausreichen, um die gleiche periphere Antwort zu generieren. Alternativ schlagen die Autoren eine Adaptation des Feedback-Mechanismus vor, bei der nach einigen Wochen mit erhöhter sportlicher Aktivität - einhergehend mit ständigem negativem Feedback der Wachstumshormone auf Hypophyse und Hypothalamus-, bei weiterer sportlicher Aktivität schließlich weniger STH ausgeschüttet wird.

Einen deutlichen Einfluss des zirkadianen Rhythmus auf die STH-Konzentration und damit eine mögliche Verzerrung unserer Messergebnisse durch die unterschiedlichen Zielzeiten der Probanden konnten wir weitgehend ausschließen, denn STH (POST) und die Zielzeit (eingeteilt in Gruppe 1-5) korrelierten nicht miteinander (vergleiche Tabelle 7). Zu bemerken sind an dieser Stelle auch die bei unseren Probanden signifikant verminderten Werte des Wachstumshormons im POST-RE Vergleich ($p=0,005$) (siehe Abbildung 10). Jüngste Untersuchungen [58] zeigten, dass Ausdauertraining oberhalb der Laktatschwelle über einer Mindestdauer von zehn Minuten zu verminderten Ruhe-STH-Werten und einer unterdrückten STH-Antwort führt, welche laut der Autoren -analog zur ersten Hypothese von Godfrey, Madgwick und Whyte [58]- durch eine erhöhte Gewebesensitivität auf das Hormon bedingt sein könnte.

Gomez-Merino et al. [68] stellten nach langen Ausdauerleistungen erniedrigte Aktivitäten des Folgemediators von STH, dem IGF1, und IGFBP-3 als Anpassungsreaktion auf das langfristige Energiedefizit fest. Unsere Probanden zeigten im Mittel erniedrigte Werte sowohl für IGF-1 ($p=0,001$) als auch IGFBP3 ($p=0,002$) bei POST im Vergleich zu PRE,

welche bei RE wieder auf das Ausgangsniveau anstiegen (siehe Abbildung 10). Die erniedrigten Werte für das Bindungsprotein könnten ein protektiver Mechanismus bei einer katabolen Stoffwechsellage sein, weil dem Organismus dadurch mehr freies IGF zur Verfügung steht [59]. Erniedrigte Werte für das Effektorhormon IGF-1 selbst, unter Nahrungskarenz und oder Ausdauersport, repräsentieren wiederum ebenfalls eine katabole Stoffwechsellage und reflektieren den gedrosselten Anabolismus bei bestehendem Energiedefizit [57,177]. Kleine Unterschiede der Energiebilanz beeinflussen die IGF-1-Werte bereits wesentlich [177] und könnten interindividuelle Unterschiede unserer Probanden erklären, da die Nahrungsaufnahme während des Untersuchungszeitraums nicht standardisiert war.

Neben den untersuchten Parametern sind außerdem das „Hungerhormon“ Ghrelin (Stimulanz von STH) und Somatostatin (Inhibitor von STH) aus dem Pankreas als Regulatoren bekannt [61], diese Hormone sollten in zukünftigen Studien ebenfalls untersucht werden.

Eliakim und Nemet [62] stellten heraus, dass erhöhte Konzentrationen der anabol wirkenden Hormone der Wachstumsachse bei einem einzelnen Sportevent mit gleichzeitigen Anstiegen von katabolen Stoffwechselindikatoren, z.B. der pro-inflammatorischen Zytokine wie IL-6, IL-1 und TNF α , einhergehen können. Die Beurteilung der Veränderung der zirkulierenden, antagonistisch wirkenden Mediatoren könnte helfen, die Effekte unterschiedlicher Typen von Ausdauersport sowie spezifische Regenerationsmodalitäten zu quantifizieren [62], und damit von Nutzen sein, um Ultraläufe von kürzeren Distanzen endokrinologisch abzugrenzen.

1.4 Suppression oder doch Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse durch Ausdauersport?

Während Training durch eine Herunterregulation der Hypophyse zu einer niedrigen TSH-Ausschüttung und damit einer zentralen Hypothyreose zu führen scheint [72], sind die Auswirkungen exzessiver akuter Belastungen, wie die eines Ultralaufes, auf die Schilddrüse kaum untersucht. Sander und Röcker [178] stellten vor Jahrzehnten einen Anstieg von TSH, fT3 und fT4 unmittelbar nach einem Marathonlauf bei deutlichem Abfall der Schilddrüsenparameter nach 22 Stunden fest. Unsere Ergebnisse zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg des fT4 beim PRE-POST Vergleich ($p=0,019$), also

unmittelbar nach dem 160 km Lauf und fiel in der Regeneration (POST RE Vergleich) zudem wieder signifikant ab ($p=0,001$). FT3 dagegen zeigte dagegen einen milden Abfall im PRE-POST Vergleich ($p=0,032$) (siehe Abbildung 11).

Der Messzeitpunkt RE lag rund eine Woche nach dem Lauf aber deutlich später als der Zeitpunkt der erniedrigten Werte der oben genannten Marathon-Studie [178]. Ein möglicher Abfall der freien Hormone wenige Stunden nach der Belastung kann durch unsere Ergebnisse deshalb weder widerlegt, noch bestätigt werden. TSH zeigte bei unseren Probanden, entgegen der Hypothese, keinerlei signifikante Veränderungen (siehe Abbildung 11). Die zunächst gesteigerte Sekretion der peripheren Hormone T3 und T4 begründen Sander und Röcker [178] mit der vermehrten Stimulation durch die erhöhten TSH-Spiegel, welche die Autoren, anders als wir, bei ihren Marathonläufern nachweisen konnten. TSH falle im Verlauf aufgrund des negativen Feedbacks der nun wiederum gesteigerten fT3 Konzentration. Zur weiteren Regulation der Schilddrüsenhormone komme es durch Umwandlung des biologisch aktiven T3 zum inaktiven T4. [178] Dafür könnte nach unseren Ergebnissen, äußert hypothetisch gedeutet, der fehlende Anstieg des fT3 bei zugleich deutlicher Zunahme der fT4 Werte sprechen. Diese Regulationsmechnismen könnten einem physiologischen protektiven Mechanismus entsprechen, um eine Erschöpfung der Energiereserven zu verhindern [178]. Auch laut Mastorakos und Pavlatou [69] könnte die ausbleibende Aktivierung der HPT Achse bei sehr langen Ausdauereinheiten durch die negative Energiebilanz bedingt sein. Bei der chronischen Unterdrückung der Achse durch wiederholtes Training könnte, den Autoren zufolge, einem Mediator der Stressantwort des Organismus, dem NF- κ B, eine entscheidende Rolle zukommen. Um den genauen Verlauf möglicher Veränderungen der Schilddrüsenhormonachse beurteilen zu können, empfiehlt sich für weitere Untersuchungen ein zeitlich engeres Monitoring vor allem wenige Stunden bis Tage nach dem Lauf, um den möglichen Turnoverpunkt einer supprimierten TSH Ausschüttung durch negatives Feedback der erhöhten freien Hormone nachweisen zu können.

Steinacker et al. [72] untersuchten die Schilddrüsenhormone, im Speziellen deren Induktor TSH, im Zusammenhang mit dem Glukose- und Fettstoffwechsel und fanden bei Athleten während Ausdauertrainingsphasen signifikante Korrelationen von TSH mit Leptin und Insulin. Diesen Effekt belegen unsere Ergebnisse nicht: Wir stellten keine signifikante Korrelation von TSH mit Insulin unmittelbar nach dem Lauf (POST) fest,

errechneten lediglich sogar eine starke Antikorrelation der Parameter Insulin (PRE) mit TSH (POST) ($r = -0,576$; $p = 0,019$). TSH und Leptin korrelierten, ebenfalls entgegen der Hypothese, zu keinem Zeitpunkt.

1.5 Energiestoffwechsel – Katabolismus bei nur geringfügigen Veränderungen der Fettstoffwechselfparameter

Es ist bekannt, dass Ultralauf einen enormen Einfluss auf den Metabolismus und die Energiebalance hat [73]. In unserer Untersuchung zogen wir das aus den Adipozyten stammende Hormon Leptin, Insulin sowie die Fettstoffwechselfparameter HDL, LDL, Gesamtcholesterin und TAG heran. In diesem Zusammenhang wird auch die Rolle des Cortisols auf den Energiestoffwechsel bei Ultraläufern diskutiert.

1.5.1 Leptin

Unter Steady-State-Bedingungen des Energiehaushaltes gilt das Adipokin Leptin als guter Index für die Größe des Fettspeichers des Menschen [75]. Gravierende Veränderungen der Energiebilanz variieren allerdings die Konzentration im Blut: Fastenzeiten über zwölf Stunden senken und eine dauerhafte Überernährung steigert den Spiegel des Hormons [179]. So stellten Zaccaria et al. (76) zwar vor einem 100 km Ultralauf eine Korrelation von Leptin mit dem BMI der Läufer fest, die aber nach dem Lauf nicht mehr nachweisbar war. Auch Tomaszewski et al. [87] stellten bei einer Untersuchung von 67 Ultraläufern eine Korrelation von Leptin und dem BMI fest. Obwohl unsere Berechnungen keine signifikante Korrelation von Leptin mit dem BMI der Mauerläufer zeigten, korrelierten Körperfettgehalt (bestimmt mittels Impedanzanalyse) und Leptin bei PRE ($r = 0,69$, $p = 0,003$) und POST ($r = 0,65$, $p = 0,006$) stark miteinander. Tomaszewski et al. [87] zeigten außerdem, dass die Ausgangswerte für Leptin (und CRP) bei den Athleten vor ihrem Lauf deutlich geringer ausfielen als bei der Kontrollgruppe und stellten eine Korrelation von Leptin mit dem Akute-Phase-Protein CRP fest. Auch die Leptin-Baselinewerte der Mauerläufer liegen unterhalb des Normbereichs ($M = 2,96 \pm SD 2,01$ ng/ml, Normbereich: 3,5 - 5,2 g/dl). Die Korrelation von Leptin und CRP konnten wir allerdings zu keinem Messzeitpunkt bestätigen.

Die aktuelle Studienlage [73,75,76,87,180] spricht dafür, dass Ultraläufe den Leptinspiegel senken. Frühere Studien bei Läufern über verschiedene Distanzen [75] zeigten, dass die negative Energiebilanz extrem in Ausprägung und/oder Dauer sein

muss, damit es tatsächlich zum signifikanten Abfall von Leptin kommt. Dies ist beim Ultramarathon der Fall, nicht aber beim Halbmarathon [75] oder bei einem zwei-stündigen Ergometertest nach einer Nacht des Fastens [180]. Bei der Betrachtung der männlichen Probanden der FAMOS-Studie alleine stellten wir, entgegen der Hypothese und der Studienlage, keine signifikanten Veränderungen des „Sättigungshormons“ im Rahmen des Laufes fest. Unter Mitbetrachtung der Frauen -und damit vergrößerter Stichprobe- käme es zum erwarteten Abfall des Fett-Hormons (signifikanter Abfall PRE auf POST $p = 0,024$). Anzumerken ist weiterhin, dass auch nach fünf bis zehn Tagen der Regeneration die Baselinewerte für Leptin (ebenfalls einschließlich der weiblichen Probandinnen) noch nicht wieder erreicht waren (PRE: $M = 1,18 \pm SD 0,77$; POST: $M = 2,96 \pm SD 2,01$; RE: $M = 1,70 \pm SD 1,64$). Auch Roupas et al. [73] notieren eine fehlende Rückkehr zu Baselinewerten 20 Stunden nach einem 180 km Lauf in Griechenland. Die Autoren [73] untersuchten in diesem Zusammenhang außerdem die Interaktion von Insulin und Leptin auf Grundlage der Hypothese, dass Insulin die Leptin-Biosynthese und -Sekretion stimuliert, während Leptin wiederum die Insulin-Sekretion hemmt und die Funktion von Pankreaszellen moduliert [73,181]. Eine Korrelation von Leptin und Insulin konnten wir bei den Mauerläufern allerdings zu keinem Messzeitpunkt als signifikant bestätigen.

1.5.2 Insulin

Obwohl wir keine Glukose im Blut der Mauerläufer bestimmten, ist davon auszugehen, dass im katabolen Zustand die Insulinwerte fallen. Diese Beobachtung machten jedenfalls Arakawa et. al. [76], die erniedrigte Insulinwerte unmittelbar nach einem 130 km Lauf und während der darauffolgenden Woche feststellten. Die Baselinewerte für das Hormon lagen in der genannten Studie jedoch weit oberhalb des Normbereichs, während unsere Probanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen in der Konzentration des Hormons aufwiesen. Frühere Studien stellten eine durch das sympathisch-noradrenerge System induzierte reduzierte Glukosetoleranz bei Läufern in Folge eines 6-Tages-Ultramarathons fest [182]. Weitere experimentelle Studien, bei denen der Glukosewert kontrolliert werden kann, sind notwendig, um fundierte Aussagen zum Insulin- und Gukosestoffwechsel treffen zu können. Die Rolle von Insulin als Akteur der Wachstumshormonachse wird im entsprechenden Abschnitt IV 1.3 weiter oben diskutiert.

1.5.3 HDL, LDL, Cholesterin und TAG

Unsere Ergebnisse zeigten als einzige signifikante Veränderung der Fettstoffwechselfparameter einen Anstieg von HDL unmittelbar nach dem Lauf ($p=0,024$) im Vergleich zur Baseline. Dies deckt sich mit der bisherigen Studienlage für den Parameter bei Ultraläufen über 100-200 km Distanzen [34,76]. Frühere Untersuchungen zeigten, anders als unsere Ergebnisse, signifikant verminderte Werte für LDL [23] und TAG nach Ultraläufen im Vergleich zu Baseline-Erhebungen [23,34,76]. Ebenso zeigte man einen Abfall des Gesamtcholesterins [23,76,77], allerdings meist erst ab zwei Tagen nach der Belastung [23,76]. LDL stieg in unsere Studie nur bei wenigen Läufern nach dem Lauf stark an, während der Mittelwert zwar ebenfalls anstieg (von PRE: $66,25\text{mg/dl} \pm 39,32$ auf POST: $90,75\text{mg/dl} \pm 23,10$) aber kein Signifikanzniveau erreichte. LDL lag zudem bei 15 von 16 Läufern bei Baseline in der Regel deutlich unterhalb der von den „National Cholesterol Educational Program (NCEP)“ angegebenen Grenze für einen als „optimal“ definierten Bereich von $< 100 \text{ mg/dl}$ (<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>, Zugriff am 27.03.2018). Dies kann auf die regelmäßige Bewegung im Training zurückzuführen sein, die eine Senkung des LDL-Spiegels bedingt [183].

