

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Roden
Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie
Ärztlicher Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

Regulation der glukokortikoid und mineralokortikoid aktiven Steroide
im Zusammenhang mit Parametern des Natrium-Wasserhaushalts
bei Marathonläufern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Clara Maria Glaas

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

Zweitgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Simeon Santourlidis

„Es ist nicht von Bedeutung, wie langsam du gehst, solange du nicht stehen bleibst.“

(Konfuzius)

Zusammenfassung

Ausdauersportarten haben viele positive Effekte für die menschliche Gesundheit. Gleichzeitig stellt aber gerade der Marathonlauf auch eine extreme körperliche Belastung dar. Insbesondere die Regulation des Natrium-Wasser-Haushalts ist eine große Herausforderung für die regulierenden Mechanismen. Natrium ist unter den Elektrolyten des menschlichen Körpers das Elektrolyt, das im Wesentlichen die Osmolalität der extrazellulären Flüssigkeit im physiologischen Bereich konstant hält. So erklärt es sich, dass das häufig untersuchte Auftreten einer anstrengungsassoziierte Hyponatriämie eine gefürchtete Komplikation des Marathons ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die Regulation der glukokortikoid und mineralokortikoid aktiven Steroide im Zusammenhang mit Parametern des Natrium-Wasser-Haushalts bei Marathonläufern untersucht.

Hierzu wurden die Konzentrationsänderungen bestimmter Parameter sowohl im Blut als auch im Urin von 13 Läufern des Marathons 2009 in München betrachtet. Jeweils eine Woche vor dem Lauf, unmittelbar vorher, direkt danach und 24 Stunden später untersuchte man im Serum und im Urin die Natrium-, Kalium-, Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen sowie die Osmolalitäten. Im Serum betrachtete man zusätzlich die ACE- und Copeptinkonzentrationen.

Die Serumkonzentrationen der untersuchten Hormone stiegen alle während des Laufes an. Es konnten in dieser Arbeit vorbestehende Kenntnisse über Regulationsmechanismen während eines Marathons bestätigt werden. Insbesondere konnte die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Antidiuretischen Hormons für den Natrium-Wasser-Haushalt sowie des Cortisols für den Energiehaushalt herausgestellt werden. Durch das Funktionieren jedes einzelnen Hormons sowie des gesamten Systems entwickelte keiner der untersuchten Läufer eine bedrohliche Elektrolytstörung.

Insgesamt scheint für die Mehrzahl der Läufer eine Teilnahme an Distanzläufen ungefährlich zu sein. Trotzdem sind wegen der gesundheitlichen Gefahr, die von anstrengungsassoziierten Elektrolytstörungen ausgeht, Behandlungsmöglichkeiten und Präventionsmaßnahmen von großer Bedeutung. Besonders wichtig ist es, die Läufer über Risiken und deren Vermeidung zu unterrichten. Sie selbst und das anwesende medizinische Personal sollten darin geschult werden, Anzeichen für eine drohende Gefährdung frühzeitig zu erkennen. Dadurch stellt ein Marathon für erfahrene und trainierte Läufer im Allgemeinen keine Gefahr dar.

Abstract

Endurance sport has many positive effects on human health. At the same time marathon running is also extreme physical stress. In particular, the regulation of the sodium-water-balance is a major challenge for regulatory mechanisms. Among electrolytes of the human body, sodium is the electrolyte that substantially keeps the osmolality of the extracellular fluid in the physiological range constant. As a consequence, the frequently observed occurrence of stress-associated hyponatraemia is a feared complication of the marathon. In the present study, the regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid active steroids was investigated in relation to parameters of the sodium-water household in marathon runners.

For this purpose, the concentration changes of certain parameters in blood and urine of 13 participants of the marathon 2009 in Munich were monitored. One week before the run, immediately before, immediately afterwards and 24 hours later, serum and urine were examined for concentrations of sodium, potassium, cortisol and aldosterone as well as osmolalities. In serum additionally ACE and copeptin concentrations were checked.

The serum concentrations of all hormones increased during the run. In this work pre-existing knowledge about regulatory mechanisms during a marathon could be confirmed. In particular, the importance of the renin-angiotensin-aldosterone system and the antidiuretic hormone for the sodium-water balance as well as the cortisol for the energy balance could be exposed. Due to the functioning of each hormone and the entire system, none of the runners studied developed a dangerous electrolyte imbalance.

Overall, for the majority of runners participation in distance runs seems to be harmless. Nevertheless, because of the health risk due to exercise-related electrolyte imbalance, treatment options and prevention measures are of great importance. Especially it is important to inform runners about risks and their avoidance. The runners themselves and the medical staff present should be trained to recognize early signs of impending danger. In this way, a marathon for experienced and trained runners can be considered as not dangerous.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT1R	Angiotensin II Rezeptor Typ 1
BNP	Typ B natriuretisches Peptid
BMI	<i>Body mass index</i>
CNP	Typ C natriuretisches Peptid
EDTA	<i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
h:m:s	Stunden:Minuten:Sekunden
H ₂ O	Wasser
km	Kilometer
l	Liter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol/Liter
mosmol/kg	Milliosmol/Kilogramm
NaCl	Natriumchlorid
NPR-A	<i>Natriuretic peptide receptor type A</i>
NPR-B	<i>Natriuretic peptide receptor type B</i>
NPR-C	<i>Natriuretic peptide receptor type C</i>
NSAID	<i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> (nichtsteroidale Antirheumatika)
pg/ml	Pikogramm/Milliliter
RAAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-ADH-System
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
SUSPPUP	<i>Serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)² to urinary potassium</i>
U/l	<i>Units</i> pro Liter
V1-Rezeptor	Vasopressinrezeptor 1
V2-Rezeptor	Vasopressinrezeptor 2

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
1.1	Wasser- und Elektrolythaushalt	1
1.2	Geschichte des Marathons	1
1.3	Evaporative Wärmeabgabe	2
1.4	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	3
1.5	Antidiuretisches Hormon	4
1.6	Natriuretische Peptide	6
1.7	Veränderungen bei Marathonläufern	8
1.8	Zielsetzung	11
II.	Probanden, Material und Methoden	12
2.1	Studiendesign	12
2.2	Probanden und Material	13
	2.2.1 Läufer	13
	2.2.2 Proben	15
2.3	Laborchemische Methode	16
	2.3.1 Elektrolytbestimmungen und Osmolalität	16
	2.3.2 Hormonbestimmungen	17
2.4	Statistik	20
III.	Ergebnisse	21
3.1	Elektrolyte und Osmolalität	21
	3.1.1 Allgemeine Anmerkungen	21
	3.1.2 Natrium	21
	3.1.3 Kalium	23
	3.1.4 Osmolalität	24
	3.1.5 SUSPPUP	26
3.2	Hormone	27
	3.2.1 Allgemeine Anmerkungen	27
	3.2.2 Cortisol	27

3.2.3	Aldosteron	28
3.2.4	Antidiuretisches Hormon	31
3.2.5	ACE	32
IV.	Diskussion	33
4.1	Evaluation der Ergebnisse	33
4.1.1	Elektrolyte und Osmolalität	33
4.1.2	Hormone	37
4.2	Schlussfolgerungen	41
4.3	Methodische Aspekte	44
4.4	Ausblick	45
V.	Literaturverzeichnis	48

I. Einleitung

1.1 Wasser- und Elektrolythaushalt

Die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts im menschlichen Körper dient der Aufrechterhaltung von Isotonie und Isovolumie in den Gefäßen. Natrium ist unter den Elektrolyten des menschlichen Körpers das Elektrolyt, welches im Wesentlichen die Osmolalität der extrazellulären Flüssigkeit im physiologischen Bereich konstant hält (1).

An der Regulation des Natrium-Wasser-Haushalts ist eine Vielzahl von Hormonen beteiligt, u.a. das Antidiuretische Hormon (ADH), das Renin-Angiotensin-Aldosteron-ADH-System (RAAAS) und die natriuretischen Peptide (ANP = atriales natriuretisches Peptid, BNP = Typ-B natriuretisches Peptid, CNP = Typ-C natriuretisches Peptid).

Extrembedingungen, wie z.B. ein Marathonlauf, stellen durch starke Transpiration eine besondere Herausforderung für die Volumenregulation dar. Der Körper muss unter extremen Bedingungen und Stress sein Natrium und Wasser konservieren und die Verluste gegen eine mögliche Steigerung der Kerntemperatur balancieren (2).

1.2 Geschichte des Marathons

Der Marathonlauf ist die längste olympische Laufdisziplin in der Leichtathletik und umfasst traditionell 42,195 Kilometer. Seit 1896 ist er für Männer in die Olympischen Spiele aufgenommen worden, seit 1984 auch für Frauen (3).

Die Geschichte des Marathons reicht jedoch viel weiter zurück und wird zum Teil sehr unterschiedlich erzählt (4-7). Im Jahr 490 v. Christus sei der griechische Bote Pheidippides in weniger als zwei Tagen eine Strecke von 240 Kilometern von Athen nach Sparta gelaufen (4). Dort habe er, wie der Geschichtsschreiber Herodot berichtete, Hilfe im Krieg gegen die Perser gesucht (5).

500 Jahre später wurde diese Geschichte von Plutarch und Lukian von Samosata in eine Legende umgeformt. Die beiden beriefen sich dabei auf Herakleides Pontikos. Sie erzählten von einem Läufer, der nachdem die Athener in der Schlacht von Marathon gesiegt hatten, die 40 Kilometer lange Strecke nach Athen gelaufen sei. Dort habe er die Botschaft „Wir haben gesiegt“ verkündet und sei tot umgefallen (5).

Der Sprachwissenschaftler Michel Bréal veranlasste daraufhin, dass diese Legende 1896 in die Olympischen Spiele von Athen integriert wurde. So wurde aus dem Lauf des Pheidippides der heutige Marathon. Die Distanz von genau 42,195 Kilometern ist jedoch nicht auf die Strecke des Pheidippides zurückzuführen. Sie wurde erst 1921 vom internationalen Verband für Leichtathletik festgelegt (7).

1.3 Evaporative Wärmeabgabe

Die Körperkerntemperatur des Menschen liegt unter physiologischen Bedingungen zwischen 37°C und 38°C. Um diese konstant zu halten, muss ein Gleichgewicht zwischen metabolischer Wärmeentstehung und Wärmeabgabe an die Umgebung bestehen. Schweißbildung und Verdunstung werden auch als evaporative Wärmeabgabe bezeichnet und spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Körpertemperatur, besonders bei starker körperlicher Belastung und bei hohen Umgebungstemperaturen (8-10). Dadurch wird gewährleistet, dass die Temperatur während eines Marathons um nicht mehr als 2-3°C ansteigt (11). Gagnon *et al.* postulierten, dass die für das Wärmegleichgewicht benötigte evaporative Wärmeabgabe eines Menschen der einzige Faktor sei, der die Schweißmenge während eines Trainings bestimme (12).

Die zwei bis vier Millionen Schweißdrüsen des menschlichen Körpers können maximal zwei bis vier Liter hypotone Flüssigkeit pro Stunde sezernieren. Sie bestehen aus Endstücken und Ausführungsgängen. In den Endstücken wird NaCl sezerniert und danach H₂O freigesetzt. Dadurch kommt es zur Bildung von plasmaitonem Primärschweiß. In den Ausführungsgängen wird daraufhin NaCl resorbiert, sodass hypotoner Schweiß entsteht. Aldosteron kann die Natriumkonzentration des Schweißes vermindern (13). Der wichtigste Stimulator der Schweißsekretion ist das vegetative Nervensystem. Die Schweißdrüsen werden sowohl cholinerg als auch adrenerg innerviert. Auf diese Weise kann der menschliche Körper gerade bei Belastung immense Mengen an Flüssigkeit verlieren (8, 14).

1.4 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) existiert ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Enzyme und Hormone, die eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes und des Blutdrucks spielen. Aufgrund seiner Komplexität gibt es viele Arbeiten, in denen die einzelnen Komponenten oder das gesamte System untersucht wurden (1, 13, 15-20).

Es existieren verschiedene Mechanismen, welche die Freisetzung des proteolytischen Enzyms **Renin** hauptsächlich aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere regulieren. Unter physiologischen Bedingungen stellt die volumenvermittelte Regulation den wichtigsten Faktor dar. Außerdem sind Mechanismen an der *Macula densa* maßgeblich an der Freisetzung beteiligt. Eine weniger wichtige Rolle spielt die Regulation durch den arteriellen Blutdruck (1). Sowohl Volumen- als auch Druckrezeptoren registrieren Änderungen der gesamten Natriumkonzentration des Körpers und somit des Flüssigkeitsvolumens und regulieren über unterschiedliche Wege die Reninsekretion. Damkjaer *et al.* unterschieden hierbei fünf verschiedene *feedback*-Wege. Der neurohumorale Regulationspfad werde hiernach durch zirkulierende oder lokale Signalmoleküle, durch tubuläre Elektrolytkonzentrationen an der *Macula densa* sowie durch Änderungen in der durch β 1-Rezeptoren vermittelten nervalen Steuerung beeinflusst (1). Abb. 1 zeigt einen Überblick über die Regulation der Reninsekretion.

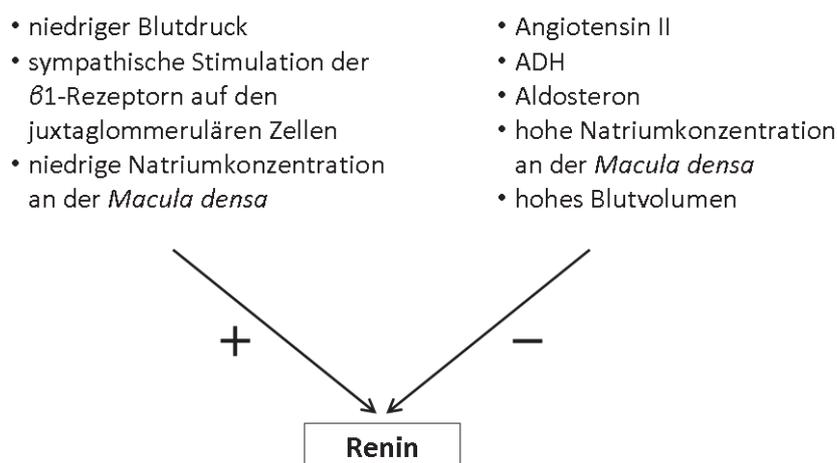


Abb. 1 Überblick über die Regulation der Reninsekretion nach (1) und (21)
+: Zunahme der Renin-Konzentration, -: Abnahme der Renin-Konzentration

Renin wirkt, indem es das aus der Leber stammende inaktive Angiotensinogen zum Dekapeptid Angiotensin I spaltet. Dieses wird wiederum vom *Angiotensin Converting Enzyme* (22), das in der Lunge produziert wird, zu Angiotensin II, einem Oktapeptid, umgewandelt.

Angiotensin II, das Endprodukt des Renin-Angiotensin-Systems, hat vielfältige Wirkungen, die zur Erhöhung des Extrazellulärvolumens und somit zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks führen. Auf direktem und indirektem Weg verursacht es eine Vasokonstriktion, indem es den Angiotensin II Rezeptor Typ 1 (AT1R) im Gefäßsystem stimuliert, den Sympathikotonus erhöht und die Vasopressin-Freisetzung (= Antidiuretisches Hormon = ADH) steigert. Längerfristig erhöht es den Blutdruck durch eine erhöhte Natrium- und Wasserrückresorption in der Niere. Dies geschieht einerseits direkt über die Stimulation des AT-1-Rezeptors der Niere, andererseits indirekt durch vermehrte Aldosteronproduktion und –freisetzung aus der Nebennierenrinde sowie Hervorrufen von Durst im zentralen Nervensystem (16, 18, 19).

Aldosteron ist ein Mineralokortikoid, das maßgeblich an der Regulation des Natrium-Wasser-Haushalts beteiligt ist. Es bewirkt sowohl in den Nieren als auch im Colon, in Speichel- und Schweißdrüsen eine Natriumresorption im Austausch gegen eine Kalium- und Magnesiumexkretion. Schrier *et al.* beschrieben neben diesen Wirkungen weitere wie die Induktion einer Zirrhose, Verursachung von Kollagenablagerungen und Entzündungen sowie das vaskuläre und ventrikuläre Remodeling (23). Ein weiterer wichtiger Stimulus der Aldosteronsekretion aus der *Zona glomerulosa* der Nebennierenrinde stellt neben Angiotensin II die extrazelluläre Kaliumkonzentration dar. Außerdem wird die Freisetzung durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) stimuliert und durch das atriale natriuretische Peptid (ANP) gehemmt (13, 20, 24). Im Sinne eines negativen *Feedback*-Mechanismus hemmen Angiotensin II, Aldosteron und ADH die Freisetzung von Renin und steuern so einem überschießenden Blutdruckanstieg entgegen (15, 17).

1.5 Antidiuretisches Hormon

Das antidiuretische Hormon (ADH) erhielt seinen Namen aufgrund seiner antidiuretischen Funktion und wird entsprechend seiner vasokonstriktiven Eigenschaften auch als Vasopressin bezeichnet. Es ist ein Nonapeptid, das im Hypothalamus produziert, in der Neurohypophyse gespeichert und von dort bei Bedarf sezerniert wird. Bei der Biosynthese des Hormons werden neben ADH auch Neurophysin und Copeptin abgespalten. Da Copeptin etwas stabiler

ist, während ADH *in vivo* schnell abgebaut wird und eine Halbwertszeit von nur 5 bis 20 Minuten hat, und da Copeptin leichter messbar ist, kann man dieses zur Konzentrationsbestimmung von ADH stellvertretend bestimmen (25).

Der wichtigste Stimulus für die Freisetzung des ADH ist die Plasmaosmolalität, die normalerweise konstant zwischen 280 und 295 mosmol/kg H₂O gehalten wird. Ein weiterer Regulator ist der Blutdruck, der durch Druckrezeptoren gemessen wird. Eine erhöhte Osmolalität und ein verminderter Blutdruck stimulieren die ADH-Ausschüttung. Vermindert wird sie folglich bei niedriger Plasmaosmolalität und erhöhtem Blutdruck. Es wurden noch weitere Bedingungen festgestellt, die einen Einfluss auf die ADH-Sekretion haben, so zum Beispiel Schmerz, Hypoxie und Hypoglykämie.

Über den V1-Rezeptor der Blutgefäße wirkt ADH vasokonstriktorisch. Dadurch ist es nicht nur an der systemischen Blutdruckregulation beteiligt, sondern auch an der Regulation der lokalen Gewebedurchblutung. In den Nieren wirkt ADH hauptsächlich über den V2-Rezeptor auf Zellen des distalen Tubulus und des Sammelrohres antidiuretisch. Ohne ADH sind die Epithelzellen der Sammelrohre wasserundurchlässig, sodass Wasser nicht resorbiert, sondern ausgeschieden wird. Lagert sich jedoch Aquaporin in die luminale Membran der Sammelrohrephelien, ist diese temporär durchlässig für Wasser, welches entlang des osmotischen Gefälles in das hyperosmolare Nierengewebe strömt. ADH steigert die Wasserretention direkt dadurch, dass es die Fusion aquaporinhaltiger Vesikel mit der Zellmembran reguliert. Langfristig steigert es die Genexpression von Aquaporin. Zusätzlich spielt ADH unter anderem eine Rolle in der Regulation der Körpertemperatur sowie in vielen weiteren Organen (26). So untersuchten Caldwell *et al.* beispielsweise die neurobiologischen Funktionen, durch die ADH das Verhalten des Menschen beeinflusst (27). Abb. 2 zeigt einen Überblick über die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-ADH-System.

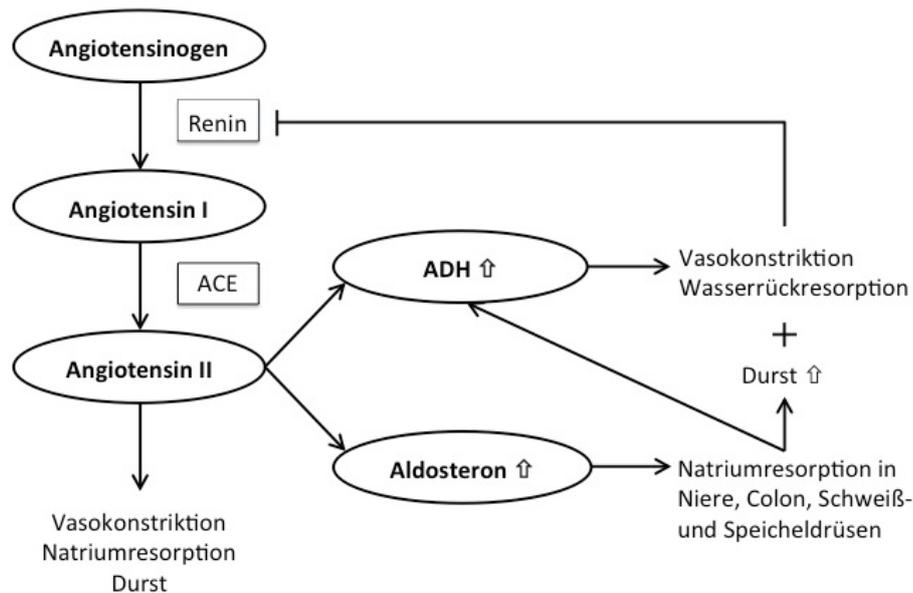


Abb. 2 Überblick über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-ADH-System bei der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes

1.6 Natriuretische Peptide

Zur Familie der natriuretischen Peptide gehören das atriale natriuretische Peptid (ANP), das Typ B natriuretische Peptid (BNP) sowie das Typ C natriuretische Peptid (CNP).

ANP wird als Antwort auf verstärkte Vorhofdehnung aus den Myozyten des Vorhofs sezerniert. BNP wird ebenfalls in Vorhofzellen und außerdem in Ventrikelzellen beanspruchter Herzen synthetisiert und sezerniert. Im Gegensatz zu ANP wird dieses auf transkriptionaler Ebene reguliert. Beide Peptide wirken in der Regulation des kardiovaskulären Gleichgewichtes und des Flüssigkeitsgleichgewichtes mit. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz findet man erhöhte Konzentrationen beider Peptide (28, 29) im Serum. Die Wirkungen dieser beiden Peptide werden durch Bindung an den membranständigen Rezeptor NPR-A (*natriuretic peptide receptor type A*) vermittelt. Über die Aktivierung dieses Rezeptors reduzieren sie den Blutdruck durch Steigerung von Natriurese, Diurese, Vasodilatation sowie der Endothelpermeabilität. Außerdem vermeiden sie eine kardiale Hypertrophie und unterdrücken das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (30). Abb. 3 zeigt einen Überblick über die Regulation und Funktion von ANP und BNP.

Das CNP unterscheidet sich stärker von den beiden anderen natriuretischen Peptiden. Dieses zirkuliert nur in geringen Konzentrationen im Plasma und scheint eher eine para- oder autokrine Funktion in den Geweben zu spielen, in denen es vorkommt. Hierzu gehören hauptsächlich Gehirn und Hypophyse, kardiovaskuläres System, enchondraler Knochen sowie das männliche und weibliche Reproduktionssystem (29). Es wirkt dabei über die Aktivierung des membranständigen Rezeptors NPR-B (*natriuretic peptide receptor type B*). Alle natriuretischen Peptide binden an den Rezeptor NPR-C (*natriuretic peptide receptor type C*), der hauptsächlich die Funktion hat, die Peptide aus dem Kreislauf zu entfernen, bei dem jedoch vermutet wird, dass er noch zusätzliche Signalfunktionen habe (30).