1.5.4 Cortisol im Energiestoffwechsel

Neben der entscheidenden Rolle von Cortisol im Rahmen der oben diskutierten Imbalancen der HPA Achse (siehe Kapitel IV 1.1) kann eine Erhöhung nach dem Ultralauf auch durch die katabole Stoffwechsellage der Mauerläufer nach dem Wettkampf, beispielsweise als Kompensationsmechanismus für niedrige Blutzuckerspiegel, erklärt oder ggf. potenziert werden [76]. Diese These untermauern Tabata et al. [167], die zeigten, dass die Cortisol-Antwort von Probanden während einer knapp drei-stündigen Fahrradergometer-Einheit bei 60% der VO_2max unterdrückt werden kann, wenn der Blutzuckerspiegel konstant gehalten wird. Umgekehrt scheinen demnach niedrige Blutzuckerspiegel die Sekretion von ACTH, dem Induktor der Cortisolausschüttung an der NNR, zu triggern. Dies geschieht laut der Autoren [167] durch die Ausschüttung von Cortisol Releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus, wenn die Blutglukosekonzentration einen Wert von $3,3 \text{ mmol}$ unterschreitet. Durch die Zufuhr von Glukose ist es den Forschern nach jedoch wahrscheinlich, dass es neben dem Entgegenwirken des Blutzuckerabfalls zugleich zu anderen ACTH- und Cortisol-modulierenden Mechanismen kommt. Zudem sind auch

andere Organe, zum Beispiel die Leber, sensitiv für Veränderungen des Blutzuckerspiegels und könnten in den Regelkreis mit eingreifen. [167] Djurhuus et al [166] zeigten, dass Cortisol unter physiologischen Bedingungen auch eine Erhöhung von Glycerol und freien Fettsäuren induziert und damit als Stimulans für die Lipolyse gilt.

In unserer Studie kam es zudem zu einer signifikanten Abnahme der Testosteron/Cortisol Ratio bei POST im Vergleich zur Baseline ($p=0,002$), diese kann als zusätzlicher Marker für den enormen Katabolismus herangezogen werden [3,184]. Im Zusammenhang mit sportlicher Aktivität gilt ein Abfall der Ratio von mehr als 30% als Cut-Off für eine katabole Stoffwechsellage [163]. Bei den Mauerläufern lag der mittlere Abfall von PRE auf POST sogar bei fast 90% ($M = 88,15 \pm SD 7,72$).

2. Blutbildveränderungen und Entzündungsparameter

Erythrozytenparameter sind die am wohl besten untersuchtesten Biomarker bei Ultraläufern. Trotzdem zeigen sich derzeit teilweise uneinheitliche Forschungsergebnisse, ob es tatsächlich zu hämolytischen Ereignissen mit oder ohne anämische Blutbildveränderungen kommt.

2.1 Erythrozytenparameter – Führt Ultralaufen zur (hämolytischen)

Anämie?

In den ersten drei bis maximal neun Tagen nach Läufen im Bereich von 100-200 km zeigen HB-Wert und EZ häufig einen Abfall im Vergleich zu Baselineerhebungen [23,76,78]. Mit Ausnahme einer Untersuchung durch Jastrzębski et al. [85], die keine signifikanten Veränderungen des Hkt während oder nach einem 100 km Lauf feststellten, werden mehrheitlich Abnahmen des Hkt in den Tagen nach den Läufen [23,76,78] nachgewiesen, wenn auch weniger ausgeprägt als die von HB und EZ.

Wie in der Einleitung bereits erläutert, wird eine Anämie labortechnisch diagnostiziert, wenn einer der Erythrozytenparameter HB, Hkt oder EZ unterhalb des Normwertes liegt [185].

Mögliche Einflussfaktoren auf ein anämisches Geschehen im Rahmen von Ultraausdauersport sind oxidativer Stress, Eisenmangel, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und hämolytische Faktoren [78]. Studien [82,186] zeigten zudem, dass es

durch Protein- und Flüssigkeitsverlagerung in den Intrazellulärraum nach Ausdauersporteinheiten lediglich zu einer temporären Verdünnungsanämie durch rapide Zunahme des Blutvolumens (Plasmaexpansion) kommen kann.

Da die drei Anämie-Indikatoren bei unseren Probanden im Mittel zu allen Messzeitpunkten nur marginal und ohne erkennbare Regelmäßigkeit verändert waren, lassen unsere Ergebnisse nicht darauf schließen, dass es zur klinisch relevanten Anämie gekommen ist. Zwischen den Messzeitpunkten POST und RE lagen allerdings einige Tage, sodass temporäre Veränderungen in diesem Zeitraum unentdeckt geblieben wären. Der Umstand, dass die Sportler sehr unterschiedlich lange unterwegs waren -der Schnellste unter 18 Stunden, der Langsamste fast 29,5 Stunden- und da ihr Hydrierungsstatus (bei Verdacht auf Verdünnungsanämie) nicht standardisiert war, erschwert die Vergleichbarkeit zusätzlich.

Chiu et al. [78] beschreiben, unabhängig von den drei Standardparametern der Anämiediagnostik, einen erhöhten MCH Wert als Indikator für junge Erythrozyten und schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass es bei den von ihnen untersuchten 100 km Ultraläufern zu einer durch die Anämie induzierten Aktivierung des Knochenmarks komme. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse nur teilweise: Jastrzębski et al. [85] stellten einen minimalen Anstieg von MCH unmittelbar nach einem 100 km Lauf fest, während der überwiegende Anteil der Probanden keine Veränderungen von MCH [23,76] im Rahmen von Ultraläufen mit 100-200 km Länge aufwies. MCV untersuchten wir in unserer Studie nicht explizit. Da aber sowohl MCHC, welches sich aus dem Quotienten von MCH und MCV errechnen lässt, als auch MCV nicht signifikant verändert waren, lässt sich darauf schließen, dass auch MCH bei unseren Probanden nicht wesentlich verändert war.

Neben seiner Funktion als Anämieparameter dient HB (mit Haptoglobin) zudem der Diagnostik der Hämolyse [78,79]. Nagel, Seiler und Franz [34] stellten einen kurzzeitigen Anstieg von HB während eines 24 h-Rennens (150-200 Laufkilometer je Proband im Schnitt) nach acht Stunden fest. Unmittelbar nach Ultraläufen im Bereich von 100-200 km zeigten sich teilweise erhöhte HB-Werte [78], während in anderen Studien [23,76,82,85,149] zu keinem Messzeitpunkt während und nach der Belastung signifikante Veränderungen von HB nachgewiesen wurden. Wir stellten in unserem Kollektiv, wie oben genannt, keine signifikanten Mittelwert-Veränderungen der Erythrozytenparameter (vgl. Tabelle 1) einschließlich der HB-Werte fest, was nach Nagel, Seiler und Franz [34] gegen eine relevante Hämolyse spricht. Der HB-Wert zeigte allerdings unmittelbar nach

dem Lauf eine größere Streuung der Werte (SD = 1,73) als bei Baseline (SD = 1,32) oder in der Regeneration (SD = 1,66), was abermals die heterogenen Reaktionen zwischen den einzelnen Probanden und die Komplexität der Thematik untermauert. Die Verteilung der MCHC-Werte verhielt sich konträr zu der von HB. Hier zeigten unsere Ergebnisse eine geringere Streuung bei POST (SD= 0,63) als bei PRE (SD = 0,9) und RE (SD = 0,77). Deutlich erhöhte Konzentrationen von LDH und AST, wie auch wir sie im Blut der Mauerläufer feststellen konnten (LDH und AST jeweils $p < 0,001$ im PRE-POST Vergleich), können ebenfalls eine Hämolyse anzeigen [79], sind aber im Falle der Ultraläufer wohl am ehesten maskiert durch den enormen Anstieg der Parameter als Folge von Muskelschäden [79].

2.2 Ultralauf – Induktor einer generalisierten Entzündungsreaktion?

Da die Parameter der immunologischen Abteilung, die bei der Famos-Studie erhoben wurden, in einer anderen Arbeit abgehandelt werden, werden in diesem Abschnitt nur die zusätzlich in der klinischen Chemie und im Blutbild erhobenen unspezifischen Entzündungsparameter diskutiert. Wir erwarteten bei unseren Probanden vor allem hohe Leukozytenzahlen und eine Akut-Phase Reaktion auf die enorme Belastung. Außerdem untersuchten wir die Sympathikusaktivität mittels des Enzyms Alpha Amylase.

2.2.1 Leukozyten und Differentialblutbild

Wir konnten in unserer Studie im Vergleich zur Baseline auf fast das Doppelte angestiegene Leukozytenzahlen unmittelbar nach dem 160 km-Lauf feststellen ($p=0,02$) (siehe Abbildung 12).

Offenbar kommt es im Rahmen von Ultraläufen in der Regel zu einem starken Anstieg der weißen Blutzellen, wie frühere Studien bestätigen [23,34,76,78,83–86]. Die Leukozytenzahlen steigen dabei schon während der Belastung an [34,84,85] und zeigen Peak-Werte innerhalb der ersten 24 Stunden der Regenerationsphase [76,85]. Leukozyten als unmittelbare Entzündungsmarker [76] legen ein inflammatorisches Geschehen nahe. Nieman et al. [84] stellten im Differenzialblutbild während und nach einem 161 km Ultralauf einen Anstieg von Neutrophilen Granulozyten, Monozyten und einen Abfall von eosinophilen Granulozyten fest, während Lymphozyten nur unmittelbar nach der Belastung und basophile Granulozyten gar nicht signifikant erhöht waren. Unsere Ergebnisse und weitere Studien zu Ultraläufen über 100-200 km-Distanzen bestätigen die Neutrophilie [23,34] ($p=0,004$) sowie die Eosinophilie [23] ($p=0,04$). Die

Erhöhungen der Granulozyten verdrängen dabei den prozentualen Anteil der Lymphozyten, die einen signifikant verminderten Anteil (Abfall im PRE-POST-Vergleich der relativen Lymphozytenzahlen: $p=0,003$) an den Gesamtleukozyten ausmachten, wie Wu et al. bestätigen [23]. Auch den Ergebnissen von Shin und Lee [83] zufolge ist die Leukozytose bei Ultraläufern hauptsächlich bedingt durch einen Anstieg von Neutrophilen und Monozyten bei einem relativen Abfall an Lymphozyten. Ursache für die Blutbildveränderungen kann zum Einen die defekte Muskulatur sein, die Zellfragmente in den Kreislauf einbringt, welche Immunzellen aktivieren könnten [187]. Weiterhin kommt es durch erhöhten Blutfluss, Katecholaminausschüttung und Zytokine zur Mobilisation von Neutrophilen von den Rändern der Blutgefäße, welche somit in die Blutbahn gelangen [188]. Der Nachweis unreifer Neutrophiler nach akuter Belastung ist selten, was ebenfalls gegen eine erhöhte Produktion von dieser Art von Leukozyten und für eine Mobilisierung von Reserven spricht [34]. Die durch körperliche Aktivität bedingte Leukozytose (Leukozytenburst) ist bekannt als transientes Phänomen, bei dem sich Leukozytenzahlen und Subgruppen im Differentialblutbild in der Regel nach sechs bis 24 Stunden wieder normalisieren [189]. Das zeigten auch unsere Ergebnisse bei RE Werte auf Baselinenniveau. Es ist allerdings Gegenstand weiterer Forschungen, ob die Effekte mit der Zeit kumulieren und zu immunologischen Anpassungsreaktionen auf chronisches Ausdauertraining führen [189].

2.2.2 Akut-Phase Proteine: PCT und CRP

PCT ist im Rahmen von Ultramarathons kein Routineparameter und wurde nur von einer weiteren Studie durch Hou et al. [93] unmittelbar nach einem 100 km Lauf untersucht. Wie in unserer Studie ($p=0,001$) zeigte sich ein deutlicher Anstieg von PCT im PRE-POST Vergleich. Bei 7 von 16 Mauerläufern lag PCT bei POST dabei oberhalb der Normwertgrenze und fiel bei RE dann wieder signifikant ab ($p<0,001$) (siehe Abbildung 13).

Alle behandelten Studien zu Läufen im Bereich von 100-200 km Länge verzeichnen starke CRP-Erhöhungen [76,78,86–88], wie unsere Ergebnisse hoch signifikant bestätigen ($p<0,001$). Die Untersuchungen [76,78] zeigen dabei - ähnlich dem Verlauf der Leukozytenanstiege - höchste Werte in der anfänglichen Regenerationsphase. CRP normalisiert sich dabei langsam und erreicht erst nach rund zwei Wochen wieder die Ausgangswerte [86]. So zeigten auch die Läufer in unserer Studie im Mittel bei RE noch eine leichte, allerdings nicht signifikante CRP-Erhöpfung zum Messzeitpunkt RE, also

nach sieben bis zehn Tagen der Regeneration, im Vergleich zur Baseline (PRE: $M = 0,09 \pm SD 0,07 \text{ ug/l}$, RE: $M = 0,15 \pm SD 0,28 \text{ ug/l}$) (vergleiche Abbildung 13).

CRP wird weiterhin von einigen Autoren auch im Zusammenhang mit dem Fettstoffwechsel [87] (siehe Kapitel IV 1.5) und dem Krankheitsbild der Exercise Induced Hypertension (EIH) [88] diskutiert. Letzteres gilt als inadäquate Blutdruckerhöhung unter Belastung und ist assoziiert mit funktionellen und strukturellen Beeinträchtigungen des linken Ventrikels, der zukünftigen Entwicklung einer Hypertonie und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [190].

2.2.3 Alpha-Amylase

Alpha-Amylase steigt im Rahmen von Intervalltrainings und wird als Parameter für Zellstress herangezogen [96]. Koibuchi und Suzuki [191] untersuchten in ihrem Review 15 Studien unter den Stichworten „Alpha-Amylase im Speichel“ sowie „Sport“ und zeigten, dass das Enzym bei sportlicher Aktivität (außer bei einer Studie, bei der die sportliche Betätigung einen 20-minütigen Spaziergang im Wald darstellte) generell ansteigt. Nach den Autoren ist der Effekt bei jungen gesunden Erwachsenen größer bei einer Belastung über 70% der $VO_2\text{max}$. Während Gill et al. [192] ebenfalls eine gesteigerte Alpha-Amylase Konzentration im Speichel von 24 h-Läufern nachwies, zeigten Deneen und Jones [165] im Serum bei dem Vergleich über Distanzen von zehn bis 50 km zwar ebenfalls einen Anstieg, über 100 km allerdings eine Abnahme. Unsere Untersuchungen zeigten einen Abfall von Alpha Amylase im Blut der Mauerläufer und decken sich demnach mit denen der 100 km Läufer der genannten Studie von Deneen und Jones [165] (siehe Abbildung 14).

Normalerweise verläuft die Alpha-Amylase-Konzentration bei körperlicher Belastung parallel zur HPA-Antwort des Organismus. Bei Ultramarathons scheint es aber, entgegen der Erkenntnisse bei kürzeren Belastungszeiten, indiziert durch die verminderte Alpha Amylase Konzentration, zu einer Reaktion des autonomen Nervensystems unabhängig von der HPA-Achse zu kommen. Diese verminderte Aktivierung könnte bei Ausdaueraktivitäten von enormer Länge der Leistung des Athleten zu Gute kommen. [165]

Langfristig wird weiterhin ein Zusammenhang mit einer verminderten Alpha-Amylase-Konzentration und einer erhöhten Infektrate der oberen Atemwege diskutiert [192]. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Alpha-Amylase

zirkadianen Schwankungen unterliegt [165]. Die Ankunftszeit der meisten Läufer in den frühen Morgenstunden könnte daher einen Einfluss auf die Konzentration des Parameters gehabt haben. Bei Überprüfen einer möglichen Korrelation der Zielzeit (Uhrzeit bei Erreichen des Ziels eingeteilt in 5 Gruppen) und Alpha-Amylase POST ergaben sich allerdings keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 7). Die meisten Studien untersuchten das Enzym zudem im Speichel ihrer Probanden, während wir das Serum der Mauerläufer herangezogen haben.