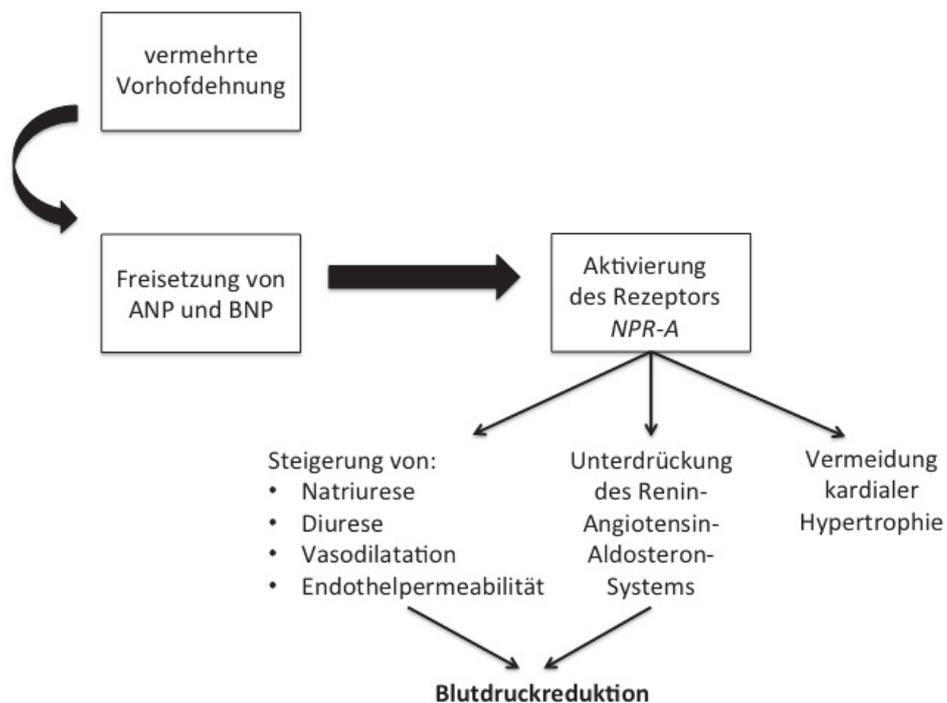


Abb. 3 Physiologie der natriuretischen Peptide ANP und BNP

1.7 Veränderungen bei Marathonläufern

Im Laufe der Zeit wurde der Marathonlauf immer populärer, sodass es ein stetig wachsendes Literaturangebot mit Empfehlungen zum Training und die Ernährung vor, während und nach dem Lauf gibt. Trotz einer optimalen Vorbereitung stellt der Marathonlauf jedoch eine Extrembelastung für den ganzen Körper dar, sodass es häufig zu gesundheitlichen Problemen im Rahmen des Trainings oder des Marathons selbst kommt. Insbesondere der Bewegungsapparat, vor allem die Skelettmuskulatur, wird durch die Anstrengung belastet, sodass die Läufer häufig über Muskelschmerzen klagen. Hölmich *et al.* stellten fest, dass ca. 50% der Läufer während oder nach einem Marathon über verschiedene medizinische Probleme klagen (30). Meist handele es sich dabei um gastrointestinale Beschwerden, Hautverletzungen sowie Schmerzen und Krämpfe der unteren Extremitäten, selten jedoch um ernsthafte Verletzungen (31). Auch das Versterben an plötzlichem Herztod nach Marathon wurde in der Literatur dokumentiert (3, 22, 32). Meist sei dieser auf eine hypertrophe Kardiomyopathie oder eine atherosklerotische Kardiomyopathie zurückzuführen (22). Gratzke *et al.* interessierten sich in ihrer Arbeit hauptsächlich für den Pathomechanismus der orthostatischen Intoleranz, die häufig nach Marathonläufen auftritt (33). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die orthostatische Intoleranz durch einen hohen sympathomimetischen Tonus kombiniert mit einer verminderten Antwort der Widerstandsgefäße verursacht wird.

Murray *et al.* beschäftigten sich mit den Grenzen des menschlichen Organismus anhand eines Ultra-Ausdauerlaufes. Sie stellten fest, dass eine solche Belastung zwar zu muskuloskelettalen und anderen Verletzungen führen könne, der menschliche Körper jedoch fähig sei, sich an enorme Ausdauerbelastungen anzupassen (4).

Elektrolyte

Weitere Probleme, die unter anderem wegen der starken Transpiration auftreten können, sind Elektrolytverschiebungen. Hierzu existieren bereits viele Studien, die vor allem die anstrengungsassoziierte Hyponatriämie und deren Ursachen als Hauptthema behandeln (14, 25, 34-44). Während Ausdauersportlern früher häufig zunächst empfohlen wurde, während des Trainings und der Wettkämpfe möglichst wenig zu trinken, wurde später eher dazu geraten, so viel Flüssigkeit wie möglich zu sich zu nehmen (11, 37, 44, 45). Heute ist man sich in den meisten Arbeiten darüber einig, dass einer der Hauptgründe der Hyponatriämie eine Aufnahme von zu viel Wasser ist (25, 34-41, 43, 46), sodass man eher dazu rät, nicht mehr Wasser als *ad libitum*, das heißt nach Bedarf, zu sich zu nehmen (35, 44). Wichtig

scheint dabei auch die Zusammensetzung des Getränkes zu sein (9, 14, 42, 45, 47). Noakes *et al.* gaben drei Hauptmechanismen für die Entstehung einer anstrengungsassoziierten Hyponatriämie an: übermäßige Wasseraufnahme während der Anstrengung, geringe Wasserausscheidung wegen inadäquater Unterdrückung der ADH-Sekretion und osmotisch inaktives zirkulierendes Natrium beziehungsweise das Unvermögen dieses zu mobilisieren (38). Als Indikatoren für die Hyponatriämie bei einem Marathon gaben Almond *et al.* eine Gewichtszunahme während des Laufes, eine lange Laufdauer sowie extreme *Body-Mass-Indices* (sowohl niedrige als auch hohe) an. Keine Korrelation konnten sie im Gegensatz zu Hew-Butler *et al.* feststellen zwischen Hyponatriämie und weiblichem Geschlecht, der Zusammensetzung der eingenommenen Getränke oder der Einnahme von NSAID (*non steroidal anti inflammatory drugs*) (34). Bürge *et al.* schrieben in ihrer Arbeit, dass die Natriumkonzentration im Serum sowohl mit der Wasseraufnahme als auch mit der hormonellen Regulation zusammenhänge. Sie fanden heraus, dass sie positiv mit der Konzentrationsänderung von ADH und negativ mit der Änderung des BMI korreliere. Keinen Zusammenhang konnten sie mit der Konzentration von Aldosteron feststellen (25). Die Hyponatriämie kann sich dabei klinisch unterschiedlich manifestieren. Einige Läufer bleiben scheinbar asymptomatisch. Andere zeigen milde bis schwere, sogar lebensbedrohliche Symptome. Warnsymptome können beispielsweise Kopfschmerz, Schwindel und Erbrechen sein. Kormann *et al.* beschrieben vor allem neurologische Symptome, die bei einem schnellen Abfall der Natriumkonzentration auf unter 128 mmol/L durch eine Hirnschwellung entstehen. Die neurologischen Störungen können sich in Verwirrung, Vigilanzminderung, Koma und tonisch-klonischen Krampfanfällen äußern. Außerdem können pulmonale Beschwerden wie eine akute respiratorische Insuffizienz auftreten (41).

Hormone

Andere Arbeitsgruppen interessierten sich hauptsächlich für die hormonellen Änderungen, die sich während einer derartigen körperlichen Anstrengung wie einem Marathons vollziehen (1, 2, 25, 48-53). Bobbert *et al.* untersuchten die Veränderungen, die infolge des Trainings oder des Marathons selbst stattfinden, hierbei insbesondere die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Sie unterschieden akute von langfristigen Veränderungen und betonten, dass eine relativ kurze und intensive körperliche Anstrengung zu einer erhöhten **Cortisol**-Konzentration führe. Dies sei wahrscheinlich auf den akut erhöhten Energiebedarf zurückzuführen (49). Diese Beobachtung wurde auch in zahlreichen anderen Arbeiten gemacht (2, 48, 50, 51, 53). Bobbert *et al.* bemerkten zusätzlich, dass die Cortisol-

Konzentration stärker bei untrainierten als bei gut trainierten Läufern ansteige (48). Die Aussagen zur Auswirkung von langdauerndem Ausdauertraining sind jedoch nicht einheitlich. Einige Studien behaupteten, das Training führe zu anhaltend erhöhten Cortisol-Spiegeln (54, 55), andere dagegen fanden keine dauerhafte Auswirkungen (56), wieder andere stellten eine Erniedrigung der Cortisol-Konzentration fest (49, 57).

Niessner *et al.* beobachteten einen Anstieg der natriuretischen **Peptide**, ANP und BNP (atriales natriuretisches Peptid und Typ-B natriuretisches Peptid), während eines Marathonlaufes und stellten die Hypothese auf, dass der Effekt des Anstiegs auf Natriurese und Blutdruck durch einen Anstieg der adrenokortikalen Steroide kompensiert werde (2).

In Übereinstimmung hiermit stellten Fyhrquist *et al.* einen Anstieg der Plasma-**Renin**-Aktivität nach einem Marathon fest (51). Man ist sich darüber einig, dass in Folge dessen die **Aldosteron**-Konzentration zur Konservierung von Natrium und Wasser während des Laufes ansteigt (2, 25). Auch das **antidiuretische Hormon** steigt an und wird von Bürge *et al.* als ein Faktor für die Entstehung einer Hyponatriämie angesehen (25). Bei der Aktivität des **Angiotensin Converting Enzyme** konnten Fyhrquist *et al.* keine Änderung nach dem Lauf feststellen. Sie vermuteten, dass das zirkulierende ACE im Gegensatz zu dem membrangebundenen Enzym in den Blutgefäßen nur von untergeordneter Bedeutung für die Umwandlung von Angiotensin I in II und für die Inaktivierung von Bradykinin sei (51).

Viele weitere Hormone, die nicht direkt den Natrium-Wasser-Haushalt regulieren, wurden ebenfalls untersucht. Beispielsweise stellte man in mehreren Studien eine verminderte **Testosteron**-Konzentration nach dem Lauf fest (50, 53).

1.8 Zielsetzung

Angesichts der vielen zum Teil auch widersprüchlichen Studienergebnisse über das komplexe hormonelle Zusammenspiel bei der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes soll in der vorliegenden Arbeit die Regulation der glukokortikoid und mineralokortikoid aktiven Steroidhormone im Zusammenhang mit Parametern des Natrium-Wasser-Haushalts bei Marathonläufern untersucht werden.

Hierzu wurden die Konzentrationsänderungen bestimmter Parameter sowohl im Blut als auch im Urin von Läufern des München Marathons 2009 in einer kooperativen Zusammenarbeit mit der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, betrachtet. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien interessierte man sich hier nicht nur für die Änderungen der Natriumkonzentration. Im Serum und Urin untersuchte man die Natrium-, Kalium-, Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen sowie die Osmolalitäten zu verschiedenen Terminen vor und nach dem Lauf. Im Serum betrachtete man zusätzlich die ACE- und Copeptinkonzentrationen. Hierbei erhoffte man sich, einen ganzheitlicheren Überblick über den Elektrolyt- und Hormonhaushalt bei Marathonläufern erlangen zu können.

Dabei wurden insbesondere folgende Aspekte in den Vordergrund gestellt:

- Zusammenspiel der einzelnen Regulatoren des Natrium-Wasser-Haushalts und deren anteiliger Einfluss
- Behandlung anstrengungsassoziierter Elektrolytstörungen
- mögliche Strategien zur Vermeidung anstrengungsassoziierter Elektrolytstörungen

II. Probanden, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Bestimmung von Parametern im Blut und Urin von Teilnehmern des Marathons 2009 in München.