3. Veränderung von Wasserhaushalt, Nieren-, Leber-, Muskelstoffwechsel- und kardialen Parametern

3.1 Inadäquate ADH Sekretion und EAH? - Unregelmäßigkeiten im Wasser- und Elektrolythaushalt

Um der Frage nachzugehen, ob Ultralauf zum Krankheitsbild der EAH führt und um Hypothesen der möglichen Pathogenese zu prüfen, untersuchten wir bei den 160 km-Läufern das stabile ADH-Äquivalent, Copeptin, sowie das Hauptelektrolyt im menschlichen Plasma, das Natrium. Außerdem sollten mögliche Verschiebungen des Elektrolythaushaltes durch die quantitative Messung der Osmolalität, sowie von Chlorid, Kalium und Magnesium aufgedeckt werden.

3.1.1 Copeptin und Natrium (EAH)

Hew-Butler et al. [101] stellten nach zwei Ultralaufevents, analog zu unseren Untersuchungen, über rund 160km, auf bis zu vierfach erhöhte Copeptin- und AVP-Werte im Vergleich zur Baseline fest. Bei unseren Untersuchungen zeigten sich im Vergleich dazu noch wesentlich stärkere Copeptinanstiege, um fast das 18-fache von PRE auf POST ($p < 0,001$, POST M = $98,79 \pm \text{SD } 89,37$ pmol/l). Alle Läufer lagen unmittelbar nach dem Wettkampf oberhalb des Normbereichs von 9,99 pmol/l, bei sehr unterschiedlichen intraindividuellen Ausprägungen (SD entspricht fast M).

Copeptin, welches gemeinsam mit AVP und Neurophysin aus dem Hypothalamus bei Stress oder osmotischen Reizen ausgeschüttet wird, kann durch Nahrungskarenz bis zur oberen Normwertgrenze ansteigen und fällt bei Aufnahme größerer Wassermengen ab [193]. Die durch den langen Lauf bedingte negative Energiebilanz und Dehydratation

könnten demnach zu einem gewissen Anstieg des Peptids geführt haben, erklären aber wohl nicht das extreme Ausmaß des gemessenen Anstiegs.

Natrium (Na)-Konzentrationsveränderungen im Zusammenhang mit Ultraläufen sind gut untersucht, zeigen aber sehr heterogene Ergebnisse: Die Mehrzahl der Studien stimmen mit unseren Ergebnissen (siehe Abbildung 15) überein, dass es zu keinen signifikanten Veränderungen der Na-Werte im Rahmen von Ultraläufen zwischen 100-200 km kommt [85,86,93]. Zwei Studien [101,154] zeigten dagegen allerdings einen Abfall von Na ohne Auftreten einer Hyponatriämie. Cairns und Hew-Butler [103] stellten beim „Great North Walk“ 2015 bei zehn von 15 Probanden zu mindestens einem Zeitpunkt während oder bis 24 Stunden nach dem 104/174 km Lauf eine Hyponatriämie fest, nachdem Hew-Butler et al. [101] schon 2009 beim Western-States-Endurance Run (WSER) über 160 km bei sechs von 20 Läufern eine Hyponatriämie diagnostizierten. Unsere Ergebnisse entsprechen weitgehend denen von Khodae et al. [154], bei denen zwei von 18 Läufern Na-Werte unterhalb des Normbereichs aufwiesen: So zeigten die Laboruntersuchungen bei zweien der 16 Finisher des Mauerlaufs asymptotische Hyponatriämien, die unmittelbar nach dem Lauf auftraten (130 mmol/l und 133 mmol/l) und sich zum Zeitpunkt der dritten Messung bei RE wieder normalisiert (140 mmol/l und 136 mmol/l) hatten (siehe Abbildung 15). Ganz im Gegensatz dazu steht die Studie von Bracher et al. [106], die in ihrer Gruppe von 50 100 km-Ultraläufern sogar einen signifikanten Anstieg des Elektrolytes um 1,6% verzeichneten. Die Ergebnisse verwundern, denn Probandencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Durchschnittsgeschwindigkeit) und Klima ähnelten sehr denen unserer Studie. Die Autoren erklären ihre Befunde damit, dass die Athleten nur aus Durst tranken, anstelle eine vorsorgliche Flüssigkeitsaufnahme anzustreben, um damit eine Hyperhydratation zu vermeiden [106], welche eine der Hauptursachen der Hyponatriämie im Marathonlauf darstellt [108]. Natürlich kann auch bei den Mauerläufern eine Dehydrierung (siehe Abschnitt 3.1.3 Osmolalität) für erhöhte Elektrolytkonzentrationen sorgen und damit womöglich isolierte Na Abfälle maskieren.

Nur wenige Ultralaufstudien betrachten sowohl Na als auch Copeptin oder AVP. Bei der oben genannten Studie von Bracher et al. [106] stellte man nach dem 100 km Rennen neben dem Anstieg von Na auch einen Anstieg von Copeptin, K und der Serum Osmolalität bei den Probanden fest. Copeptin und Na korrelierten dabei positiv [106]. Unsere Berechnungen bestätigen eine moderate Korrelation von Na und Copeptin unmittelbar nach dem Lauf ($r = 0,499$, $p = 0,049$). Trotz der deutlich erhöhten

Copeptinwerte stellten wir, wie in den vorherigen Abschnitten erläutert, keine signifikante Veränderung der Na-Konzentration im Blut der Probanden fest. Jüngste Studien [101,102] diskutieren in diesem Zusammenhang eine nicht-osmotische AVP Stimulation durch enorme Ausdauerbelastungen, also unabhängig vom Na Wert. Diese nicht-osmotische Stimulation von AVP, zusammen mit einer zusätzlichen Tendenz zur Hypoosmolarität, könnte ein Erklärungsansatz für das Phänomen der EAH sein. Die zusätzliche Hypoosmolarität bei Läufern ist wohl vor allem bedingt durch orale Flüssigkeitsaufnahme während der körperlichen Aktivität, die die Ausscheidungskapazität der Nieren und Schweißdrüsen überschreitet. [102] Ebenfalls stützend für diese Hypothese der inadäquaten ADH Sekretion sind die Ergebnisse von Hew Butler et al. [152]: Sie verabreichten Läufern eines 56 km Ultralaufes, die im Ziel eine Hyponatriämie aufwiesen, eine hypertone Infusion. Während der Na-Wert sich bei der darauffolgenden Blutuntersuchung als normwertig präsentierte, blieb Copeptin unverändert hoch. Eine Rolle der nicht-osmotischen Flüssigkeitsregulation und -balance unter extremen Stressbedingungen könnte dabei zusätzlich dem Hormon BNP zukommen [152]. Die durch Hew-Butler et al. festgestellte Korrelation von Na und BNP [152] konnten wir nicht bestätigen. Diskutiert wird der Einfluss von Steroidhormonen auf den Wasserhaushalt und die Interaktionen von AVP mit klassischen (Aldosteron und ANP) und nicht-klassischen (Oxytocin und IL-6) endokrinen Mediatoren [99]. Details zum Pathogenese-Modell von EAH und inadäquater ADH-Sekretion finden sich in Abbildung 21.

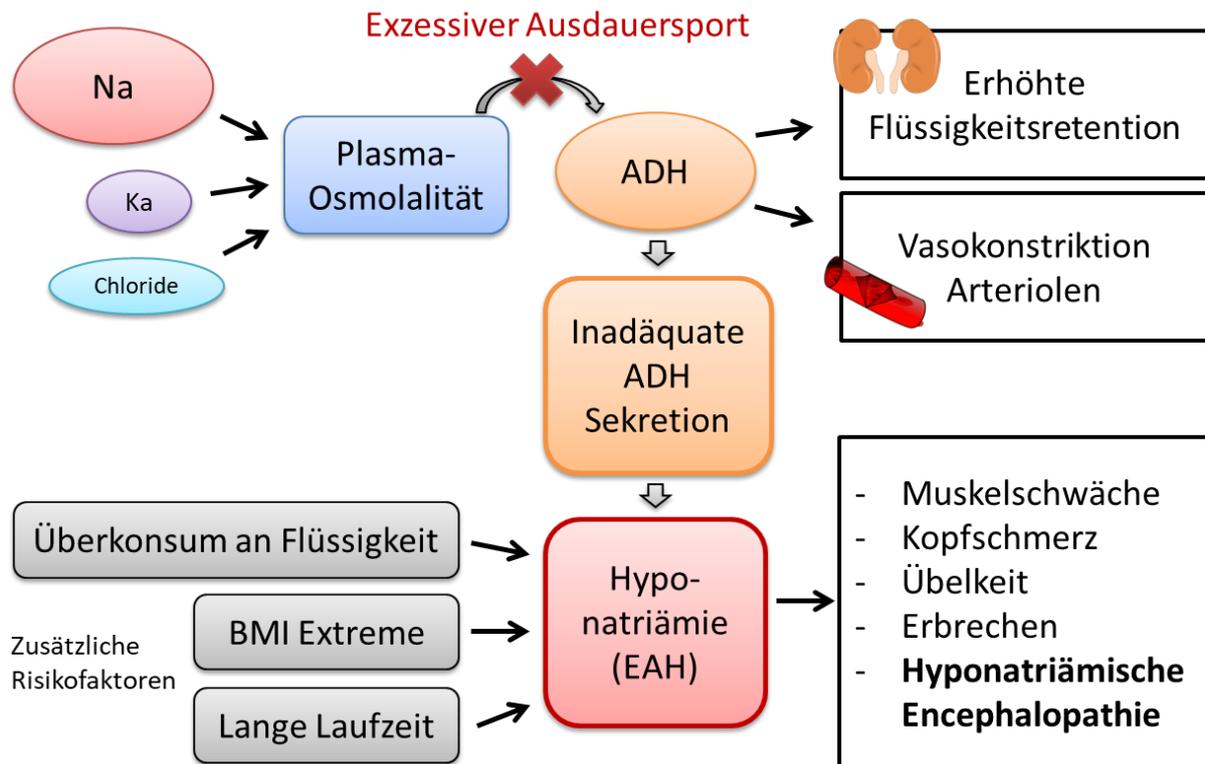


Abbildung 21: Vereinfachte Darstellung der möglichen Pathogenese der Exercise-associated-hyponatremia (EAH) durch eine inadäquate ADH Sekretion. Unter physiologischen Bedingungen wird ADH bei einem Anstieg der Plasmaosmolalität, die vor allem durch Natrium bestimmt wird, aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet. Es führt zur erhöhten Flüssigkeitsretention im Sammelrohr der Niere und gleichzeitig zur Konstriktion der Arteriolen. Bisher ungeklärte Stimuli sorgen für eine Entkopplung der ADH-Sekretion von der Osmolalität und könnten Erklärungsansatz für die Pathogenese der EAH sein.
Inhaltlich nach: Pathogenese: Siegel et al. [194]; Risikofaktoren: Almond et al. [108]

3.1.2 Andere Elektrolyte:

Während Na ein verhältnismäßig gut untersuchtes Elektrolyt im Rahmen von extremen Ausdauerbelastungen ist, wurden Chlorid und Kalium bisher nur in wenigen Studien analysiert.

Die Chloridkonzentration im Blut unserer Probanden zeigte keine signifikanten Mittelwertveränderungen. Zu erwähnen sei aber, dass sechs von 16 Probanden bei POST Werte unterhalb der Normwertgrenze von 101 mmol/l aufwiesen. Khodae et al. [154] stellten zuvor bereits verminderte Chloridwerte nach einem 161 km Lauf fest. Im Ultramarathonbereich von 100-200 km untersuchten sonst noch Jastrzębski et al. [85] diesen Parameter und fanden keinerlei signifikante Abweichungen während oder binnen 24 Stunden nach einem 100 km Lauf.

Wir notierten darüber hinaus einen Abfall des Kaliums unmittelbar nach dem Lauf ($p=0,04$) mit niedrig bleibenden Werten auch zum dritten Messzeitpunkt (PRE-RE Vergleich: $p=0,002$). Alle Werte blieben dabei im Normbereich.

Unmittelbar nach einem 166 km Lauf mit 9900 Höhenmetern stellten Millet et al. [86] dagegen einen Anstieg des Parameters fest, der ab dem dritten Tag der Regeneration wieder zu Baselinewerten abgefallen war. Hou et al. [93] fanden eine Kalium-Erhöhung bei Athleten unmittelbar nach einem 100 km Ultralauf in Taipeh und erklärten ihre Befunde durch eine Zerstörung von Muskelzellen und damit einem Leck für den Austausch von intra- und extrazellulär lokalisierten Elektrolyten. Khodae et al. [154], Jastrzębski et al. [85] sowie Nagel, Seiler und Franz [34] beschrieben dagegen keine signifikanten Veränderungen bei den Ultraläufern. Die in unserer Studie festgestellten verminderten Kaliumwerte im PRE-POST -und im POST-RE Vergleich zeigen demnach einen in der Literatur bisher noch nicht beschriebenen Trend.

Verminderte absolute Werte der Elektrolyte unmittelbar nach dem Lauf lassen sich gegebenenfalls mit der oben erläuterten nicht osmotischen AVP Stimulation und damit verbundener Wasserretention erklären. Zur klären bleibt allerdings noch, warum Kalium eine Woche nach dem Lauf nicht zu Baselinewerten zurückgekehrt ist. Atanasovska et al. [195] zeigten bei Ruderern 30 Minuten nach einer 2000 m Ruderbelastung sogar unter die Normwertgrenze gefallene Werte für Kalium und begründen dies mit einer erhöhten Aktivität der Na/K-ATPase. Die Regenerationszeit von 30 Minuten und die kurze, intensive Belastung im Vergleich zum Mauerlauf erschweren allerdings den Vergleich der Studie mit unseren Ergebnissen. Dennoch unterstützen auch jüngere in vitro Studien [196] die These, dass die Aktivität und Expression der Na/K-ATPase und ihrer Isoformen bei langen Ausdauereinheiten durch Veränderungen auf mRNA und Proteine-Ebene Ursache für Elektrolytimbalancen sein könnte.

3.1.3 Osmolalität und Harnstoff:

Während Costa et al. [197] keine Plasmaosmolalitätsveränderungen nach einem 24 h-Ultramarathon feststellten, zeigten Hou et al. [93] neben unverändertem Na eine erhöhte Osmolarität im Serum von Läufern unmittelbar nach einem 100 km Rennen, deren Ausprägung aber im Normbereich blieb. Wir stellten eine erhöhte Serumosmolalität der Mauerläufer fest ($p < 0,001$) wobei die Werte bei sechs von 16 Probanden sogar oberhalb des Normbereichs von 300 mOsmol/kg (Range: 301-317 mOsmol/kg) lagen. Die angestiegenen Osmolalitätswerte - trotz nicht signifikant veränderter Na-Werte - lassen sich wahrscheinlich durch Dehydratation in Kombination mit Erhöhungen anderer osmotisch aktiver Metabolite erklären, beispielsweise durch die festgestellte

Harnstoffhöhung auf fast das Doppelte der Ausgangswerte ($p < 0,001$). Die Osmolalität wird neben dem Hydratationsstatus hauptsächlich bestimmt durch Natrium, Kalium, Harnstoff und Glukose und kann alternativ zur direkten Messung auch berechnet werden ($\text{Osmolalität} = 1.86(\text{Na} + \text{Kalium}) + 1.15(\text{Glukose} / 18) + (\text{Harnstoff} / 6) + 14$) [198]. Auch die im vorherigen Abschnitt erläuterte Pathogenese der EAH sowie die sogar verminderten Werte für Kalium sprechen dafür, dass der Einfluss der beiden Hauptelektrolyte auf die Osmolalität im Rahmen von Ultraläufern zunehmend in den Hintergrund gerät und von anderen osmotisch aktiven Metaboliten bestimmt wird.

3.1.4 Albumin:

Albumin ist das Hauptprotein des menschlichen Plasmas und wird von den Hepatozyten synthetisiert [3]. In den meisten Studien über Ultraläufe von 100 bis 200 km Länge wurden keine Veränderungen unmittelbar nach, wohl aber Erniedrigungen in der Regenerationsphase [3,23,120] festgestellt. Dies wird mit dem katabolen Zustand des Organismus [3] bzw. einem Defekt der anabolischen Funktion der Hepatozyten begründet [23]. Arakawa et al. [76] beschrieben einen signifikanten Anstieg des Proteins unmittelbar nach einem 130 km Lauf und einen lediglich nicht-signifikanten während der ersten Woche der Regeneration, letzteres in Übereinkunft mit unseren Ergebnissen. Den Anstieg erklären die Autoren durch Dehydratation bei hohen Temperaturen und hohe Luftfeuchtigkeit während der Belastung. Wu et al. [23] stellten keine Veränderung unmittelbar nach einem 24 h-Lauf fest, aber eine signifikante Erniedrigung am zweiten Tag der Regeneration, welche sich erst ab Tag neun nach dem Rennen wieder normalisierte. Wir konnten insgesamt keine signifikanten Veränderungen der Albumin Konzentration feststellen. Unsere Messzeitpunkte der Regeneration zwischen dem achten und elften Tag nach dem Lauf überspringen allerdings auch den Zeitraum, in dem Wu et al. den Abfall feststellten. Zeitlich engmaschigere Untersuchungen des Hauptplasmaproteins nach Ultralaufbelastungen könnten daher Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

3.2 Temporärer Nierenschaden oder lediglich Muskelstoffwechsel bedingte Krea Elevationen?

Die Bestimmung der Serum Krea-Konzentration gehört neben der Prüfung des Urinflusses zur Standard-Diagnostik eines akuten Nierenschadens [199]. Um einen durch

Ausdauersport induzierten Nierenschaden zu diagnostizieren, kann laut früherer Untersuchungen [93] daher der Vergleich der PRE zu POST Krea-Werten herangezogen werden.

Frühere Studien [34,76,93,120,154,200] zeigten, wie auch unsere Ergebnisse bestätigen ($p=0,002$), Krea-Anstiege infolge von Ultraläufen über Distanzen von 100-200 km Länge. Die daraus errechnete GFR(Krea) fällt entsprechend bei POST kurzfristig stark ab ($p=0,01$). Vergleiche dazu Abbildung 16.

Hodgson et al. [119] raten deshalb davon ab, die GFR bei extremen Ausdauerbelastungen anhand des Krea-Wertes zu berechnen. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Befunde, die GFR, berechnet nach dem Krea-Wert der Mauerläufer, lag unmittelbar nach dem Ultralauf bei $M = 75,09 \pm SD 23,33 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und damit deutlich unterhalb des Normbereichs.

Der RIFLE Score für die Labordiagnostik eines akutes Nierenversagen untergliedert nach Kreatinin, GFR (Krea) und GFR (Cys) Werten in die drei nach aufsteigendem Risiko sortierten Kategorien: no Risk (kein Risiko), risk (Risiko) und Injury (Verletzung) und Failure (Versagen) [121] (siehe Abbildung 4). Angelehnt an diese Kriterien bestand - bezogen auf die Krea-Werte bei vier von 22 Mauerläufern (~18%) und bezogen auf die eGFR (Cys) bei zwei von 21 Mauerläufern (9%) sowie auf die GFR (Krea) bei fünf von 22 Probanden (23%) - ein Risiko (Kategorie „Risk“) für ein akutes Nierenversagen. Ein Athlet fiel anhand der Einschätzung aller drei Serumparameter mittels des RIFLE Scores sogar in die Kategorie „Injury“. Die einzelnen RIFLE-Kategorien aller Probanden zu den drei Messzeitpunkten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Hoffman und Weiss [200] ordneten anhand der Krea-Werte 36,2% einer großen Stichprobe von 627 Finishern des Western States Endurance Runs über 160 km der RIFLE Kategorie für ein erhöhtes Risiko (Risk) zu, 9% fielen in die Kategorie für einen Nierenschaden (Injury). Die Autoren erklären ihre Ergebnisse mit transienten Veränderungen der Nierendurchblutung durch intravasalen Volumenmangel und den vasokonstriktiven Einfluss des aktivierten Sympathikus sowie die Einnahme von Nichtsteroidalen Antirheumatikern (NSAR). Die Forscher untersuchten zudem die Nierenfunktion ihrer Probanden über drei Jahre um eine Kumulation des Nierenschadens und damit mögliche Langzeitfolgeschäden abschätzen zu können: Sie schlussfolgerten, dass es bisher keine Evidenz dafür gebe, dass Athleten, die nach einem Ultralauf die

Kriterien für ein akutes Nierenversagen erfüllen, beim nächsten Ausdauerereignis eine stärkere renale Dysfunktion entwickelten als beim Erstereignis. Shin et al. [120] begründen veränderte Parameter der Nierenfunktion in Übereinkunft mit Hoffmann und Weiß [200] als temporären Nierenschaden, der durch eine verminderte Nierendurchblutung bedingt ist. Die Autoren untersuchten Nierenfunktionsparameter (Krea und Harnstoff-Stickstoff (BUN)) bei Läufern nach einem Marathon, einem 100 km Lauf und einem 308 km Lauf. Über alle drei Distanzen stiegen die Krea-Werte nach dem Lauf signifikant an. Nach dem Marathon sowie der 100 km Distanz zeigten sich dabei höhere Werte als über die 308 km Distanz. Shin et al. [120] begründen dies mit der unterschiedlichen Belastungsintensität (die Durchschnittsgeschwindigkeit lag bei 11,3 km/h bzw. 7,4 km/h vs 4,9 km/h). Dies veranschaulicht, dass Ultraläufe mit Distanzvariationen von teilweise 200 km unterschiedliche Belastungen für den Organismus darstellen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit von Ultralaufstudien untereinander. Hodgson et al. [119] untersuchten labortechnisch diagnostizierte Fälle von AKI in fünf Marathon- und sechs Ultramarathon-Events und stellten, neben erhöhten Krea-Werten, zudem Risikofaktoren für das Auftreten einer akuten Nierenfunktionsstörung fest. Dazu gehören vor allem die Einnahme von NSAR: Drei Viertel der Läufer mit einem laborchemisch diagnostiziertem AKI nahmen vor oder während des Laufes die besagten Entzündungshemmer ein. Weitere Risikofaktoren seien zudem akute Infekte, große Hitze während der Belastung, Volumendepletion sowie chronische Erkrankungen einschließlich Hypertension, Diabetes und chronische Nierenerkrankungen.

Die in den RIFLE-Kriterien genutzten Parameter, vor allem der Krea-Wert, stehen unter dem Einfluss der enormen muskulären Belastung [76,201] und könnten in unserer und anderen Studien zur Überdiagnostik von Nierenschäden geführt haben [119,201]. Für diese These spricht auch der Fakt, dass, während die anhand des Krea-Wertes berechnete GFR bei POST deutlich abgefallen war, die anhand des Cys C bestimmte GFR im Mittel bei $105,57 \pm 26,73$ ml/min und damit im zentralen Normbereich lag (siehe Abbildung 16). Wołyniec et al. [201] schlagen deshalb die Erhebung der Kreatinin-Clearance als sinnvollere Alternative zur Nierenfunktionstestung bei körperlicher Belastung vor. Als alternierendes RIFLE-Kriterium kann zudem die quantitative Harnausscheidung gemessen werden [121] (siehe Abbildung 4), die wir bei unseren Probanden nicht erhoben haben und die im Feldexperiment sicher nur schwer praktikabel ist. Shin et al. [120] empfehlen die Erhebung weiterer spezieller Parameter der

Nierenfunktion wie Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) oder Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), um die Labordiagnostik eines möglichen AKI zu verfeinern.

Unabhängig von der Frage, unter welchen Einflussfaktoren und mit welcher Häufigkeit es zum Krankheitsbild des akuten Nierenversagens bei Ultramarathonläufern kommt, besteht laut aktuellem Forschungsstand wohl weniger Anlass zur Sorge bzgl. möglicher Langzeitschäden der Nieren. Trotz der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz, dass ein akutes zu einem chronischen Nierenversagen führen kann, gibt es in Übereinkunft mit den genannten Erkenntnissen von Hoffman und Weiss [200], derzeit, auch laut der groß angelegten Meta-Analyse durch Hodgson et al. [119], bisher keinen dokumentierten Fall einer chronischen Nierenfunktionsstörung induziert durch ein Ausdauersportevent.

3.3 Leberparametererlevationen im Ultralauf

Zur laborchemischen Diagnostik von Leberzellschäden werden neben der Alkalischen Phosphatase (AP), der Gamma-Glutamyl Transferase (GGT), Gallensäuren und der Sorbitol Dehydrogenase (SDH) vor allem die Transaminasen AST und ALT sowie Bilirubin herangezogen [132]. Wir untersuchten neben den Transaminasen und Gesamtbilirubin zudem noch LDH und Albumin, dem von der Leber gebildeten Hauptplasmaprotein.

3.3.1 Bilirubin

Im Rahmen von Langstreckenläufen steigt Bilirubin im Allgemeinen an und wird als Indikator für eine beeinträchtigte Leberfunktion und hämolytische Prozesse herangezogen [134].

Da Bilirubin Abbauprodukt des Hämoglobins ist, kann ein Anstieg bedingt sein durch eine nicht-hepatisch bedingte Hämolyse der Erythrozyten [132]. Die mögliche Zerstörung von Erythrozyten ist dabei, neben einem Anstieg von LDH und einem Abfall von Haptoglobin, charakterisiert durch den Anstieg von unkonjugiertem Bilirubin [202]. Acht von 16 Läufern in unserer Studie zeigten nach dem Lauf Gesamtbilirubin-Werte knapp oberhalb der Normgrenze von 1,19 mg/dl. Die Mittelwerte waren nach dem Lauf im Vergleich zur Baseline signifikant erhöht ($p=0,001$) und lagen bei RE wieder auf Ausgangsniveau. Der Bilirubinanstieg deckt sich mit bisherigen Studienergebnissen zu Ultraläufen [23,34,85,120]. Das mögliche Auftreten einer Hämolyse wird in Kapitel IV 2.1 bereits diskutiert.

Beim Nachweis eines akuten Leberschadens kann das Gesamtbilirubin ein besserer Indikator für den Schweregrad des Leberschadens sein als der Standardparameter ALT [203], welcher ausführlicher im nächsten Abschnitt diskutiert wird. De Paz et al. [134] stellten nach einem 100 km Lauf neben einem Anstieg des Gesamtbilirubins auch eine diffuse Zunahme verschiedener Bilirubinfraktionen (konjugiert/unkonjugiert) fest und kamen daher zu dem Schluss, dass es, neben der bei den untersuchten 100 km Läufer festgestellten Hämolyse (diagnostiziert durch ein erniedrigtes Haptoglobin), auch zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion selbst gekommen war. Eine mögliche Einschränkung der hepatischen Funktion beim Ultralauf könnte, laut der Autoren, zum Beispiel begründet sein durch Veränderungen der Fluidität und Zusammensetzung der Leberzellmembranen durch Lipidperoxidation aufgrund von vermindertem Blutfluss und freien Radikalen [134].

3.3.2 AST, ALT und LDH

Ultraläufe im Bereich von 100-200 km führen zum Anstieg der Transaminasen [3,23,76,93,120,123,204]. Der Zeitpunkt des Anstieges wird von den verschiedenen Studien allerdings uneinheitlich angegeben: Während einige Untersuchungen signifikante AST-Anstiege erst nach 48 Stunden feststellten [23,76,204], ließ sich bei unseren Teilnehmern eine Erhöhung bereits unmittelbar nach der Belastung nachweisen (PRE-POST-Vergleich: $p < 0,001$) und entspricht damit den Ergebnissen vorheriger Untersuchungen [3,93,120]. AST fiel in der Regeneration wieder auf Baseline Niveau ab ($p = 0,001$). Der zeitliche Verlauf der gemessenen ALT-Werte ähnelt dabei, laut früherer Studienergebnisse [76,204], meist dem von AST. Wu et al. [23] stellten allerdings einen verspäteten Anstieg von ALT im Vergleich zu AST fest. Unsere Ergebnisse für ALT zeigten, genau wie für AST, einen starken Anstieg im PRE-POST Vergleich ($p < 0,001$). Auffällig ist jedoch, dass ALT auch bei der Untersuchung in der Regeneration (RE) immer noch signifikant höher lag als bei der Baseline-Erhebung (PRE-RE Vergleich: $p = 0,024$). ALT war bei den untersuchten Mauerläufern also unmittelbar nach der Belastung deutlich (auf Werte oberhalb des Normwertbereiches), aber auch nach fünf bis zehn Tagen der Regeneration noch signifikant erhöht (vergleiche Abbildung 17).

Da man LDH und AST sowohl in Leber- als auch in Muskelzellen nachweisen kann, muss ein Anstieg der beiden Enzyme nicht zwangsläufig auf einen Leberschaden hinweisen. Letzteres findet sich in Herz, Gehirn, Skelettmuskulatur und eben dem Lebergewebe. ALT dagegen ist primär in der Leber zu finden, mit geringerer enzymatischer Aktivität aber auch im Skelettmuskel und Herzgewebe. [132].

ALT (und γ GT) gilt somit als spezifischer für Leberschäden als AST [205]. Wie bereits für Marathonläufer [205] und Ultramarathonläufer über 246 km [206] gezeigt, war AST auch bei unseren Probanden nach dem Lauf deutlich stärker erhöht als ALT (AST war bei POST mehr als vierfach stärker erhöht als ALT) (siehe Tabelle 5). Dies weist auf eine vorrangig muskuläre Genese der Erhöhungen im Blut der Ultraläufer hin [205,206] (siehe auch Kapitel IV 3.4).

Frühere Studien [23] stellten zudem Korrelationen von AST, ALT und LDH mit der Leistung der Athleten fest. Die Mauerläufer zeigten unmittelbar nach dem Lauf keine Korrelation einer der Parameter mit der gelaufenen Endzeit, allerdings eine starke Antikorrelation von ALT zum Messzeitpunkt RE mit der Endzeit ($r = -0,560$, $p = 0,024$) (siehe Tabelle 7). Ergo je schneller die Endzeit, desto höher geringer fiel der ALT-Wert in der Regeneration aus.

Obwohl ALT als Goldstandard der klinischen Chemie für die Detektion von Leberzellschäden gilt, kann auch die als leberspezifisch bekannte Transaminase in Folge von Muskelzellnekrosen ansteigen. Während der Subtyp ALT1 laut jüngster Forschungen tatsächlich ausschließlich von Leberzellen exprimiert wird, kommt es durch Skelettmuskel- oder Herzmuskelzellnekrose zum Anstieg des Subtyps ALT2. [132] Eine differenzierte Erhebung dieser Subtypen könnte in Zukunft Hilfestellung geben, bei der Unterscheidung von muskulärer und oder hepatischer Genese der Transaminasenerhöhung bei Ultraläufern. Die Frage, warum einzig ALT bei den Mauerläufern auch in der Regeneration noch signifikant erhöht war, bleibt weiterhin offen.

3.3.3 Albumin

Zuletzt kann auch das Plasmaprotein Albumin Aufschluss zur Frage einer möglichen Störung der Proteinsynthese der Leberzellen herangezogen werden [23]. Albumin zeigte bei unseren Probanden zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Abfall, was gegen das Vorliegen einer anabolen Störung der Leber spricht. Albumin wird im Zusammenhang mit dem Flüssigkeitshaushalt ausführlicher im Kapitel IV 3.1 diskutiert.