Das Ziel war es, die Regulation der glukokortikoid und mineralokortikoid aktiven Steroide im Zusammenhang mit Parametern des Natrium-Wasser-Haushalts unter Extrembedingungen zu untersuchen. Dafür wurde dreizehn Marathonläufern an verschiedenen Terminen vor und nach dem Marathon Blut und Urin abgenommen (Abb. 4).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter in Serum und Urin.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission (Bestätigungsnummer: 2384/09) des Universitätsklinikums München rechts der Isar anerkannt und die Datenerhebung stimmt mit den ethischen Prinzipien der *Declaration of Helsinki* überein.

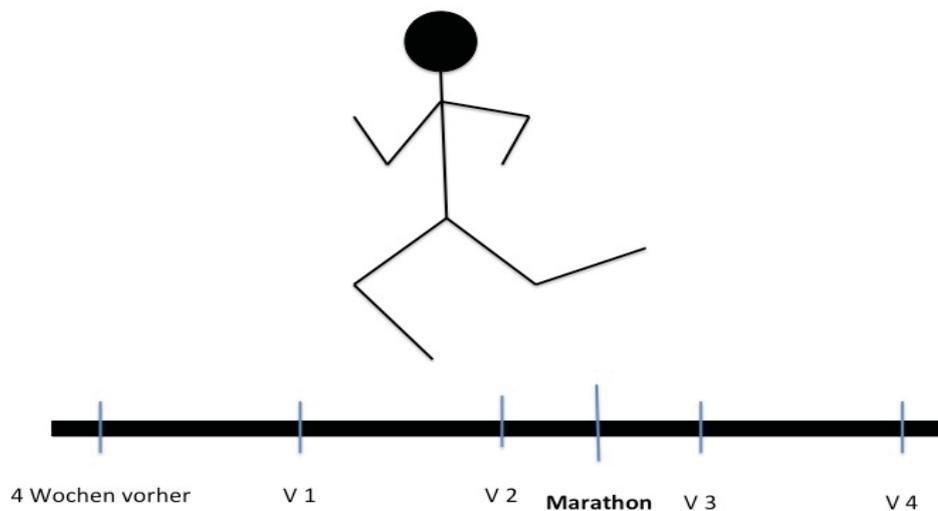


Abb. 4 Zeitlicher Ablauf der Studie: 4 Wochen vorher: Auswahl der Läufer; V1=Visite 1: Termin eine Woche vor Marathon; V2=Visite 2: Termin unmittelbar vor Marathon; V3=Visite 3: Termin unmittelbar nach Marathon; V4=Visite 4: Termin 24 Stunden nach Marathon.

Tabelle 1 Parameter

Serum	Konzentration von	Urin	Konzentration von
	Natrium		Natrium
	Kalium		Kalium
	Osmolalität		Osmolalität
	Cortisol		Cortisol
	Aldosteron		Aldosteron
	ADH		
	ACE		

Diese Tabelle listet die in Serum und Urin bestimmten Parameter auf.

2.2 Probanden und Material

2.2.1 Läufer

Entsprechend der vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden männliche Marathonläufer als Probanden für die Studie rekrutiert und vier Wochen vor dem Marathon erstmals untersucht und befragt. Als Einschlusskriterien mussten sie zwischen 20 und 60 Jahren alt sein, mussten mindestens einen Halbmarathon erfolgreich beendet haben, sollten beabsichtigen, an dem München Marathon 2009 teilzunehmen und mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben. Als Ausschlusskriterien galten kardiale Erkrankungen, medikamentöse Behandlung eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie, muskuloskelettale oder psychiatrische Erkrankungen, Neoplasien, akute oder chronische Entzündungen und Einnahme von Medikamenten und Ergänzungsmitteln, die das Immunsystem beeinflussen.

In der Woche vor dem Marathon wurden verschiedene Ausgangswerte erhoben. Hierzu gehörte das Ausfüllen eines Fragebogens zur Beurteilung des Trainingszustandes, eine körperliche Untersuchung, Anthropometrie, klinische Chemie, das Sammeln von Blutproben für weitere Untersuchungen, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiografie. Dadurch sollten relevante, bisher unbekannte Krankheiten ausgeschlossen werden. Die Läufer wurden gebeten, ihre Medikamente zu dokumentieren, und die Einnahme von NSAID, fettigem Essen, größeren Mengen von Vitaminen und mineralen Ergänzungstoffen und probiotischen Joghurts während der Studienzeit zu minimieren.

Die Teilnehmer nutzten ein dreitägiges Tagebuch, um ihre Nahrungsaufnahme vor dem Lauf zu notieren. Unmittelbar vor sowie innerhalb einer Stunde nach Beendigung des Laufs wurden Blut- und Urinproben der Läufer genommen. Während des Marathons wurden die Läufer gebeten, einen Monitor zur Aufzeichnung ihrer Herzfrequenz zu tragen, um den individuellen Trainingsstatus zu erfassen.

Die jeweiligen *Body-Mass-Indices* (BMI) wurden berechnet als Verhältnis von Gewicht (in kg) zur quadrierten Körpergröße (in m²) [kg/m²]. Das gesamte Körperfett wurde durch Messung der Hautfaltendicke bestimmt (58). „Hypertonie“ wurde festgelegt als kürzlich berichteter systolischer Blutdruck von mehr als 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck größer als 90 mmHg (59). Ein erhöhter Cholesterin-Spiegel wurde definiert als höher als 240 mg/dL (60). Rauchen wurde festgelegt als momentanes Rauchen bzw. Rauchen am vorherigen Tag (61) (Tabelle 2).

Tabelle 2 Charakteristika der Läufer

Läufer	Alter (Jahre)	Getränkemenge während des Marathons (l)	Laufzeit (hh:mm:ss)	BMI (kg/m²)	Anzahl der Marathonläufe bisher
1	53	1,5	04:10:10	28,18	9
2	42	1,5	04:37:04	24,33	1
3	46	1,0	03:38:53	20,68	4
4	60	1,5	03:23:57	21,71	2
5	28	1,5	04:39:08	21,04	3
6	32	k.A.	03:20:55	22,82	6
7	53	1,0	03:38:01	24,53	26
8	43	k.A.	04:57:04	28,09	17
9	55	2,5	05:25:40	28,01	3
10	36	1,6	03:15:02	25,01	6
11	50	0,85	03:16:55	21,98	12
12	27	6,0	04:50:48	26,29	4
13	34	1,4	04:10:21	25,53	0
Mittelwerte	43	1,85	04:06:04	24,48	7
±	±	±	±	±	±
Standard- abweichung	11	1,44	0:44:08	2,69	8

2.2.2 Proben

An verschiedenen Terminen (im Folgenden als „V“ für Visite bezeichnet) wurde den Läufern Blut und Urin abgenommen, um die Schwankungen in den untersuchten Werten zu erfassen. In dieser Arbeit hat man die Werte der Proben von einer Woche vor dem Lauf (V1), unmittelbar vorher (V2), unmittelbar hinterher (V3) sowie 24 Stunden nach Marathon (V4) untersucht. Ausschlaggebend waren insbesondere die Unterschiede zwischen V2 und V3 – also die Veränderungen, die während des Laufs stattgefunden haben (Tabelle 3).

Tabelle 3 Visiten

Visite 1	Eine Woche vor Marathon
Visite 2	Unmittelbar vor Marathon
Visite 3	Unmittelbar nach Marathon
Visite 4	24 Stunden nach Marathon

A) Serum

Die Blutproben wurden den Läufern aus einer Vene der Ellenbeuge entnommen. Dabei wurde der Arm in Supination gehalten. Die Läufer waren bei den jeweiligen Terminen nüchtern mit Ausnahme von der Blutentnahme unmittelbar nach dem Marathon. Alle Teilnehmer wurden gebeten, für mindestens drei Tage vor dem Lauf beziehungsweise der entsprechenden Blutentnahme auf ausdauernde oder lange Läufe sowie auf mühsame Übungen zu verzichten. Die Blutproben wurden nach Entnahme in Natrium-Heparin- oder EDTA-Röhrchen zentrifugiert. Die Plasmaproben wurden aliquotiert und innerhalb einer Stunde bei -80°C gelagert für die nachfolgenden Untersuchungen.

B) Urinproben

Bei dem Urin handelt es sich um Mittelstrahlurin, den die Läufer an den jeweiligen Visiten abgeben mussten. Aufbereitung und Lagerung erfolgten gleich wie die der Serumproben.

2.3 Laborchemische Methoden

2.3.1 Elektrolytbestimmung und Osmolalität

Elektrolyte

Die Konzentrationen von Natrium und Kalium im Serum wurden vom Labor des Klinikums rechts der Isar (Technische Universität) in München bestimmt. Dabei standen uns leider nur die Werte für die Termine eine Woche vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Marathon zur Verfügung. Die Werte von der Blutentnahme unmittelbar vor dem Lauf fehlten. Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen in den Urinproben wurden vom Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf bestimmt.

Osmolalität

Die Osmolalität im Serum wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{mosmol/kg H}_2\text{O} = 1,86 \text{ Natrium} + 0,056 \text{ Glucose} + 0,17 \text{ Harnstoff} + 9$$

(Angabe Natrium in mmol/l, Glucose und Harnstoff in mg/dl)

Im Urin wurde die Osmolalität mittels Gefrierpunktniedrigung vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf bestimmt.

SUSPPUP

Der SUSPPUP-Quotient beschreibt das Verhältnis der Natriumkonzentration im Serum zur Natriumkonzentration im Urin im Verhältnis zur (Kaliumkonzentration im Serum)² zur Kaliumkonzentration im Urin (62).

Demzufolge wurde er nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SUSPPUP} = \frac{\text{Natriumkonzentration im Serum} \cdot \text{Natriumkonzentration im Urin}}{(\text{Kaliumkonzentration im Serum})^2 \cdot \text{Kaliumkonzentration im Urin}}$$

2.3.2 Hormonbestimmung

Aldosteron und Cortisol

Zur Bestimmung von Aldosteron und Cortisol jeweils in Serum und Urin wurden zwei verschiedene RIA (*Radioimmunoassay*) Kits verwendet:

- *Active Aldosterone* RIA Kit, DSL 8600, Beckman Coulter
- Cortisol RIA Kit, IM 1841, Beckman Coulter

Diese wurden jeweils nach Anweisungen des Herstellers verwendet.

Der Radioimmunoassay ist, wie auch der unten beschriebene *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, ein Nachweisverfahren bei dem Antikörper gegen das nachzuweisende Antigen benutzt werden. Anders als bei diesem wird für die quantitative Bestimmung der Substanz ein radioaktiv markiertes Antigen verwendet: Sowohl das zu bestimmende Antigen als auch eine bestimmte Menge des radioaktiv markierten Antigens werden zusammen in ein Röhrchen gegeben, welches mit Antikörpern beschichtet ist. Nun binden die beiden Antigene kompetitiv an die selbe Bindungsstelle des Antikörpers. Nach einer Inkubationszeit misst man schließlich die Menge der gebundenen markierten Antigene. Diese ist umgekehrt proportional zu der Konzentration der nicht markierten Antigene, das heißt der zu bestimmenden Substanz (Abb. 5).