3.4 Muskelschaden bis zur Rhabdomyolyse?

Um das Ausmaß des durch Ultralaufen induzierten muskulären Schadens zu erfassen und das Risiko für das lebensbedrohliche Krankheitsbild der Rhabdomyolyse einschätzen zu können, bestimmten wir den Standardparameter des Muskelstoffwechsels, die CK, sowie LDH und AST. Neben der quantitativen Bestimmung

der CK wollten wir zudem untersuchen, ob schlechter trainierte Athleten höhere CK Elevation zeigen, als gut trainierte.

3.4.1 Kreatinkinase (CK)

Die Beanspruchung der Muskulatur bei Dauerbelastungen im Zeitrahmen von rund 23 Stunden ist außerordentlich, was unsere Ergebnisse bestätigen: Die Mauerläufer zeigten in ihrem Blut im PRE-POST Vergleich im Mittel einen fast 20-fachen Anstieg des Enzyms CK ($p < 0,0001$) (siehe Abbildung 18).

Wie bereits Brancaccio, Maffulli und Limongelli [142] feststellten, zeigen auch unsere Ergebnisse bereits hohe Baselinewerte des Enzyms bei Ultraläufern: 50% der untersuchten Mauerläufer wiesen schon bei PRE CK-Werte im pathologischen Bereich auf. CK-Anstiege bestätigen alle uns vorliegenden Studien, die den Parameter nach Ultraläufen im Bereich von 100-200 km untersuchten [3,76,88,93,120,137,138,204,207]. Interessant ist aber, dass der Anstieg bei einigen Studien [76,204] erst nach zwölf bis 24 Stunden signifikant wurde.

Der Anstieg nach der Belastung fällt laut Brancaccio, Maffulli und Limongelli [142] bei gut trainierten Athleten geringer aus. Wir nahmen an, angelehnt an Untersuchungen bei einem 100 km Lauf durch Lambert et al. [143], dass ein hoher Variationskoeffizient der Kilometergeschwindigkeiten einen eher schlecht trainierten Athleten charakterisiert, der das Rennen in der Regel zu schnell startet und früh an Geschwindigkeit verliert. Der Vergleich des Variationskoeffizienten, als Maß für die Geschwindigkeitskonstanz mit CK, ergab bei unseren Probanden jedoch keine signifikante Korrelation (siehe Tabelle 7). Auffällig war weiterhin die breite Streuung der CK-Werte beim Vergleich der Probanden untereinander (SD PRE $\pm 449,96$; POST $\pm 3815,76$; RE $\pm 840,23$; Vergleich Tabelle 3), was frühere Ultralauf-Studien bereits zeigten [86,208]. Definitionsgemäß wird bei über das Fünffache des oberen Normwertes angestiegenen CK-Werten laborchemisch die Diagnose einer Rhabdomyolyse gestellt [209]. Demnach lag zum Zeitpunkt POST bei 15 von 16 Läufern (93,75%) eine Rhabdomyolyse vor. Hierbei sei jedoch zu erwähnen, dass die CK-Werte der Läufer im Mittel auch bei PRE, aber auch bei RE noch deutlich erhöht waren, bis auf Werte weit oberhalb des Normbereichs. Der Abfall der CK in den Tagen und Wochen nach dem Ultralauf gilt als wichtigster und beständigster Indikator der physiologischen Regeneration: Hoffman et al. [210] fanden heraus, dass Läufer mit höheren CK-Werten nach einem 161 km Lauf mehr Muskelschmerzen, sowie muskuläre Erschöpfung angaben und zudem schlechtere Leistungen beim nach drei sowie fünf

Tagen folgenden 400 m Lauf erzielten. Neben der CK und dem in unserer Studie nicht untersuchtem Myoglobin, werden CK-MB und AST als Indikatoren der Rhabdomyolyse und zerstörte Membranen von Skelettmuskelzellen im Rahmen von Marathon- und Ultramarathonläufen herangezogen [205,206] (genaue Erläuterungen zu AST im Zusammenhang mit Muskelschäden folgen im nächsten Abschnitt 3.4.2 LDH, AST und ALT sowie zur CK-MB im nächsten Kapitel IV 3.5). Alle untersuchten Parameter waren bei unseren Probanden nach dem Lauf signifikant erhöht im Vergleich zur Baselineerhebung. Es wurde bereits gezeigt, dass Rhabdomyolyse durch exzessive körperliche Aktivität ausgelöst werden kann. Diese äußert sich durch Zerstörung von Muskelzellen und damit dem Austritt primär intrazellulärer Substanzen ins Blut und den Interzellulärraum. [140]

Wahrscheinlich geschieht dies vor allem durch eine mechanisch induzierte Schwächung des Sarkolemms, welches unter weiter anhaltender körperlicher Belastung mit hoher Intensität zum Einreißen neigt [103]. Die schwerwiegendste Komplikation der Rhabdomyolyse ist das akute Nierenversagen mit Myoglobinurie, welches lebensgefährlich sein kann [140] (potentielle Nierenschäden werden im Kapitel 3.2 tiefergehend betrachtet). Eine solche „Belastungs Rhabdomyolyse“ wurde auch im Rahmen von Ultramarathonläufen bereits beschrieben, bleibt dabei allerdings meist asymptomatisch und wahrscheinlich ohne Bezug zu klinischen Symptomen [206]. Auch die Tatsache, dass die CK-Werte in der Regeneration ohne Intervention wieder zu Baselinewerten abfallen (wenn auch weiterhin oberhalb des Normbereichs liegend), relativiert die Laborbefunde, sofern keine weiteren Risikofaktoren für Nierenschäden vorliegen.

Cairns und Hew-Butler [103] untersuchten den Zusammenhang von EAH und Rhabdomyolyse bei den Teilnehmern eines Ultralaufes über 100 km. Laut der Autoren verstärken niedrige Na Werte die CK-Anstiege. Die Rückkehr zur Normonatriämie könnte dabei Trigger für einen osmotischen Zellstress sein. Über eine hypoosmotische Zellschwellung kommt es womöglich zunächst zur vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und damit zu Kalziumpeaks, welche wiederum Proteasen aktivieren, die für Muskelzellabbau und damit zu einer CK-Erhöhung im Serum führen könnten. Wir konnten in unserer Studie eine signifikante Korrelation von Na- und CK-Werten feststellen (siehe Tabelle 7). Hoffman et al. [137] widersprechen der Beobachtung von Cairns und Hew-Butler ebenfalls: Sie wiesen zwar eine CK-Erhöhung nach 161 km Lauf nach,

stellten aber keine Korrelation mit den Na-Werten fest. Für weitere Ausführungen von Nierenschäden beim Ultralauf siehe auch Kapitel IV 3.2.

3.4.2 LDH, ALT und AST

Neben der CK zählen unter anderem LDH, ALT und AST als Marker für den diagnostischen Nachweis von Muskelschäden [139,140]. Die drei Parameter zeigten bei unseren Probanden allesamt deutliche Anstiege unmittelbar nach der Belastung und teilweise auch noch in der Regenerationsphase. ALT war auch bei RE noch signifikant höher als bei Baseline ($p = 0,024$). LDH zeigte im Bereich von 100-200 km Läufen dabei Ansteige auf das Zweifache [120], über fast Vierfache [23] oder im Rahmen eines 166 km Bergultramarahtons sogar das 4,4-fache [86] der Baselinewerte. Unsere Ergebnisse, die bei POST Werte um knapp das 2,5-fache höhere als bei PRE zeigten ($p < 0,001$), fallen dagegen fast mild aus. AST zeigte ebenfalls signifikante Erhöhungen nach dem Lauf ($p < 0,001$), die Transaminasen werden ausführlich unter dem Diskussionspunkt IV 3.3 abgehandelt. Um die Wirkung von Antioxidantien auf den Muskelschaden zu beurteilen, untersuchten Mastaloudis et al. [211] das Blut von 50 km Läufern. Abgesehen davon, dass die Forscher keinen signifikanten Effekt einer Antioxidantien-supplementierung zeigen konnten, stellte man doch, unabhängig ob Placebo- oder Kontrollgruppe, den möglichen Zusammenhang einer CK-Erhöhung und einer Akut-Phase-Reaktion heraus. So wurde eine Korrelation von CK mit CRP und LDH nachgewiesen [211]. Der Vergleich von POST LDH mit POST CK ergab bei unseren Probanden ebenfalls eine starke Korrelation ($r = 0,636$, $p = 0,008$). CRP zeigte dagegen keine Korrelationen, weder mit LDH noch mit CK.

Brancaccio, Lippi und Maffulli [139] empfehlen bei Sportlern die Erhebung des gesamten antioxidativen Status (Thiobarbitursäure, Malondialdehyd, Sulfhydrylgruppen, reduziertem Glutathion, oxidiertem Glutathion, Superoxid-Dismutase, Catalase und weiteren), um das Ausmaß der Muskelschäden, über die Standardparameter hinaus, besser abschätzen zu können. Dies könnte Gegenstand weiterer Forschungen im Ultralaufbereich sein.

3.5 Lediglich kurzfristige kardiovaskuläre Belastung durch Ultralaufen

Um mögliche Schäden des kardiovaskulären Systems einschätzen zu können, erhoben wir in unserer Studie Labormarker für myokardialen Schaden, nämlich CK-MB, kardiales

Troponin sowie das Hormon NT-proBNP und den als unabhängigen Risikoindikator Lipoprotein (a). Dass Ultramarathonlaufen mindestens kurzfristig eine enorme Belastung für das kardiovaskuläre System bedeutet, zeigen unter anderem die ausgeprägten Anstiege herzspezifischer Laborparameter wie CK-MB, NT-pro BNP und kardiales Troponin unmittelbar nach der Belastung. Bei unseren Probanden zeigten sich, in Übereinkunft mit der aktuellen Literatur, laborchemisch derzeit aber keine Hinweise auf langfristige kardiale Schäden induziert durch den Ultralauf. Im Folgenden soll daher auf die kurzfristigen Schäden eingegangen werden.

3.5.1 NT-proBNP

Kurzfristige, aber teilweise enorme NTproBNP Erhöhungen nach Ultraläufen von 100-200 km sind eher die Regel als eine Ausnahme [88,149], wie unsere Daten hochsignifikant bestätigen. Im Mittel zeigten unsere Probanden einen 15-fachen Anstieg im PRE-POST Vergleich ($p < 0,001$). Dies könnte Ausdruck akuten kardialen Stresses und einer Druck- und Volumenbelastung sein [150,151] (vergleiche Abbildung 19).

Hew-Butler et al. [152] untersuchten kardiale Marker von Athleten erstens bei einem zehn minütigen VO₂max Test bis zur Ausbelastung, zweitens bei einem 60 min Laufbandtest bei konstant 60% VO₂max und drittens bei einem 56 km Ultralauf. Sie fanden heraus, dass NTproBNP nur beim Ultralauf - wo der mittlere arterielle Druck und die Dicke des linken Ventrikels eigentlich reduziert sind [212]- signifikant (vierfach) erhöht war. Die Autoren diskutieren deshalb die Hypothese, dass BNP auch durch andere Stimuli ausgeschüttet werden könnte, z.B. bei Entzündung [213], verminderter Nierendurchblutung [214] oder Lipolyse [215]. Andere Autoren verneinen ebenfalls einen myokardialen Schaden durch Ausdauersport und erklären die Anstiege stattdessen mit einer Rolle des Hormons zur Zellprotektion und Wachstumsregulation [216]. Dies gilt es weiter zu untersuchen.

3.5.2 CK-MB

Neben NTproBNP und Troponin zählt die CK-MB zu den am besten untersuchten kardialen Biomarkern [154] bei Ultraläufen. Studien über Distanzen von 100-200 km [88,207] untersuchten die Konzentration des Enzyms im Blut ihrer Läufer und stellten, wie unser Ergebnisse bestätigen ($p = 0,001$), einen starken Anstieg unmittelbar nach der Belastung fest.

Erhöhungen der eigentlich als herzmuskelspezifisch anerkannten CK-MB gelten bei Langstreckenläufern eher als unspezifisch, weil diese unter der enormen Belastung auch in relevanten Konzentrationen im Skelettmuskel anfallen (157). Khodae et al. [154] bestimmten aus diesem Grund die CK-MB/CK Ratio als Indikator für tatsächlichen myokardialen Schaden in Abgrenzung von erhöhten Werten aufgrund von Skelettmuskelschäden. Eine CK-MB/CK Ratio größer als 2,6 % deutet dabei auf das Vorliegen eines myokardialen Schadens hin [153]. Nach diesem Kriterium weisen die Werte von 15 der insgesamt 16 untersuchten Mauerläufer bei PRE genau wie bei RE auf myokardiale Schäden hin. Neun der 16 Probanden zeigten nach dem Lauf (POST) Werte oberhalb den angegebenen 2,6%, die restlichen sieben blieben darunter. Dies deutet zumindest darauf hin, dass der Skelettmuskelschaden den kardialen Schaden unmittelbar nach dem Lauf überwiegt. Es bleibt, insbesondere bei der Diagnostik möglicher myokardialer Schäden, zu hinterfragen, welche Aussagekraft besagte Marker und die jeweils dazu definierten Cut-offs haben, wenn die Patienten keinerlei klinisch manifeste kardiologische Einschränkungen aufweisen und die Werte nur über kurze Zeiträume pathologisch werden.

3.5.2 cTnI

Kardiales Troponin (cTn) ist ein spezifischerer Marker für myokardialen Schaden als CK-MB [207]. Studien beim Ultralauf kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen: Einige Untersuchungen zeigten erhöhte Troponin-Werte während und nach Ultraläufen im Bereich von 100-200 km [149] sowie Erhöhungen der cTnT Isoform [154], während andere wiederum keine signifikanten Anstiege der Isoform cTnI nachweisen konnten [88,207]. Es ist bisher nicht bekannt, ob es einen Sensitivitäts- oder Spezifitätsunterschied zwischen cTnT oder cTnI nach sportlicher Belastung gibt [217]. Zur Übersicht der Troponin-Isoformen siehe Abbildung 5. Unsere Ergebnisse zeigten im PRE-POST Vergleich eine signifikante Erhöhung des cTnI ($p=0,004$). Bei PRE lag der Parameter bei 15 von 16 Läufern und bei RE bei zehn von 16 Läufern unterhalb der Nachweisgrenze. Bei POST zeigte er dagegen Werte ($M = 0,04 \pm SD 0,02 \text{ ng/dl}$), welche sogar knapp oberhalb des Normbereichs einzuordnen waren. Khodae et al. [154] fanden zudem heraus, dass cTnI positiv mit schnellen Endzeiten korreliert. Dies ließe darauf schließen, dass eine intensivere Belastung zu einem stärkeren Schaden des Myokards führt. Wir konnten allerdings keine signifikante Korrelation von cTnI mit der Gesamtlaufzeit feststellen. Gleichzeitig erklären die Autoren

[154] die Erhöhungen des Markers aber als gutartiges reversibles physiologisches Phänomen ohne Langzeitkonsequenzen, welches durch unsere Daten mit einem Absinken bei RE zu Baselinewerten unterstützt wird.

3.5.3 Lp(a)

Das als unabhängiger kardivaskulärer Risikofaktor herangezogene Lipoprotein (a) [160] wurde im Rahmen von Ultraläufen bisher noch nicht untersucht. Bei unseren Probanden kam es unmittelbar nach dem Lauf zum leichten Abfall und in der Regeneration zum leichten Anstieg des Lipoproteins, beide Veränderungen waren allerdings nicht signifikant. Der Mittelwert zum Messzeitpunkt RE lag dabei etwas oberhalb der Normwertgrenze ($M = 30,71 \text{ mg/dl} \pm \text{SD } 26,85 \text{ mg/dl}$; Normbereich 0-30mg/dl). Die in früheren Studien [160] berichteten signifikanten Erhöhungen bei Läufern konnten wir demnach nicht bestätigen.