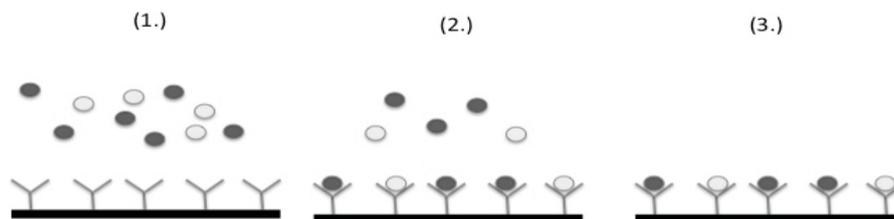


Abb. 5 Funktionsprinzip eines Radioimmunoassay: (1.) Gabe des radioaktiv markierten Antigens (schwarz) sowie des zu bestimmenden Antigens (grau) in ein mit Antikörpern beschichtetes Röhrchen; (2.) beide Antigene binden kompetitiv an die Antikörper; (3.) Abwaschen der ungebundenen Antigene: Menge des radioaktiven gebundenen Antigens ist umgekehrt proportional zur Menge des gesuchten Antigens.

Copeptin

Copeptin ist ein Glykopeptid, das in gleichem Maße wie Antidiuretisches Hormon (ADH) aus dem gemeinsamen Prohormon abgespalten wird. Deshalb kann es stellvertretend für ADH gemessen werden.

Um den Copeptin-Wert im Serum zu bestimmen, wurde ein *ELISA Kit* der Firma *Uscn Life Science* verwendet (*Enzyme-linked immunosorbent assay Kit For Human Copeptin (CPP) Cat.*

No.: E90365, *Usen Life Science Inc. Wuhan*). Man führte die einzelnen Schritte entsprechend der Anweisung des Herstellers durch.

Der *Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)* ist ein Nachweisverfahren, bei dem Antikörper gegen das nachzuweisende Antigen sowie enzymatische Farbreaktionen benutzt werden, um eine Substanz zu quantifizieren.

Bei dem oben genannten Kit handelt es sich um ein *Sandwich-ELISA*. Dabei hat man eine Platte mit Vertiefungen, an deren Oberfläche Antikörper gegen das zu messende Antigen befestigt sind. Hierin gibt man eine vorgegebene Menge der zu untersuchenden Probe, sodass die Antikörper an das Antigen binden. Anschließend werden die ungebundenen Antigene von der Platte abgewaschen. Nun wird ein spezieller Antikörper hinzugefügt, der an eine andere Stelle des Antigens bindet – dies führte zu der Namensgebung „*Sandwich-ELISA*“. Ein zweiter *enzyme-linked* Antikörper, der spezifisch den Fc-Teil des vorigen Antikörpers bindet, wird dazu gegeben. Anschließend werden erneut die überschüssigen und ungebundenen Antikörper-Enzym-Komplexe abgewaschen. Im nächsten Schritt gibt man das entsprechende Substrat des Enzyms hinzu. Durch den nun ablaufenden Farbumschlag kann die Menge des nachzuweisenden Antigens bestimmt werden (Abb. 6).

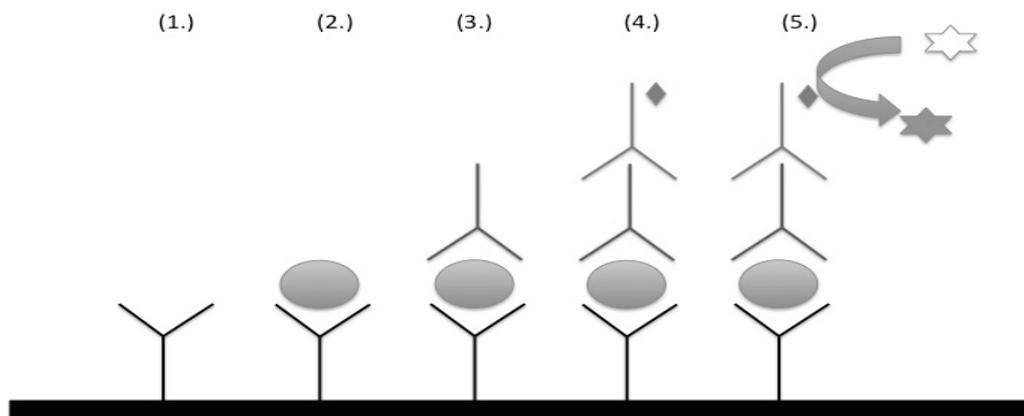


Abb. 6 ELISA (1.) Platte, die mit Antikörpern beschichtet ist; (2.) Zugabe der zu untersuchenden Probe: Bindung des Antigens an vorhandenen Antikörper; (3.) Hinzufügen eines speziellen Antikörpers, der an andere Stelle des Antigens bindet; (4.) enzyme-linked Antikörper bindet spezifisch Fc-Teil des vorigen Antikörpers; (5.) Zugabe des entsprechenden Substrates für das Enzym: durch den entstandenen Farbumschlag kann die Menge des gesuchten Antigens abgelesen werden.

ACE

Die Konzentration des *Angiotensin Converting Enzyme* im Serum wurde durch das Labor Limbach in Heidelberg mittels *ACE kinetic kit* der Firma Bühlmann bestimmt mit einer Adaption für das klinisch-chemische Analysengerät Cobas c701 der Firma Roche Diagnostics.

2.4 Statistik

Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Anfangs prüfte man die Werte auf Normalverteilung mittels *Kolmogorov-Smirnov Test*. Anschließend wurde bei bestätigter Normalverteilung jeweils ein *paired t-Test* zwischen zwei Untersuchungsterminen durchgeführt, sodass sichtbar wurde, ob sich die Werte zwischen den Terminen signifikant verändert hatten. Bei nicht normalverteilten Werten wurde stattdessen der *Wilcoxon matched pairs test* angewendet. Für die statistische Analyse der erhobenen Werte verwendete man das Computerprogramm *GraphPad Prism* Version 5.01.

Die Nullhypothese besagt dabei, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungstermine gab. Der *p*-Wert (*p* für *probability*) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Nullhypothese wahr ist. Bei einem Wert von $p < 0,05$ entschied man sich gegen die Nullhypothese und ging also davon aus, dass die Werte signifikant verschieden waren.

Die Ergebnisse wurden mittels *box and whiskers plots* dargestellt. Dabei reichen die *whiskers* vom minimalen bis zum maximalen Wert. Der Strich innerhalb einer *box* gibt den Median der Untersuchungsergebnisse an. Insgesamt enthalten die *boxes* die mittleren 50% der Ergebnisse. Die obere Begrenzungslinie einer *box* entspricht dem oberen Quartil, das heißt die kleinsten 75% der Ergebnisse sind kleiner oder gleich diesem Wert, die untere Linie entspricht dem unteren Quartil, das heißt 25 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Wert.

III. Ergebnisse

3.1 Elektrolyte und Osmolalität

3.1.1 Allgemeine Anmerkungen

Für die Elektrolyte Natrium und Kalium sowie die Osmolalität lagen die Serumkonzentrationen vom Termin unmittelbar vor dem Marathon (V2) leider nicht vor. Deshalb wurden stellvertretend für diesen Zeitpunkt unter der Annahme einer gewissen Konstanz die Werte des Termins eine Woche vor dem Lauf (V1) verwendet.

Bei den Urinproben fehlte leider von dem Termin unmittelbar nach dem Marathon (V3) die Probe eines Läufers, sodass für diesen Termin nur die Werte von 12 Läufern vorlagen.

3.1.2 Natrium

Die Läufer hatten eine Woche vor dem Marathon normale Natriumwerte im Serum ($146,0 \pm 7,2$ mmol/l, normal 135-150 mmol/l). Unmittelbar nach dem Marathon betrug die Natriumkonzentration im Mittel $149,1 \pm 11,1$ mmol/l. Der Wert hatte sich nicht signifikant geändert ($p=0,4874$). 24 Stunden später war er jedoch im Vergleich zu einer Woche vorher signifikant auf $161,8 \pm 7,6$ mmol/l gestiegen ($p=0,0002$) (Abb. 7).

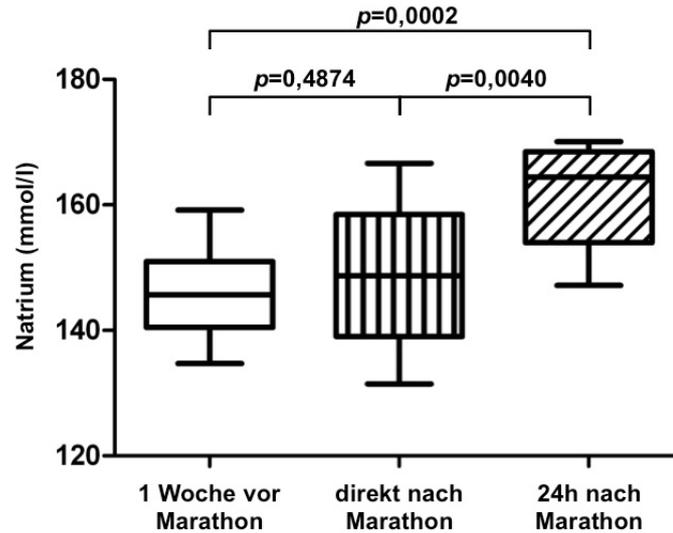


Abb. 7 Die Natriumkonzentrationen im Serum steigen nach dem Marathon mit einer zeitlichen Latenz signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

Im Urin sank die Konzentration des Natriums bereits unmittelbar nach dem Lauf signifikant von $64,9 \pm 48,2$ mmol/l auf $34,7 \pm 19,6$ mmol/l ($p=0,0186$) ab. 24 Stunden später hatte sich die Konzentration mit $65,85 \pm 42,48$ mmol/l wieder an den Wert vor dem Lauf angenähert ($p=0,4214$) (Abb. 8).

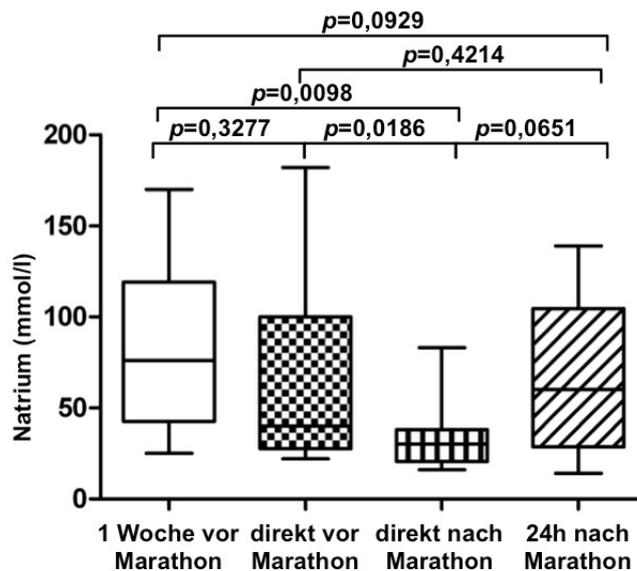


Abb. 8 Die Natriumkonzentrationen im Urin sinken unmittelbar nach dem Marathon signifikant ab. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

3.1.3 Kalium

Die Mittelwerte unserer Messergebnisse lagen zu allen Terminen im Referenzbereich (normal 3,6-5,0 mmol/l). Eine Woche vor dem Marathon betrug die Konzentration $4,2 \pm 0,2$ mmol/l und änderte sich nach dem Lauf nicht signifikant auf $4,3 \pm 0,6$ mmol/l ($p=0,7774$). 24 Stunden später war sie dann im Gegensatz zu vorher signifikant auf $4,7 \pm 0,2$ mmol/l gestiegen ($p=0,0002$) (Abb. 9).