Limitationen der Studie

Die Studienlage zum Thema Laborparameterveränderungen beim Ultralauf hat sich in den letzten Jahren insgesamt verbessert. Dennoch weichen Studienergebnisse oft erheblich voneinander oder widersprechen sich. Bisher untersuchte Ultraläufe -und damit auch die erhobenen Laborbefunde- lassen sich teilweise schwer miteinander vergleichen: Studienbedingte Faktoren, wie die Bedingungen des Laufes (Höhe, Luftfeuchtigkeit, Temperatur etc.), die Untersuchungszeitpunkte und -abläufe, sowie die Länge der Laufbelastung (die vorliegenden Studien variierten von 50 km-1600 km), sind teilweise sehr heterogen. Um zumindest den Einflussfaktor der Länge der Ultraläufe vergleichbar zu halten, haben wir in der Diskussion Studien herangezogen, deren Laufdistanz im Bereich von 100-200 km lag. Auch diese Spanne ist noch relativ weit und schränkt die Anzahl vergleichbarer Ergebnisse weiter ein. Während Faktoren wie Alter, Geschwindigkeit, Trainingszustand und Geschlecht zudem noch gut erfassbar sind, sind für bestimmte Laborparameter bei kleinen Stichprobengrößen statistisch valide Aussagen nur schwer zu erzielen. Ein Vergleich wird auch dadurch erschwert, dass labortechnische Abweichungen der Nachweismethoden und Messinstrumente vorliegen, besonders da einige Studien Jahrzehnte zurück liegen. Auch die Nachbereitung der Daten wie z.B. durch die Anwendung von Plasmavolumenanpassungen war unter den Studien nicht einheitlich.

Aus dem Studiendesign der FAMOS Studie selbst und der Durchführung ergeben sich einige mögliche Fehlerquellen: Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, die im Rahmen eines bestehenden Wettkampfes durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse zwar repräsentativ, aber wenig kontrollierbar. So waren beispielsweise die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr nicht standardisiert. Bei dieser Studie explizit kam es außerdem am Wettkampftag bei der ersten Verarbeitung der Laborproben teilweise zu geringen Zeitverzögerungen, wenn zur „Kernzeit“ viele Läufer gleichzeitig eintrafen.

Es ist bekannt, dass die endokrinologischen Parameter zirkadianen Rhythmen unterliegen, die wir aufgrund der unterschiedlichen Ankunftszeiten der Läufer im Ziel (zwischen 21:00 am Abend und 12 am nächsten Mittag) nicht berücksichtigen konnten. Teilweise wurden deshalb Korrelationen von Parametern mit dem Zeitraum (eingeteilt in 5 Gruppen) bei Erreichen des Zieles durchgeführt. Zur besseren Beurteilung vor allem der hormonellen Parameter und damit der Abschätzung von Fehlregulationen verschiedener Achsen hätte außerdem der Vergleich mit einer Kontrollgruppe weitere Erkenntnisse liefern können.

V. Schlussfolgerung

Wir konnten mit unserer umfassenden Analyse zeigen, dass durch Ultralaufen Veränderungen von Laborparametern aller untersuchten Organsysteme induziert werden.

Unsere Untersuchungen ergaben messzeitpunktspezifische signifikante Unterschiede bei rund zwei Drittel aller 67 untersuchten Parameter. In Übereinkunft mit früheren Studienergebnissen zeigten sich Erhöhungen in Muskel- und Leberstoffwechselfparametern sowie Nierenretentionsparametern, Entzündungs- und kardialen Markern. Diese stiegen vor allem unmittelbar nach dem 160 km-Lauf an, teilweise auf das 20-fache ihrer Ausgangswerte und viele auf Werte oberhalb des Normbereichs. Muskuläre Schäden sowie eine temporäre Minderdurchblutung innerer Organe könnten Erklärungsansatz dieser Laborwerte sein. Wir konnten keine Anhaltspunkte für eine Hämolyse oder Anämie feststellen. Die meisten Parameter der klinischen Chemie normalisierten sich nach einer Woche der Regeneration, was allenfalls für eine kurzfristige Schädigung von Nieren-, Leber- oder Herzmuskelzellen spricht. Deutlich erhöhte Lymphozytenzahlen und Entzündungsparameter wie CRP und PCT

nach dem Ultralauf sind Anzeichen einer generalisierten Entzündungsreaktion, wie sie in ähnlichem Maß schon bei Läufern kürzerer Distanzen geschildert wurde.

Deutliche Unterschiede zu bisherigen Studien finden sich insbesondere bei der Alpha-Amylase, welche bekannt ist als Indikator der sympathischen Stressantwort des Organismus. Der verzeichnete Abfall nach dem Lauf um rund 25% im Vergleich zur Baseline zeigte einen entgegengesetzten Trend zu bekannten Anstiegen bei kürzeren Distanzen und könnte Ausdruck einer abgeschwächten Sympathikus-Aktivität bei sehr langen Ausdauerbelastungen sein.

Die lange Laufdauer scheint außerdem besonderen Einfluss auf die Regulation des Wasserhaushaltes zu haben. Eine nicht-osmotische Stimulation von AVP zusammen mit einer zusätzlichen Hypoosmolarität, bedingt durch beispielsweise orale Flüssigkeitsaufnahme während der körperlichen Aktivität, die die Ausscheidungskapazität der Nieren und Schweißdrüsen überschreitet, könnte ein Erklärungsansatz für Elektrolytverschiebungen wie das Phänomen der EAH sein.

Während die Fettstoffwechsellparameter sowie das als Hormon des Fettstoffwechsels Leptin, entgegen unserer Hypothese, kaum oder keine Veränderungen durch den 160 km Lauf zeigten, kam es zu teilweise deutlichen Veränderungen wichtiger hormoneller Achsen:

Eine Überaktivierung der HPA-Achse mit stark erhöhten Werten für ACTH und Cortisol nach dem Lauf indiziert eine enorme Stressantwort des Organismus und ist zugleich als Ausdruck einer äußerst katabolen Stoffwechsellage zu werten. Die überaktivierte Stressachse könnte außerdem einen Einfluss auf die niedrigen Testosteronwerte haben und damit auf die HPG-Achse. Hypothesen zur Genese des Testosteronabfalls durch Interaktion von Hormonen sind allerdings vielfältig: Möglich ist beispielsweise auch eine verminderte GnRH-Rezeptorsensibilität oder LH-Rezeptoren-Desensibilisierung. Die genauen Mechanismen und Interaktionen der beiden Achsen sowie langfristige Auswirkungen wie eine mögliche NNR-Insuffizienz oder Fertilitätsstörungen bleiben aber nach wie vor zu klären.

Hormonelle Imbalancen zeigten sich weiterhin für die Wachstumshormon-Achse, deren Mediator IGF-1 bei körperlicher Aktivität in der Regel ansteigt, beim Ultralauf aber sogar erniedrigte Werte zeigt. Dies könnte der äußerst katabolen Stoffwechsellage geschuldet sein.

Dies ist zudem die erste Studie, die die thyreotrope Achse beim Ultralauf untersucht hat. Signifikante Veränderungen der freien Hormone sprechen auch bei dieser Achse für entkoppelte Feedbackmechanismen oder sind Ausdruck des enormen Energiedefizits.

Literaturverzeichnis

1. Schöneborn D, Thouet T, Schmidt-Hellinger P, Bobbert T, Diederich S, Zimmer J, Wolfarth B. Laborparameterveränderungen beim 160 km Ultralauf. *Sports Orthop Traumatol*. 2018 May 1;34:191.
2. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol*. 2018;9:634.
3. Kupchak BR, Kraemer WJ, Hoffman MD, Phinney SD, Volek JS. The impact of an ultramarathon on hormonal and biochemical parameters in men. *Wilderness Environ Med*. 2014 Sep;25(3):278–88.
4. Rama LM, Minuzzi LG, Carvalho HM, Costa RJS, Teixeira AM. Changes of Hematological Markers during a Multi-stage Ultra-marathon Competition in the Heat. *Int J Sports Med*. 2016 Feb;37(2):104–11.
5. Krabak B, Waite B, Lipman G. Evaluation and Treatment of Injury and Illness in the Ultramarathon Athlete. Vol. 25. 2014.
6. Knechtle B, Stiefel M, Rosemann T, Rust C, Zingg M. [Running and the association with anthropometric and training characteristics]. *Ther Umsch Rev Ther*. 2015 May;72(5):343–55.
7. Kluitenberg B, van Middelkoop M, Diercks R, van der Worp H. What are the Differences in Injury Proportions Between Different Populations of Runners? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ*. 2015 Aug;45(8):1143–61.
8. Schnohr P, O’Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 10;65(5):411–9.
9. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Garatachea N, Lucia A. Strenuous Exercise Worse Than Sedentarism? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 23;65(24):2673–4.
10. Millet GP, Millet GY. Ultramarathon is an outstanding model for the study of adaptive responses to extreme load and stress. *BMC Med*. 2012 Jul 19;10:77.
11. Fallon KE. The acute phase response and exercise: the ultramarathon as prototype exercise. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2001 Jan;11(1):38–43.
12. Hurdziel R, Peze T, Daugherty J, Girard J, Poussel M, Poletti L, Basset P, Theunynck D. Combined effects of sleep deprivation and strenuous exercise on cognitive performances during The North Face(R) Ultra Trail du Mont Blanc(R) (UTMB(R)). *J Sports Sci*. 2015;33(7):670–4.
13. Asplund CA, O’Connor FG, Noakes TD. Exercise-associated collapse: an evidence-based review and primer for clinicians. *Br J Sports Med*. 2011 Nov;45(14):1157–62.
14. Peters EM, Goetzsche JM, Grobbelaar B, Noakes TD. Vitamin C supplementation reduces the incidence of postrace symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr*. 1993 Feb;57(2):170–4.
15. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur J Appl Physiol*. 1996;73(5):488–90.

16. Siegl A, M Kosel E, Tam N, Koschnick S, Langerak NG, Skorski S, Meyer T, Lamberts RP. Submaximal Markers of Fatigue and Overreaching; Implications for Monitoring Athletes. *Int J Sports Med*. 2017 Sep;38(9):675–82.
17. Clenin GE, Cordes M. [Laboratory analyses in sports medicine]. *Ther Umsch Rev Ther*. 2015 May;72(5):311–9.
18. Carfagno DG, Hendrix JC 3rd. Overtraining syndrome in the athlete: current clinical practice. *Curr Sports Med Rep*. 2014 Feb;13(1):45–51.
19. Budgett R. Overtraining syndrome. *Br J Sports Med*. 1990 Dec;24(4):231–6.
20. Le Meur Y, Hausswirth C, Natta F, Couturier A, Bignet F, Vidal PP. A multidisciplinary approach to overreaching detection in endurance trained athletes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2013 Feb;114(3):411–20.
21. Brooks K, Carter J. Overtraining, Exercise, and Adrenal Insufficiency. *J Nov Physiother*. 2013 Feb 16;3(125).
22. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, Raglin J, Rietjens G, Steinacker J, Urhausen A. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Jan;45(1):186–205.
23. Wu HJ, Chen KT, Shee BW, Chang HC, Huang YJ, Yang RS. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World J Gastroenterol WJG*. 2004 Sep 15;10(18):2711–4.
24. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, Mereles D, Amr A, Buss S, Keller A, Giannitsis E, Jensen K, Katus HA, Meder B. Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury--a metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem*. 2015 Oct;61(10):1246–55.
25. Stelzer I, Kropfl JM, Fuchs R, Pekovits K, Mangge H, Raggam RB, Gruber HJ, Pruller F, Hofmann P, Truschnig-Wilders M, Obermayer-Pietsch B, Haushofer AC, Kessler HH, Machler P. Ultra-endurance exercise induces stress and inflammation and affects circulating hematopoietic progenitor cell function. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Oct;25(5):e442-450.
26. Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):1273–98.
27. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Jul;5(7):374–81.
28. Rivier C, Vale W. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology*. 1983 Sep;113(3):939–42.
29. Dallman MF, Jones MT. Corticosteroid feedback control of ACTH secretion: effect of stress-induced corticosterone secretion on subsequent stress responses in the rat. *Endocrinology*. 1973 May;92(5):1367–75.
30. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015 Apr;48(4):209–16.

31. Szivak TK, Hooper DR, Dunn-Lewis C, Comstock BA, Kupchak BR, Apicella JM, Saenz C, Maresh CM, Denegar CR, Kraemer WJ. Adrenal cortical responses to high-intensity, short rest, resistance exercise in men and women. *J Strength Cond Res.* 2013 Mar;27(3):748–60.
32. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinol.* 2009 Mar;200(3):259–71.
33. Kleine B, Rossmannith W. *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
34. Nagel D, Seiler D, Franz H. Biochemical, hematological and endocrinological parameters during repeated intense short-term running in comparison to ultra-long-distance running. *Int J Sports Med.* 1992 May;13(4):337–43.
35. Bonen A, Keizer HA. Pituitary, ovarian, and adrenal hormone responses to marathon running. *Int J Sports Med.* 1987 Dec;8 Suppl 3:161–7.
36. Hackney AC. Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the “exercise-hypogonadal male condition”. *J Endocrinol Invest.* 2008 Oct;31(10):932–8.
37. MacConnie SE, Barkan A, Lampman RM, Schork MA, Beitins IZ. Decreased hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *N Engl J Med.* 1986 Aug 14;315(7):411–7.
38. Daly W, Seegers CA, Rubin DA, Dobridge JD, Hackney AC. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2005 Jan;93(4):375–80.
39. Anderson T, Lane AR, Hackney AC. Cortisol and testosterone dynamics following exhaustive endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2016 Aug;116(8):1503–9.
40. Fabbri A, Tinajero JC, Dufau ML. Corticotropin-releasing factor is produced by rat Leydig cells and has a major local antireproductive role in the testis. *Endocrinology.* 1990 Sep;127(3):1541–3.
41. Copeland J, Verzosa M. ENDOCRINE RESPONSE TO AN ULTRA-MARATHON IN PRE- AND POST-MENOPAUSAL WOMEN. *Biol Sport.* 2014 Jun;31(2):125–31.
42. Ruggiero RJ, Likis FE. Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *J Midwifery Womens Health.* 2002 Jun;47(3):130–8.
43. Bobbert T, Mai K, Brechtel L, Schulte HM, Weger B, Pfeiffer AFH, Spranger J, Diederich S. Leptin and endocrine parameters in marathon runners. *Int J Sports Med.* 2012 Mar;33(3):244–8.
44. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med.* 2014 Apr;48(7):491–7.
45. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):471–8.
46. Maimoun L, Lumbroso S, Manetta J, Paris F, Leroux JL, Sultan C. Testosterone is significantly reduced in endurance athletes without impact on bone mineral density. *Horm Res.* 2003;59(6):285–92.

47. Winters SJ. Laboratory Assessment of Testicular Function. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
48. Riggs BL, Eastell R. Exercise, hypogonadism, and osteopenia. *JAMA*. 1986 Jul 18;256(3):392–3.
49. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):687–701.
50. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1998 Jan;84(1):37–46.
51. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs*. 2014 Jul;74(11):1195–207.
52. Corrigan B. DHEA and sport. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2002 Jul;12(4):236–41.
53. Collomp K, Buisson C, Lasne F, Collomp R. DHEA, physical exercise and doping. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jan;145:206–12.
54. Ponjee GA, De Rooy HA, Vader HL. Androgen turnover during marathon running. *Med Sci Sports Exerc*. 1994 Oct;26(10):1274–7.
55. Robertson DM, Cahir N, Findlay JK, Burger HG, Groome N. The Biological and Immunological Characterization of Inhibin A and B Forms in Human Follicular Fluid and Plasma¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Mar 1;82(3):889–96.
56. O'Connor AE, De Kretser DM. Inhibins in normal male physiology. *Semin Reprod Med*. 2004 Aug;22(3):177–85.
57. Frystyk J. Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Jan;42(1):58–66.
58. Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP. The Exercise-Induced Growth Hormone Response in Athletes. *Sports Med*. 2003 Jul 1;33(8):599–613.
59. Elloumi M, El Elj N, Zaouali M, Maso F, Filaire E, Tabka Z, Lac G. IGFBP-3, a sensitive marker of physical training and overtraining. *Br J Sports Med*. 2005 Sep;39(9):604–10.
60. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4712–20.
61. Gunawardane K, Krarup Hansen T, Sandahl Christiansen J, Lunde Jorgensen JO. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
62. Eliakim A, Nemet D. Exercise training, physical fitness and the growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis and cytokine balance. *Med Sport Sci*. 2010;55:128–40.

63. Bobbert T, Brechtel L, Mai K, Otto B, Maser-Gluth C, Pfeiffer AFH, Spranger J, Diederich S. Adaptation of the hypothalamic-pituitary hormones during intensive endurance training. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Nov;63(5):530–6.
64. Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, Evans WS, Veldhuis JD, Rogol AD. Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1992 Jun;72(6):2188–96.
65. Berg U, Enqvist JK, Mattsson CM, Carlsson-Skwirut C, Sundberg CJ, Ekblom B, Bang P. Lack of sex differences in the IGF-IGFBP response to ultra endurance exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2008 Dec;18(6):706–14.
66. Koziris LP, Hickson RC, Chatterton RTJ, Groseth RT, Christie JM, Goldflies DG, Unterman TG. Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1999 Apr;86(4):1436–42.
67. Koistinen H, Koistinen R, Selenius L, Ylikorkala Q, Seppala M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1996 Mar;80(3):760–4.
68. Gomez-Merino D, Chennaoui M, Drogou C, Guezennec CY. Influence of energy deficiency on the insulin-like growth factor I axis in a military training program. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2004 Jul;36(7):506–11.
69. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2005 Sep;37(9):577–84.
70. Hackney AC, Davis HC, Lane AR. Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise. *Front Horm Res*. 2016;47:1–11.
71. Simsch C, Lormes W, Petersen KG, Baur S, Liu Y, Hackney AC, Lehmann M, Steinacker JM. Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers. *Int J Sports Med*. 2002 Aug;23(6):422–7.
72. Steinacker JM, Brkic M, Simsch C, Nething K, Kresz A, Prokopchuk O, Liu Y. Thyroid hormones, cytokines, physical training and metabolic control. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2005 Sep;37(9):538–44.
73. Roupas ND, Mamali I, Maragkos S, Leonidou L, Armeni AK, Markantes GK, Tsekouras A, Sakellaropoulos GC, Markou KB, Georgopoulos NA. The effect of prolonged aerobic exercise on serum adipokine levels during an ultra-marathon endurance race. *Horm Athens Greece*. 2013 Jun;12(2):275–82.
74. Zaccaria M, Ermolao A, Brugin E, Bergamin M. Plasma leptin and energy expenditure during prolonged, moderate intensity, treadmill exercise. *J Endocrinol Invest*. 2013 Jun;36(6):396–401.
75. Zaccaria M, Ermolao A, Roi GS, Englaro P, Tegon G, Varnier M. Leptin reduction after endurance races differing in duration and energy expenditure. *Eur J Appl Physiol*. 2002 Jun;87(2):108–11.
76. Arakawa K, Hosono A, Shibata K, Ghadimi R, Fuku M, Goto C, Imaeda N, Tokudome Y, Hoshino H, Marumoto M, Kobayashi M, Suzuki S, Tokudome S. Changes in blood biochemical markers before, during, and after a 2-day ultramarathon. *Open Access J Sports Med*. 2016;7:43–50.

77. Emed LGM, Passaglia DG, Guerios ST, Joao PGD, Moser AIS, Abdalla DSP, Guarita-Souza LC, Mikilita ES, Baena CP, da Costa ABBA, Faria-Neto JR. Acute modification in plasma lipid levels in ultramarathon runners. *J Sports Sci.* 2016 Sep;34(17):1657–61.
78. Chiu YH, Lai JI, Wang SH, How CK, Li LH, Kao WF, Yang CC, Chen RJ. Early changes of the anemia phenomenon in male 100-km ultramarathoners. *J Chin Med Assoc JCMA.* 2015 Feb;78(2):108–13.
79. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Aloe R, Banfi G, Guidi GC. Foot-strike haemolysis after a 60-km ultramarathon. *Blood Transfus.* 2012 Jul;10(3):377–83.
80. Robinson Y, Cristancho E, Boning D. Intravascular hemolysis and mean red blood cell age in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Mar;38(3):480–3.
81. Carlson DL, Mawdsley RH. Sports anemia: a review of the literature. *Am J Sports Med.* 1986 Apr;14(2):109–12.
82. Robach P, Boisson RC, Vincent L, Lundby C, Moutereau S, Gergele L, Michel N, Duthil E, Féasson L, Millet GY. Hemolysis induced by an extreme mountain ultra-marathon is not associated with a decrease in total red blood cell volume. *Scand J Med Sci Sports.* 2014 Feb;24(1):18–27.
83. Shin YO, Lee JB. Leukocyte chemotactic cytokine and leukocyte subset responses during ultra-marathon running. *Cytokine.* 2013 Feb;61(10, eotaxin showed similar patterns of responses in related leukocyte subsets, but RANTES did not.):364–9.
84. Nieman DC, Dumke CI, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty LS, Lind RH, Morrow JD. Immune and oxidative changes during and following the Western States Endurance Run. *Int J Sports Med.* 2003 Oct;24(7):541–7.
85. Jastrzebski Z, Zychowska M, Jastrzebska M, Prusik K, Prusik K, Kortas J, Ratkowski W, Konieczna A, Radziminski L. Changes in blood morphology and chosen biochemical parameters in ultra-marathon runners during a 100-km run in relation to the age and speed of runners. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(5):801–14.
86. Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson RC, Gergel e L, F easson L, Martin V. Neuromuscular Consequences of an Extreme Mountain Ultra-Marathon. *PLoS ONE.* 2011;6(2).
87. Tomaszewski M, Charchar FJ, Przybycin M, Crawford L, Wallace AM, Gosek K, Lowe GD, Zukowska-Szczechowska E, Grzeszczak W, Sattar N, Dominiczak AF. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: how low can you go? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Sep 1;23(9):1640–4.
88. Kim YJ, Kim CH, Shin KA, Kim AC, Lee YH, Goh CW, Oh JK, Nam HS, Park Y. Cardiac markers of EIH athletes in ultramarathon. *Int J Sports Med.* 2012 Mar;33(3):171–6.
89. Henson D, Nieman D, Davis JM, Dumke C, Gross S, Murphy A, Carmichael M, Jenkins DP, Quindry J, McAnulty S, McAnulty L, Utter A, Mayer E. Post-160-km race illness rates and decreases in granulocyte respiratory burst and salivary IgA output are not countered by quercetin ingestion. *Int J Sports Med.* 2008 Oct;29(10):856–63.
90. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI, Vasiliou P, Shek P, Shephard RJ. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2003 Jan 2;121(1):9–14.

91. Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 3., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2011.
92. Papassotiriou I, Alexiou VG, Tsironi M, Skenderi K, Spanos A, Falagas ME. Severe aseptic inflammation caused by long distance running (246 km) does not increase procalcitonin. *Eur J Clin Invest*. 2008 Apr;38(4):276–9.
93. Hou SK, Chiu YH, Tsai YF, Tai LC, Hou PC, How CK, Yang CC, Kao WF. Clinical Impact of Speed Variability to Identify Ultramarathon Runners at Risk for Acute Kidney Injury. *PLoS ONE*. 2015;10(7).
94. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 May;34(4):486–96.
95. Bosch JA, Veerman ECI, de Geus EJ, Proctor GB. alpha-Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology*. 2011 May;36(4):449–53.
96. Kilian Y, Engel F, Wahl P, Achtzehn S, Sperlich B, Mester J. Markers of biological stress in response to a single session of high-intensity interval training and high-volume training in young athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2016 Dec;116(11–12):2177–86.
97. Rojas Vega S, Hollmann W, Struder HK. Influences of exercise and training on the circulating concentration of prolactin in humans. *J Neuroendocrinol*. 2012 Mar;24(3):395–402.
98. Mellor AJ, Boos CJ, Ball S, Burnett A, Pattman S, Redpath M, Woods DR. Copeptin and arginine vasopressin at high altitude: relationship to plasma osmolality and perceived exertion. *Eur J Appl Physiol*. 2015 Jan;115(1):91–8.
99. Hew-Butler T. Arginine vasopressin, fluid balance and exercise: is exercise-associated hyponatraemia a disorder of arginine vasopressin secretion? *Sports Med Auckl NZ*. 2010 Jun 1;40(6):459–79.
100. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Fenske W. Copeptin as a biomarker and a diagnostic tool in the evaluation of patients with polyuria-polydipsia and hyponatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;30(2):235–47.
101. Hew-Butler T, Hoffman MD, Stuempfle KJ, Rogers IR, Morgenthaler NG, Verbalis JG. Changes in Copeptin and Bioactive Vasopressin in Runners With and Without Hyponatremia. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2011 May;21(3):211–7.
102. Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle KJ, Speedy DB, Siegel AJ, Noakes TD, Soldin SJ, Verbalis JG. Osmotic and nonosmotic regulation of arginine vasopressin during prolonged endurance exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2072–8.
103. Cairns RS, Hew-Butler T. Proof of concept: hypovolemic hyponatremia may precede and augment creatine kinase elevations during an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol*. 2016 Mar;116(3):647–55.
104. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, Page AJ, Reid SA, Rehrer NJ, Roberts WO, Rogers IR, Rosner MH, Siegel AJ, Speedy DB, Stuempfle KJ, Verbalis JG, Weschler LB, Wharam P. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2008 Mar;18(2):111–21.

105. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC, Dugas J, Meeuwisse W, Noakes T, Reid S, Siegel A, Speedy D, Stuempfle K, Verbalis J, Weschler L. Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2005 Jul;15(4):208–13.
106. Bracher A, Knechtle B, Gnadinger M, Burge J, Rust CA, Knechtle P, Rosemann T. Fluid intake and changes in limb volumes in male ultra-marathoners: does fluid overload lead to peripheral oedema? *Eur J Appl Physiol*. 2012 Mar;112(3):991–1003.
107. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med*. 2000 May 2;132(9):711–4.
108. Almond CSD, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, Duncan CN, Olson DP, Salerno AE, Newburger JW, Greenes DS. Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1550–6.
109. Lindinger MI. Potassium regulation during exercise and recovery in humans: implications for skeletal and cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol*. 1995 Apr;27(4):1011–22.
110. Sahlin K, Broberg S. Release of K⁺ from muscle during prolonged dynamic exercise. *Acta Physiol Scand*. 1989 Jun;136(2):293–4.
111. Mohseni M, Silvers S, McNeil R, Diehl N, Vadeboncoeur T, Taylor W, Shapiro S, Roth J, Mahoney S. Prevalence of Hyponatremia, Renal Dysfunction, and Other Electrolyte Abnormalities Among Runners Before and After Completing a Marathon or Half Marathon. *Sports Health*. 2011 Mar;3(2):145–51.
112. Casoni I, Guglielmini C, Graziano L, Reali MG, Mazzotta D, Abbasciano V. Changes of magnesium concentrations in endurance athletes. *Int J Sports Med*. 1990 Jun;11(3):234–7.
113. Carvil P, Cronin J. Magnesium and Implications on Muscle Function. *Strength Cond J* [Internet]. 2010;32(1). Available from: https://journals.lww.com/nsca-scj/Fulltext/2010/02000/Magnesium_and_Implications_on_Muscle_Function.7.aspx
114. Siegel AJ, Januzzi J, Sluss P, Lee-Lewandrowski E, Wood M, Shirey T, Lewandrowski KB. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *Am J Clin Pathol*. 2008 Jun;129(6):948–51.
115. Castenfors J, Mossfeldt F, Piscator M. Effect of prolonged heavy exercise on renal function and urinary protein excretion. *Acta Physiol Scand*. 1967 Jun;70(2):194–206.
116. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Sports Med Auckl NZ*. 1984 Apr;1(2):125–53.
117. Rocker L, Kirsch KA, Heyduck B, Altenkirch HU. Influence of prolonged physical exercise on plasma volume, plasma proteins, electrolytes, and fluid-regulating hormones. *Int J Sports Med*. 1989 Aug;10(4):270–4.
118. Kosunen KJ, Pakarinen AJ. Plasma renin, angiotensin II, and plasma and urinary aldosterone in running exercise. *J Appl Physiol*. 1976 Jul;41(1):26–9.
119. Hodgson LE, Walter E, Venn RM, Galloway R, Pitsiladis Y, Sardat F, Forni LG. Acute kidney injury associated with endurance events-is it a cause for concern? A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;3(1):e000093.

120. Shin KA, Park KD, Ahn J, Park Y, Kim YJ. Comparison of Changes in Biochemical Markers for Skeletal Muscles, Hepatic Metabolism, and Renal Function after Three Types of Long-distance Running: Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3657.
121. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-212.
122. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Aug;40(2):221–6.
123. Jastrzebski Z, Zychowska M, Radziminski L, Konieczna A, Kortas J. Damage to Liver and Skeletal Muscles in Marathon Runners During a 100 km Run With Regard to Age and Running Speed. *J Hum Kinet*. 2015 Mar 29;45:93–102.
124. Penndorf V, Saner F, Gerken G, Canbay A. [Liver parameters in intensive care medicine]. *Zentralbl Chir*. 2013 Dec;138(6):636–42.
125. Vroon DH, Israili Z. Aminotransferases. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths; 1990.
126. Banfi G, Colombini A, Lombardi G, Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine. *Adv Clin Chem*. 2012;56:1–54.
127. Nagel D, Seiler D, Franz H, Jung K. Ultra-long-distance running and the liver. *Int J Sports Med*. 1990 Dec;11(6):441–5.
128. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*. 2012 Oct;7 Suppl 3:S193-199.
129. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2001 Jun;20(3):265–9.
130. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 Aug;8(3):513–30.
131. Kalakonda A, John S. *Physiology, Bilirubin*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
132. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*. 2008 Mar 20;245(3):194–205.
133. Swift DL, Johannsen NM, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of different doses of aerobic exercise training on total bilirubin levels. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Apr;44(4):569–74.
134. De Paz JA, Villa JG, Lopez P, Gonzalez-Gallego J. Effects of long-distance running on serum bilirubin. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 Dec;27(12):1590–4.
135. Rubio-Arias JÁ, Ávila-Gandía V, López-Román FJ, Soto-Méndez F, Alcaraz PE, Ramos-Campo DJ. Muscle damage and inflammation biomarkers after two ultra-endurance mountain races of different distances: 54 km vs 111 km. *Physiol Behav*. 2019 Jun 1;205:51–7.