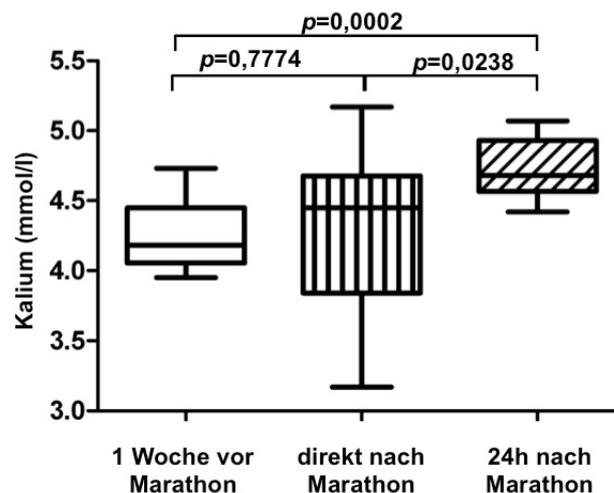


Abb. 9 Die Kaliumkonzentrationen im Serum steigen nach dem Marathon mit einer zeitlichen Latenz signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

Auch im Urin lag die Konzentration des Kaliums zu jedem Termin im Referenzbereich, der vom Zentrallabor mit <98 mmol/l angegeben wird. Eine Woche vorher lag sie mit $67,8 \pm 42,3$ mmol/l signifikant höher als unmittelbar vor dem Lauf ($p=0,0398$). Zu diesem Termin lag sie bei $36,9 \pm 29,6$ mmol/l und stieg direkt im Anschluss signifikant auf $72,6 \pm 41$ mmol/l ($p=0,0019$). Bei der Messung 24 Stunden später unterschied sie sich mit $63,5 \pm 37,9$ mmol/l bereits nicht mehr signifikant vom Wert vor dem Lauf ($p=0,0765$) (Abb. 10).

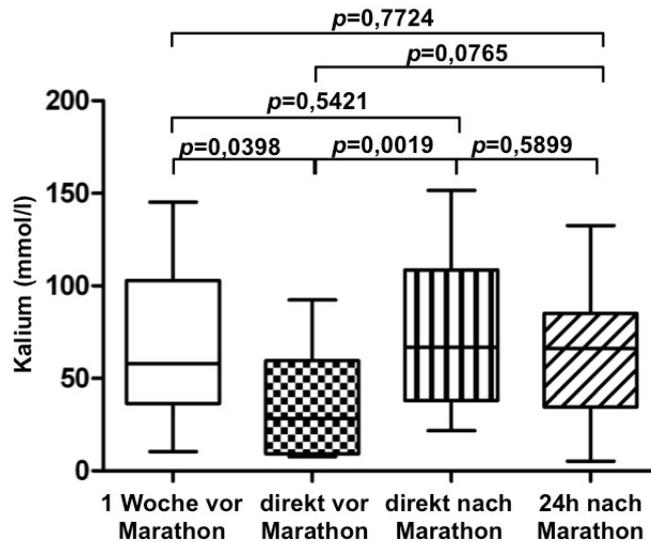


Abb. 10 Die Kaliumkonzentrationen im Urin steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

3.1.4 Osmolalität

Die Osmolalität im Serum sollte normalerweise zwischen 280 und 295 mosmol/kg betragen. Nach dieser Definition war das Serum der Läufer sowohl unmittelbar nach dem Marathon mit $297,8 \pm 21,5$ mosmol/kg leicht als auch 24 Stunden danach mit $323,2 \pm 14,9$ mosmol/kg stärker hyperosmolar. Eine Woche vor dem Lauf betrug sie $290,6 \pm 13,6$ mosmol/kg und lag somit im Normbereich. Während des Marathons änderte sie sich nicht signifikant ($p=0,3893$), wohingegen sie 24 Stunden später signifikant gestiegen war ($p=0,0030$) (Abb. 11).

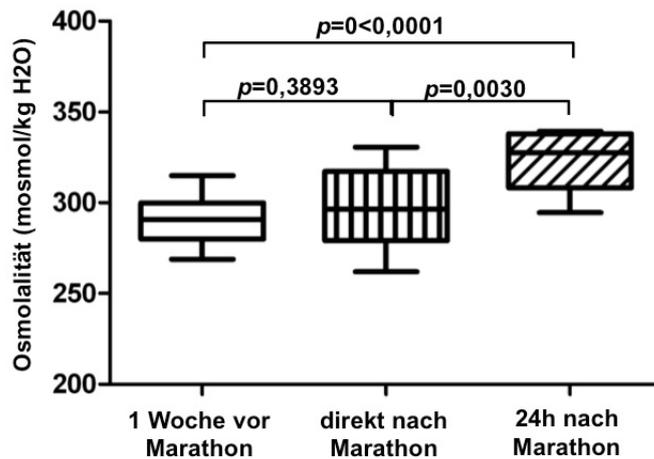


Abb. 11 Die Osmolalität im Serum steigt nach dem Marathon mit einer zeitlichen Latenz signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

Auch die Osmolalität im Urin änderte sich während des Marathons nicht signifikant von einem Wert von $374,2 \pm 255$ mosmol/kg direkt vorher auf $395,5 \pm 167,5$ mosmol/kg unmittelbar hinterher ($p=0,4440$). 24 Stunden später stieg sie jedoch signifikant im Vergleich zu vorher auf $759 \pm 311,6$ mosmol/kg ($p=0,0034$) (Abb. 12).

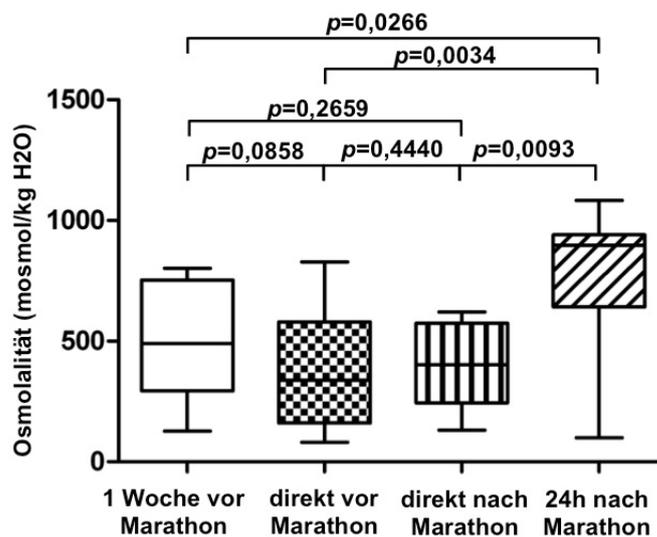


Abb. 12 Die Osmolalität im Urin steigt nach dem Marathon mit einer zeitlichen Latenz signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

3.1.5 SUSPPUP

Der SUSPPUP-Quotient als Hinweis für die mineralokortikoide Stimulation der Nieren stieg während des Marathons signifikant an von einem Wert von $7,1 \pm 3,74$ eine Woche vorher auf $21,57 \pm 19,57$ unmittelbar hinterher ($p=0,0024$). Bereits 24 Stunden nach dem Lauf war er wieder signifikant auf $9,57 \pm 9,1$ ($p=0,0161$) abgefallen und lag somit nur noch leicht oberhalb der Werte vor dem Lauf. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,7869$) (Abb. 13).

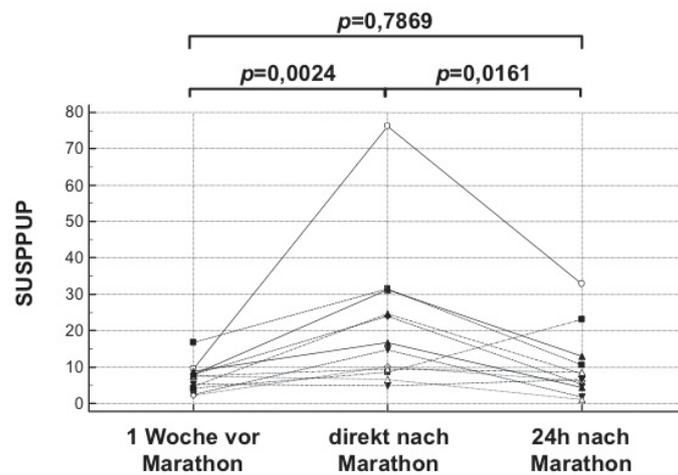


Abb.13 SUSPPUP steigt unmittelbar nach dem Marathon signifikant an und fällt 24h später wieder ab.

3.2 Hormone

3.2.1 Allgemeine Anmerkungen

Hier muss ebenfalls wieder erwähnt werden, dass bei den Urinproben von dem Termin unmittelbar nach dem Marathon (V3) die Probe eines Läufers fehlte, sodass für diesen Termin nur die Werte von 12 Läufern vorlagen.

3.2.2 Cortisol

Die Konzentration des Cortisols im Serum stieg während des Marathons signifikant von $179 \pm 7,4$ pg/ml unmittelbar vorher auf $398,1 \pm 138,3$ pg/ml direkt danach ($p=0,003$). 24 Stunden später war sie wieder auf $130,7 \pm 36,4$ pg/ml gesunken. Im Vergleich zu dem Wert vor dem Marathon ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,0839$), im Vergleich zu unmittelbar nach dem Lauf war die Konzentration 24 Stunden später jedoch signifikant gesunken ($p<0,0001$) (Abb. 14).

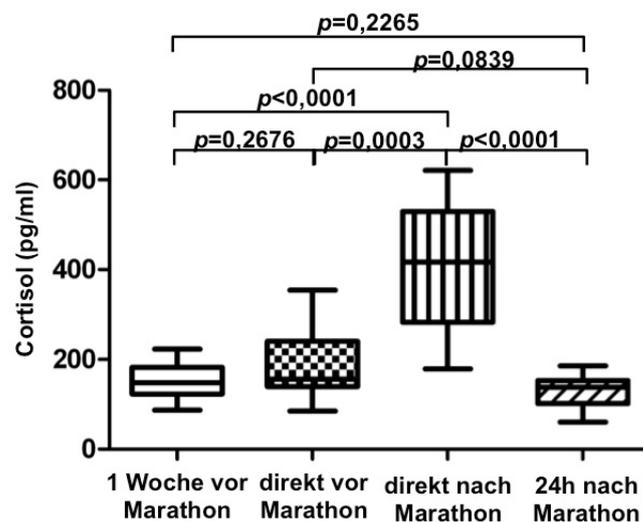


Abb. 14 Die Cortisolkonzentrationen im Serum steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

Im Urin betrug die Cortisolkonzentration direkt vor dem Marthon $54,8 \pm 52,5$ pg/ml und stieg während des Laufes signifikant, sodass sie hinterher $178,5 \pm 212,7$ pg/ml betrug ($p=0,0342$). 24 Stunden nach dem Lauf sank sie im Vergleich zum vorigen Messtermin signifikant auf $54,296 \pm 41,793$ pg/ml ($p=0,0122$), verglichen mit der Messung vor dem Lauf war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,9460$) (Abb. 15).

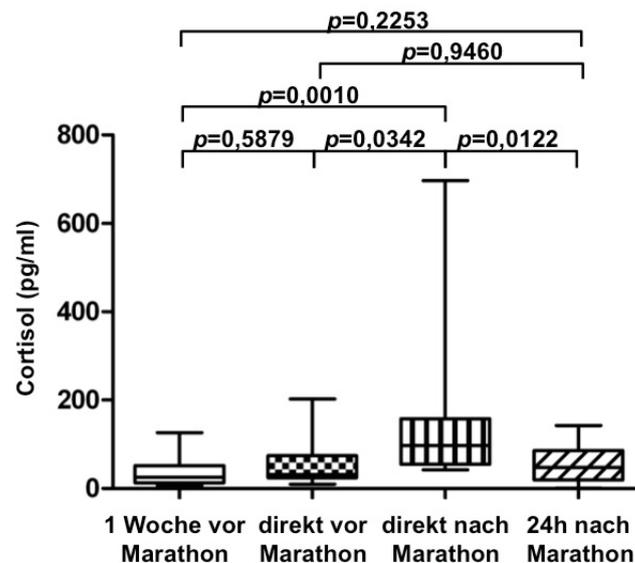


Abb. 15 Die Cortisolkonzentrationen im Urin steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

3.2.3 Aldosteron

Im Serum betrug die Aldosteronkonzentration eine Woche vor dem Marathon $203,6 \pm 92,1$ pg/ml und lag damit signifikant höher als direkt vor dem Lauf ($p=0,0061$).