136. Cabaniss CD. Creatine Kinase. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths; 1990.
137. Hoffman MD, Ingwerson JL, Rogers IR, Hew-Butler T, Stuempfle KJ. Increasing creatine kinase concentrations at the 161-km Western States Endurance Run. *Wilderness Environ Med*. 2012 Mar;23(1):56–60.
138. Magrini D, Khodae M, San-Millan I, Hew-Butler T, Provance AJ. Serum creatine kinase elevations in ultramarathon runners at high altitude. *Phys Sportsmed*. 2017 Jan 24;1–5.
139. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jun;48(6):757–67.
140. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):62–72.
141. Hoffman MD, Stuempfle KJ. Muscle Cramping During a 161-km Ultramarathon: Comparison of Characteristics of Those With and Without Cramping. *Sports Med - Open*. 2015;1(1):8.
142. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull*. 2007;81–82:209–30.
143. Lambert MI, Dugas JP, Kirkman MC, Mokone GG, Waldeck MR. Changes in Running Speeds in a 100 KM Ultra-Marathon Race. *J Sports Sci Med*. 2004 Sep;3(3):167–73.
144. Oxborough D, Shave R, Warburton D, Williams K, Oxborough A, Charlesworth S, Foulds H, Hoffman MD, Birch K, George K. Dilatation and dysfunction of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise: exploratory insights from conventional two-dimensional and speckle tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 May;4(3):253–63.
145. Trivax JE, Franklin BA, Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, deJong AT, Colar JM, Haines DE, McCullough PA. Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010 May;108(5):1148–53.
146. Gencer B, Kronenberg F, Stros ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J*. 2017 May 21;38(20):1553–60.
147. Maranhao RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Jul;103(1):76–84.
148. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and. *Cardiovasc J Afr*. 2013 Aug;24(7):286–9.
149. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):751–8.
150. Scharhag J, George K, Shave R, Urhausen A, Kindermann W. Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Aug;40(8):1408–15.
151. Huang WS, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang HD. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism*. 2002 Nov;51(11):1423–6.

152. Hew-Butler T, Noakes TD, Soldin SJ, Verbalis JG. Acute changes in endocrine and fluid balance markers during high-intensity, steady-state, and prolonged endurance running: unexpected increases in oxytocin and brain natriuretic peptide during exercise. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159(6):729–37.
153. Kim YJ, Shin YO, Lee JB, Lee YH, Shin KA, Kim AC, Goh CW, Kim C, Oh JK, Min YK, Yang HM. The effects of running a 308 km ultra-marathon on cardiac markers. *Eur J Sport Sci.* 2014;14 Suppl 1:S92-97.
154. Khodaei M, Spittler J, VanBaak K, Changstrom BG, Hill JC. Effects of Running an Ultramarathon on Cardiac, Hematologic, and Metabolic Biomarkers. *Int J Sports Med.* 2015 Nov;36(11):867–71.
155. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochem Biokhimiia.* 2013 Dec;78(13):1447–65.
156. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(9):552–6.
157. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:609–21.
158. Seidl J, Asplund CA. Effects of excessive endurance activity on the heart. *Curr Sports Med Rep.* 2014 Dec;13(6):361–4.
159. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D, Thompson PD. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jul 13;56(3):169–76.
160. Cardoso GC, Posadas C, Orvananos OO, Peniche C, Zamora J, Aguilar R, Holguin JA, Raynaud AS, Morrisett JD, Guevara JJ. Long distance runners and body-builders exhibit elevated plasma levels of lipoprotein(a). *Chem Phys Lipids.* 1994 Jan;67–68:207–21.
161. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis.* 1989 Aug;78(2–3):145–50.
162. Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol.* 2014 Jul;4(3):1121–55.
163. Filaire E, Bernain X, Sagnol M, Lac G. Preliminary results on mood state, salivary testosterone:cortisol ratio and team performance in a professional soccer team. *Eur J Appl Physiol.* 2001 Dec;86(2):179–84.
164. Fournier PE, Stalder J, Mermillod B, Chantraine A. Effects of a 110 kilometers ultra-marathon race on plasma hormone levels. *Int J Sports Med.* 1997 May;18(4):252–6.
165. Deneen WP, Jones AB. Cortisol and Alpha-amylase changes during an Ultra-Running Event. *Int J Exerc Sci.* 2017;10(4):531–40.
166. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, Mengel A, Christiansen JS, Schmitz OE, Moller N. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 Jul;283(1):E172-177.
167. Tabata I, Ogita F, Miyachi M, Shibayama H. Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1991 Nov;71(5):1807–12.

168. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M33–8.
169. Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2003 Mar;94(3):869–75.
170. Peters EM, Anderson R, Nieman DC, Fickl H, Jogessar V. Vitamin C supplementation attenuates the increases in circulating cortisol, adrenaline and anti-inflammatory polypeptides following ultramarathon running. *Int J Sports Med.* 2001 Oct;22(7):537–43.
171. Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 1996 Aug;28(8):1015–9.
172. Galbo H, Hummer L, Peterson IB, Christensen NJ, Bie N. Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man. *Eur J Appl Physiol.* 1977 Jan 14;36(2):101–6.
173. Tanaka H, Cleroux J, de Champlain J, Ducharme JR, Collu R. Persistent effects of a marathon run on the pituitary-testicular axis. *J Endocrinol Invest.* 1986 Apr;9(2):97–101.
174. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res.* 2003 Oct;15(5):373–7.
175. Brisson GR, Peronnet F, Ledoux M, Pellerin-Massicotte J, Matton P, Garceau F, Boisvert PJ. Temperature-induced hyperprolactinemia during exercise. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 1986 Apr;18(4):283–4.
176. Kuoppasalmi K. Plasma testosterone and sex-hormone-binding globulin capacity in physical exercise. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980 Jan 1;40(5):411–8.
177. Nemet D, Connolly PH, Pontello-Pescatello AM, Rose-Gottron C, Larson JK, Galassetti P, Cooper DM. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Jan;96(1):276–82.
178. Sander M, Rucker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *Int J Sports Med.* 1988 Apr;9(2):123–6.
179. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes.* 1996 Nov;45(11):1511–5.
180. Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS, Hickner RC. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism.* 1997 Oct;46(10):1109–12.
181. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med.* 2008 Dec;14(11–12):741–51.
182. Pestell RG, Ward GM, Galvin P, Best JD, Alford FP. Impaired glucose tolerance after endurance exercise is associated with reduced insulin secretion rather than altered insulin sensitivity. *Metabolism.* 1993 Mar;42(3):277–82.
183. Tomaszewski M, Charchar FJ, Crawford L, Zukowska-Sczechowska E, Grzeszczak W, Sattar N, Dominiczak AF. Serum C-reactive protein and lipids in ultra-Marathon runners. *Am J Cardiol.* 2004 Jul 1;94(1):125–6.

184. Miloski B, de Freitas VH, Nakamura FY, de A Nogueira FC, Bara-Filho MG. Seasonal Training Load Distribution of Professional Futsal Players: Effects on Physical Fitness, Muscle Damage and Hormonal Status. *J Strength Cond Res.* 2016 Jun;30(6):1525–33.
185. Hu M, Lin W. Effects of exercise training on red blood cell production: implications for anemia. *Acta Haematol.* 2012;127(3):156–64.
186. Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1991 Dec;23(12):1338–48.
187. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001 Apr;280(4):C769-774.
188. Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train.* 2006 Dec;41(4):457–65.
189. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:355–80.
190. Kim D, Ha JW. Hypertensive response to exercise: mechanisms and clinical implication. *Clin Hypertens.* 2016 Jul 26;22:17–17.
191. KOIBUCHI E, SUZUKI Y. Exercise upregulates salivary amylase in humans (Review). *Exp Ther Med.* 2014 Apr;7(4):773–7.
192. Gill SK, Teixeira AM, Rosado F, Hankey J, Wright A, Marczak S, Murray A, Costa RJS. The impact of a 24-h ultra-marathon on salivary antimicrobial protein responses. *Int J Sports Med.* 2014 Oct;35(11):966–71.
193. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006 Jan;52(1):112–9.
194. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, Mendelson JH, Mello NK, Adner M, Shirey T, Glowacki J, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med.* 2007 May;120(5):461.e11-17.
195. Atanasovska T, Petersen AC, Rouffet DM, Billaut F, Ng I, McKenna MJ. Plasma K⁺ dynamics and implications during and following intense rowing exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Jul 1;117(1):60–8.
196. Murphy KT, Petersen AC, Goodman C, Gong X, Leppik JA, Garnham AP, Cameron-Smith D, Snow RJ, McKenna MJ. Prolonged submaximal exercise induces isoform-specific Na⁺-K⁺-ATPase mRNA and protein responses in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Feb;290(2):R414-424.
197. Costa RJS, Gill SK, Hankey J, Wright A, Marczak S. Perturbed energy balance and hydration status in ultra-endurance runners during a 24 h ultra-marathon. *Br J Nutr.* 2014 Aug 14;112(3):428–37.
198. Martin-Calderon JL, Bustos F, Tuesta-Reina LR, Varona JM, Caballero L, Solano F. Choice of the best equation for plasma osmolality calculation: Comparison of fourteen formulae. *Clin Biochem.* 2015 May;48(7–8):529–33.

199. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Jul 26;55(8):1074–89.
200. Hoffman MD, Weiss RH. Does Acute Kidney Injury From an Ultramarathon Increase the Risk for Greater Subsequent Injury? *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2016 Sep;26(5):417–22.
201. Wolyniec W, Ratkowski W, Kasprowicz K, Jastrzebski Z, Malgorzewicz S, Witek K, Grzywacz T, Zmijewski P, Renke M. Glomerular Filtration Rate is Unchanged By Ultramarathon. *J Strength Cond Res*. 2017 Dec 27;
202. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LMJ. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician*. 2004 Jun 1;69(11):2599–606.
203. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem*. 2000 Dec;46(12):2050–68.
204. Miyata M, Kasai H, Kawai K, Yamada N, Tokudome M, Ichikawa H, Goto C, Tokudome Y, Kuriki K, Hoshino H, Shibata K, Suzuki S, Kobayashi M, Goto H, Ikeda M, Otsuka T, Tokudome S. Changes of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels during a two-day ultramarathon race period in Japanese non-professional runners. *Int J Sports Med*. 2008 Jan;29(1):27–33.
205. Spiropoulos K, Trakada G. Hematologic and biochemical laboratory parameters before and after a marathon race. *Lung*. 2003;181(2):89–95.
206. Skenderi KP, Kavouras SA, Anastasiou CA, Yiannakouris N, Matalas AL. Exertional Rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Jun;38(6):1054–7.
207. Laslett L, Eisenbud E. Lack of detection of myocardial injury during competitive races of 100 miles lasting 18 to 30 hours. *Am J Cardiol*. 1997 Aug 1;80(3):379–80.
208. Martin V, Kerherve H, Messonnier LA, Banfi JC, Geysant A, Bonnefoy R, Feasson L, Millet GY. Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2010 May;108(5):1224–33.
209. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care Lond Engl*. 2016 Jun 15;20(1):135.
210. Hoffman MD, Badowski N, Chin J, Stuempfle KJ, Parise CA. Determinants of recovery from a 161-km ultramarathon. *J Sports Sci*. 2017 Apr;35(7):669–77.
211. Mastaloudis A, Traber MG, Carstensen K, Widrick JJ. Antioxidants did not prevent muscle damage in response to an ultramarathon run. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Jan;38(1):72–80.
212. Vanoverschelde JL, Younis LT, Melin JA, Vanbutsele R, Leclercq B, Robert AR, Cosyns JR, Detry JM. Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 1991 Mar;70(3):1356–63.
213. Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, Tilis Y, Matas Z, Fux A, Boaz M, Halabe A. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med*. 2006 Dec;17(8):536–40.
214. Hutchens MP, Weinmann M. Renal protection with recombinant b-type natriuretic peptide in a burn patient with rhabdomyolysis. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2006 Feb;32(1):128–31.

215. Moro C, Galitzky J, Sengenès C, Crampes F, Lafontan M, Berlan M. Functional and Pharmacological Characterization of the Natriuretic Peptide-Dependent Lipolytic Pathway in Human Fat Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Feb 25;308(3):984.
216. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J*. 2005 Dec;150(6):1128–34.
217. Regwan S, Hulten EA, Martinho S, Slim J, Villines TC, Mitchell J, Slim AM. Marathon running as a cause of troponin elevation: a systematic review and meta-analysis. *J Intervent Cardiol*. 2010 Oct;23(5):443–50.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Deborah Diana Schöneborn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Laborparameterveränderungen im Rahmen eines 160 km Ultramarathons / Biochemical changes in the context of a 160 km Ultramarathon“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Deborah Diana Schöneborn hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schöneborn D, Thouet T, Schmidt-Hellinger P, Bobbert T, Diederich S, Zimmer J, Bernd Wolfarth. Laborparameterveränderungen beim 160 km Ultralauf. Sports Orthop Traumatol. 2018 May 1;34:191

Beitrag im Einzelnen: Referierende beim DGSP Kongress 2018: Deutscher Olympischer Sportärztekongress, 24.05.2018. - 26.05.2018, Hamburg; das für den Vortrag eingereichte Abstrakt wurde durch den Veranstalter im Anschluss publiziert. Frau Schöneborn hat für die Publikation die im Rahmen der Mauerlaufstudie 2016 erhobenen Daten anteilig mit dem Studienteam miterhoben. Sie hat die Labordaten im Anschluss vollständig aufbereitet, statistisch ausgewertet und das Manuskript erstellt. In ihrem Vortrag hat sie einen Teil der Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Curriculum Vitae

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

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

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern, Dr. Thomas Thouet, PD Dr. Thomas Bobbert und Prof. Dr. Bernd Wolfarth, ohne die ich nicht Teil der Untersuchungen hätte werden können. Außerdem möchte ich unseren oben genannten Kooperationspartnern danken, namentlich Prof. Dr. med. Sven Diederich vom Medicover MVZ Berlin Mitte und Dr. med. Jeannot Zimmer, als Ärztliche Leitung des SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Berlin GmbH, die die Analyse der Laborproben übernommen haben. Weiterhin danke ich unseren Probanden, den Läufern, die sich für die zahlreichen Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben und Arno Schroll für die Beratung für die statistische Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bedanken bei meiner Schwester, Rabea Schöneborn für das Gegenlesen und meiner Mutter, Prof. med. Sabine Rudnik-Schöneborn, für ihre Korrekturen und ihren fachmännischen Rat.

Bescheinigung Statistik

HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN



HU | Kultur-, Sozial- und Bildungswissenschaftliche Fakultät | 10099 Berlin
Institut für Sportwissenschaft

**Kultur-, Sozial- und
Bildungswissenschaftliche
Fakultät**

Institut für Sportwissenschaft

Abteilung Trainings- und
Bewegungswissenschaften

Arno Schroll

Medizinische Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Promotionsbüro
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Bescheinigung über Art und Umfang der statistischen Bearbeitung

Datum:
29.07.2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der Bearbeitung des Dissertationsthemas

„Laborparameterveränderungen im Rahmen eines 160 km
Ultramarathons“

habe ich Frau Deborah Schöneborn zur statistischen Methodik der Arbeit
beraten und bescheinige Ihnen hiermit die statistische Bearbeitung der
oben genannten Arbeit in Art und Umfang als ausreichend.

Postanschrift:
Humboldt-Universität zu Berlin
Unter den Linden 6
10099 Berlin
Telefon: +49 30 2093- 46021

Arno.Schroll@hu-berlin.de
www.tbw.hu-berlin.de

Sitz:
Philippstraße 13, Haus 11
Raum 1.21
10115 Berlin