Zu dem Zeitpunkt lag sie bei $135,7 \pm 79,5$ pg/ml, stieg während des Laufes signifikant an und betrug direkt im Anschluss $593,6 \pm 374,7$ pg/ml ($p=0,0017$). Bei der Messung 24 Stunden darauf war sie wieder auf $208 \pm 112,7$ pg/ml gesunken. Im Vergleich zu der Visite unmittelbar vor dem Marathon war sie somit immer noch signifikant höher ($p=0,0327$), verglichen mit dem Messergebnis direkt nach dem Lauf war sie jedoch signifikant gesunken ($p=0,0029$) (Abb. 16).

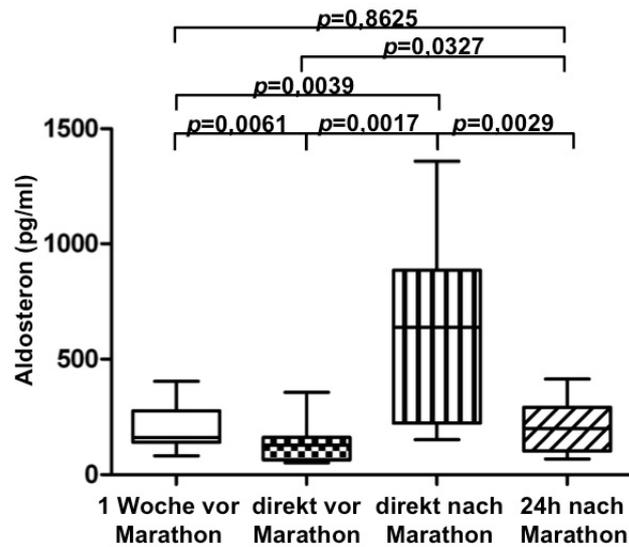


Abb. 16 Die Aldosteronkonzentrationen im Serum steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

Die Aldosteronkonzentration im Urin betrug eine Woche vor dem Marathon $17948,2 \pm 19898,4$ pg/ml und lag damit signifikant höher als unmittelbar vor dem Lauf ($p=0,0266$). Zu diesem Termin betrug sie nämlich $5820,9 \pm 4846,7$ pg/ml und stieg währenddessen signifikant auf $55689,6 \pm 32160,5$ pg/ml ($p=0,0002$). 24 Stunden später war sie mit $27775 \pm 28384,7$ pg/ml immer noch signifikant höher als direkt vor dem Lauf ($p=0,0178$), verglichen mit unmittelbar hinterher jedoch wieder gesunken ($p=0,0489$) (Abb. 17).

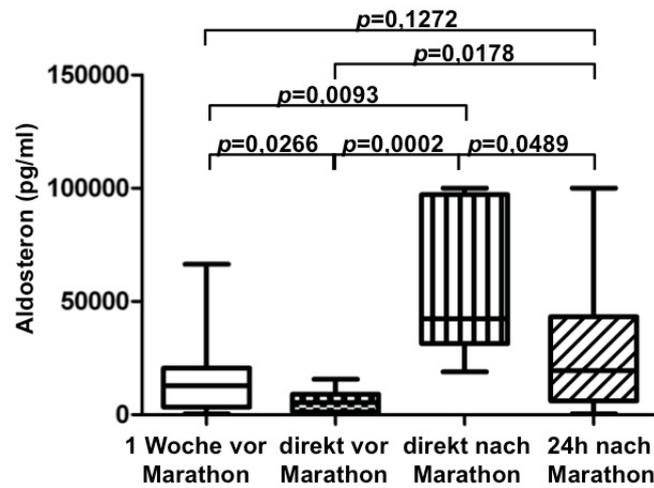


Abb. 17 Die Aldosteronkonzentrationen im Urin steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

3.2.4 Antidiuretisches Hormon

Die Konzentration von Copeptin als Spaltprodukt des ADH im Serum betrug unmittelbar vor dem Marathon $59,3 \pm 30,2$ pg/ml. Damit war sie signifikant niedriger als bei dem Termin eine Woche zuvor, bei dem sie $161,3 \pm 38$ pg/ml betrug ($p < 0,0001$). Direkt im Anschluss an den Lauf war sie im Vergleich zu unmittelbar vorher signifikant auf $100,8 \pm 48,2$ pg/ml angestiegen ($p = 0,0006$). 24 Stunden später hatte sie sich weiter signifikant auf $143,6 \pm 39$ pg/ml erhöht ($p < 0,0001$) (Abb. 18).

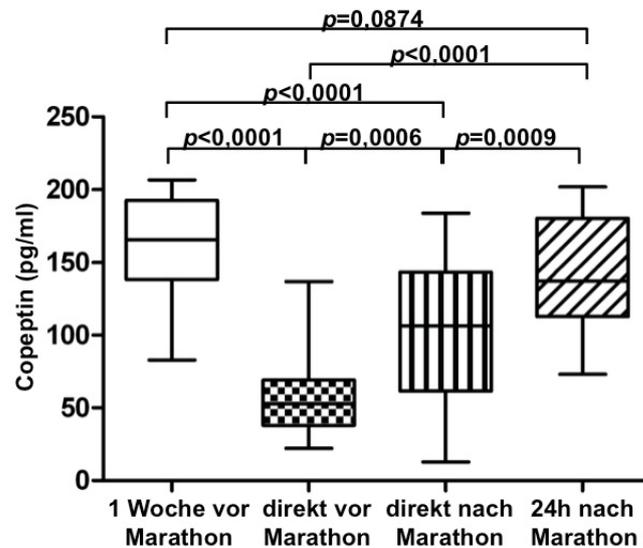


Abb. 18 Die Copeptinkonzentrationen im Serum steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an, mit einer zeitlichen Latenz erfolgt ein weiterer signifikanter Anstieg. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

3.2.5 ACE

Während des Marathons stieg die Konzentration des ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) signifikant von $32,3 \pm 12,7$ U/l unmittelbar vorher auf $39,8 \pm 12,8$ U/l direkt danach (normal 8-52 U/l) ($p < 0,0001$). Eine Woche vorher war sie mit $37,9 \pm 13,2$ U/l bereits signifikant höher als direkt vorher ($p = 0,0003$). 24 Stunden später sank sie auf $31,3 \pm 10,8$ U/l. Diese Veränderung war im Vergleich zum Termin unmittelbar vor dem Lauf nicht signifikant. Im Vergleich zu der Untersuchung eine Woche vorher und zu derjenigen direkt nach dem Lauf war die Konzentration jedoch signifikant gesunken ($p = 0,0011$ und $p = 0,0002$) (Abb. 19).

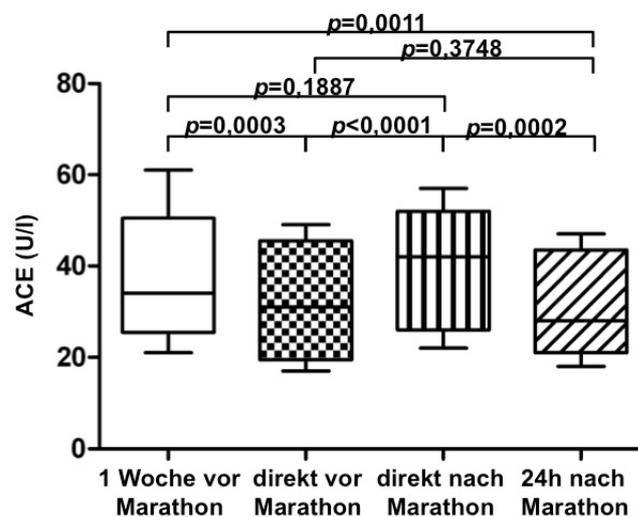


Abb. 19 Die ACE-Konzentrationen im Serum steigen unmittelbar nach dem Marathon signifikant an. Die Boxen reichen vom oberen bis zum unteren Quartil der Untersuchungsergebnisse, der darin enthaltene Strich markiert den Median. Die *whiskers* reichen vom minimalen bis zum maximalen Wert.

IV. Diskussion

4.1 Evaluation der Ergebnisse

4.1.1 Elektrolyte und Osmolalität

Natrium

Anstrengungsassoziierte Elektrolytstörungen stellen gerade bei extremen Belastungen wie einem Marathon ein relativ häufiges und gefährliches Gesundheitsrisiko dar. Insbesondere die Hyponatriämie scheint hierunter eine gefürchtete Elektrolytverschiebung zu sein. Zahlreiche Studien zu diesem Thema beschäftigten sich mit der Prävalenz, Entstehungsmechanismen und Präventionsmaßnahmen (14, 25, 34-44, 46). Bei den untersuchten Läufern dieser Arbeit lag keine anstrengungsassoziierte Hyponatriämie nach dem Marathon vor. Die Natriumkonzentration im Serum war unmittelbar nach dem Lauf nicht signifikant gestiegen und lag nahe am Normbereich. Einen Tag später fand sich jedoch eine Hypernatriämie. Auch andere Arbeitsgruppen machten ähnliche Beobachtungen bei einem Ultramarathon. Hier war die Serumkonzentration von Natrium bereits direkt nach dem Lauf signifikant gestiegen (25). Unter anderem fanden sich eine Aktivierung von Renin und Angiotensin sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, allerdings auch von natriuretischen Peptiden.

Es stellte sich die Frage, warum die Läufer dieser Arbeit im Gegensatz zu den Ergebnissen in vielen anderen Arbeiten keine Hyponatriämie entwickelten, sondern sogar im Gegenteil erhöhte Natriumkonzentrationen im Serum aufwiesen. Hierzu sollte man die Risikofaktoren für eine anstrengungsassoziierte Hyponatriämie betrachten. In den meisten Arbeiten wird die Aufnahme von zu viel Wasser als hauptsächlicher Entstehungsmechanismus der Hyponatriämie gesehen. Diese Ansicht hatte sich erst im Laufe der Zeit entwickelt: Während den Marathonläufern früher zunächst empfohlen wurde, möglichst wenig Flüssigkeit zu sich zu nehmen, riet man später dazu, sehr viel zu trinken (11, 37, 45). Heute wird meist empfohlen, die Getränkemenge nach Bedarf zu dosieren (35). Auch Noakes riet dazu, die Trinkmenge je nach Durst zu sich zu nehmen, als obere Grenze gab er 800 ml/h an (37), in einer anderen Arbeit empfahl er eine Trinkmenge zwischen 400 und 800 ml/h (63). Die Läufer unserer Studie tranken im Durchschnitt 1,85 Liter während des gesamten Marathons bei einer durchschnittlichen Laufzeit von ca. 4 Stunden und 6 Minuten, was einer Flüssigkeitsaufnahme von ungefähr 0,45 Litern pro Stunde entspricht. Damit lagen sie

deutlich unter der empfohlenen Höchstmenge, wodurch sich die relativ hohe Natriumkonzentration im Serum erklären ließe.

Bei den Hyponatriämie-gefährdeten Läufern scheint es sich nach Hew-Butler *et al.* oft um eher unerfahrene Marathonläufer zu handeln (25, 43). Außer einem Läufer hatten alle Probanden dieser Arbeit vor dem München Marathon 2009 bereits mindestens einen Marathon absolviert. Im Durchschnitt hatten sie bereits an 7 weiteren Läufen teilgenommen, sodass sie schon Erfahrung gesammelt hatten. Dies könnte eine zusätzliche Erklärung dafür darstellen, dass keiner der untersuchten Marathonteilnehmer eine anstrengungsassoziierte Hyponatriämie entwickelte.

Hew-Butler *et al.* identifizierten verschiedene weitere Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Elektrolytverschiebung, die sie in Läufer- und Ereignis-abhängige Faktoren unterteilten (43). Als Ereignis-abhängig erwähnten sie unter anderem eine Laufzeit über 4 Stunden. Da die hier untersuchten Läufer eine durchschnittliche Laufzeit von 4 Stunden und 6 Minuten hatten, erfüllen sie also diesen Risikofaktor. Hew-Butler *et al.* betonten jedoch, dass die Faktoren nicht als absolut anzusehen sind, sondern sich auch gegenseitig beeinflussen. Andere Arbeiten, die weiter unten noch erwähnt werden, konzentrierten sich eher auf den Zusammenhang der Natriumkonzentration mit hormonellen Änderungen.

Im Urin sank die Natriumkonzentration nach dem Marathon wie zu erwarten signifikant ab. Hier zeigte sich die Veränderung jedoch im Gegensatz zu der Konzentrationsänderung im Serum schon unmittelbar nach dem Marathon und hatte sich 24 Stunden später wieder dem Ausgangswert angeglichen. Auch Bürge *et al.* stellten bei Läufern eines Ultramarathons eine verminderte Natriumausscheidung im Urin nach dem Lauf fest (25). Knechtle *et al.* hingegen fanden bei einem Mehr-Etappen-Marathon nur teilweise signifikante Änderungen der Natriumkonzentration im Urin nach den einzelnen Etappen im Vergleich zu vorher (35).

Eine Erklärung für die frühere Konzentrationsänderung im Urin als im Serum könnte sich aus den Konzentrationen der beteiligten Hormone ergeben. So zeigt sich bei Aldosteron, das hauptsächlich für die Natriumresorption in der Niere zuständig ist, passend zum Abfall der Natriumkonzentration im Urin und vor allem passend zu den Veränderungen des SUSPPUP-Quotienten, ein signifikanter Konzentrationsanstieg unmittelbar nach dem Marathon und ein Abfall 24 Stunden später (s.u.).

Kalium

Mohseni *et al.* stellten eine Abnahme der Kaliumkonzentration im Serum von Läufern unmittelbar nach einem Marathon fest, die sie jedoch als unwesentlich einstufen (46). Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Arbeit ein nicht signifikanter Anstieg an dem entsprechenden Messtermin bemerkt. Die Änderung der Kaliumkonzentration im Serum unserer Probanden verhielt sich ähnlich wie die von Natrium: Direkt nach dem Lauf war sie nicht signifikant, 24 Stunden später jedoch signifikant gestiegen. Zu jedem Zeitpunkt lag sie im Referenzbereich. Diese Ergebnisse stimmen überein mit denen von Bürge *et al.*, die keinen signifikanten Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum nach einem Ultramarathon (100 km) bemerkten (25). Knechtle *et al.* verfolgten die Serumkonzentration des Elektrolyts während eines Mehr-Etappen-Marathons über insgesamt 350 km und fanden ebenfalls keine signifikanten Änderungen unmittelbar nach den jeweiligen Etappen (35).

Aufgrund des signifikanten Anstiegs der Serumkonzentration von Aldosteron während des Marathons würde man eigentlich einen Abfall der Kaliumkonzentration unmittelbar nach dem Lauf erwarten. Der Grund dafür, dass die Elektrolytkonzentration jedoch eher etwas anstieg, könnte in einem Zelluntergang, insbesondere von Muskelzellen, durch die starke mechanische Beanspruchung liegen, bei dem Kalium freigesetzt wird. 24 Stunden darauf, als die Kaliumkonzentration signifikant höher als vor dem Lauf lag, war passend hierzu die Konzentration von Aldosteron gesunken.

Auch im Urin passen die Änderungen der Kaliumkonzentration zeitlich mit denen von Aldosteron im Serum zusammen: Unmittelbar nach dem Marathon war sie signifikant angestiegen, um 24 Stunden später wieder etwas zu sinken. Dieses Ergebnis stimmt überein mit dem von Knechtle *et al.*, die bei einem Mehr-Etappen-Marathon nach jeder Etappe signifikant höhere Konzentrationen von Kalium im Urin fanden als unmittelbar vor den Etappen (35). Bürge *et al.* stellten ebenfalls eine signifikant höhere Kaliumausscheidung im Urin nach einem Ultramarathon verglichen mit vorher fest (25).

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei einem Marathon wahrscheinlich durch den Untergang von Zellen viel Kalium freigesetzt wird. Dies führt im Serum anfangs durch den gleichzeitigen Anstieg von Aldosteron nicht zu signifikanten Konzentrationsänderungen, im Urin jedoch zu signifikant höheren Konzentrationen. 24 Stunden später, wenn die Konzentration von Aldosteron wieder etwas abnimmt, steigt die Kaliumkonzentration im Serum, im Urin nimmt sie hingegen ab.

Osmolalität

Die Serumosmolalität stieg während des Laufes nicht signifikant, 24 Stunden später jedoch signifikant im Vergleich zu der Messung unmittelbar vor und auch zu der unmittelbar nach dem Lauf an. Somit reflektiert sie den Verlauf des Serumnatriums, durch das sie hauptsächlich beeinflusst wird. Ähnliche Beobachtungen machten Bürge *et al.* bei einem Ultramarathon. Sie stellten bereits unmittelbar nach dem Lauf einen signifikanten Anstieg der Osmolalität fest (25).

Die Osmolalität ist der wichtigste Stimulator für die ADH-Sekretion, auf die weiter unten noch eingegangen wird (26). Dieses Hormon führt wiederum zu einer vermehrten Wasserrückresorption in den Nieren, sodass die Osmolalität des Urins steigt. Passend zu diesen Feststellungen konnte hier auch im Urin ein signifikanter Anstieg der Osmolalität 24 Stunden nach dem Marathon festgestellt werden, wobei das ADH jedoch bereits unmittelbar nach dem Lauf signifikant angestiegen war (s.u.).

SUSPPUP

Der SUSPPUP-Quotient beschreibt das Verhältnis der Natriumkonzentration im Serum zur Natriumkonzentration im Urin im Verhältnis zur (Kaliumkonzentration im Serum)² zur Kaliumkonzentration im Urin. Er beschreibt also den Quotienten von der Natrium- zur Kalium-*clearance* und gilt als Marker für die mineralokortikoide Stimulation der Nieren.

Der Quotient wurde als kostengünstiger Screeningparameter zur Detektion eines primären Hyperaldosteronismus von Willenberg *et al.* vorgeschlagen (62).

Bei den von uns untersuchten Läufern kam es während des Marathons zu einem signifikanten Anstieg des SUSPPUP-Quotienten. 24 Stunden später war dieser wiederum signifikant abgefallen und hatte sich dem Wert vor dem Marathon angenähert. Die beschriebenen Veränderungen verliefen dabei parallel zu denen der Aldosteron- und Cortisolkonzentrationen. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung des SUSPPUP-Quotienten als Funktionsparameter für die mineralokortikoide Wirkung auf die Nieren und zeigt, dass das Aldosteron nicht wegen einer „Mineralokortikoidresistenz“ ansteigt, sondern am ehesten als Folge einer primären Stimulation der Nebennieren, die einen parallelen Anstieg der Cortisolkonzentration bewirkt.

4.1.2 Hormone

Cortisol

Die Serumkonzentration des Glukokortikoids Cortisol war unmittelbar nach dem Marathon signifikant gestiegen und hatte sich 24 Stunden später wieder dem Wert vor dem Lauf angenähert. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen der meisten anderen Arbeiten überein, die ebenfalls einen Anstieg der Cortisolkonzentration als Zeichen von Stress nachwiesen (2, 48-51, 53). Bobbert *et al.* bemerkten zusätzlich, dass das Hormon bei schlechter trainierten Läufern stärker ansteige als bei gut trainierten (48), was auf eine stärkere Stressreaktion dieser Läufer hindeutet. Bobbert *et al.* unterschieden bei den Konzentrationsänderungen von Cortisol akute von langfristigen Änderungen. Während die meisten Autoren in Übereinstimmung mit den Beobachtungen dieser Arbeit bei den akuten Änderungen einen Anstieg der Cortisolkonzentration im Serum beschreiben, sind die Aussagen zu den langfristigen Auswirkungen von Ausdauertraining – wie bereits erwähnt – uneinheitlich. In einigen Arbeiten wurde diskutiert, dass das Training zu anhaltend erhöhten Cortisolkonzentrationen führe (54, 55), in anderen stellte man keine dauerhaften Auswirkungen fest (56). Wieder andere berichteten von einer dauerhaften Erniedrigung der Serumkonzentration von Cortisol (49, 57, 64). In dieser Arbeit sank die Cortisolkonzentration 24 Stunden nach dem Marathon wieder ab, lag jedoch nicht signifikant niedriger als unmittelbar vor dem Marathon. Diese Beobachtung unterstützt am ehesten die Aussagen von Mäestu *et al.*, die keine dauerhaften Auswirkungen von Training bei Ruderern feststellten (56). Es ist allerdings fraglich, ob mit den hier festgestellten Ergebnissen überhaupt allgemeine Aussagen über längerfristige Änderungen der Cortisolkonzentration gemacht werden können. Dazu hätte man die Cortisolkonzentration auch nach den 24 Stunden in einem Zeitraum mit reduziertem Training untersuchen müssen, da sich die Probanden bereits vor dem Marathon auf einem hohen Trainingsniveau befanden.

Im Urin waren die Konzentrationsänderungen des Cortisols ähnlich wie im Serum: Direkt nach dem Marathon war die Konzentration signifikant höher als direkt davor, um sich 24 Stunden später wieder dem Wert vor dem Lauf anzunähern. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich darin, dass – mit einigen Einschränkungen – die Cortisolkonzentration im Urin nach Gatti *et al.* mit der im Serum korreliert (52).

Aldosteron

Zur Konservierung von Natrium und zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Zirkulation wird das RAAS bei einem Marathon aktiviert, sodass als Folge die Serumkonzentration des Mineralkortikoids Aldosteron ansteigt. Diese Beobachtung wurde in vielen Arbeiten bestätigt (2, 25). Wie bereits in der Einleitung beschrieben, besteht die Hauptfunktion des Aldosterons darin, in den Nieren, im Colon sowie in Speichel- und Schweißdrüsen Natrium im Austausch gegen Kalium und Magnesium zu resorbieren (13). Wie erwartet, wurde auch in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Anstieg von Aldosteron während des Marathons beobachtet. Die Konzentrationsänderungen im Serum verhielten sich ähnlich wie die von Cortisol: Unmittelbar nach dem Marathon war die Konzentration signifikant gestiegen, 24 Stunden später wieder gesunken. Zu diesem Zeitpunkt lag sie jedoch immer noch signifikant höher als zu dem Messtermin direkt vor dem Lauf.

Zusätzlich scheint erwähnenswert, dass die Aldosteronkonzentration der hier untersuchten Läufer unmittelbar vor dem Lauf signifikant niedriger lag als an dem Messtermin 1 Woche vorher. Dies könnte zum Beispiel auf ein verändertes Trinkverhalten vor dem Marathon mit gesteigerter Trinkmenge hindeuten.

Im Urin verliefen die Konzentrationsänderungen von Aldosteron parallel zu denen im Serum: Bei der Messung eine Woche vor dem Marathon lag sie signifikant höher als direkt davor. Unmittelbar nach dem Lauf war sie dann signifikant gestiegen, um 24 Stunden später wieder zu sinken. Zu diesem Zeitpunkt lag sie weiterhin höher als direkt vorher. Der Grund für die Übereinstimmung zwischen dem Konzentrationsverlauf im Serum und im Urin liegt wahrscheinlich darin, dass Aldosteron über den Urin ausgeschieden wird (65).

Antidiuretisches Hormon (ADH) (Copeptin)

Der hauptsächliche Stimulus für die Freisetzung von ADH aus der Neurohypophyse ist die Serumosmolalität, die unter physiologischen Bedingungen zwischen 280 und 295 mOsmol/kg H₂O liegt. Eine erhöhte Osmolalität im Serum führt zu einer gesteigerten Sekretion von ADH, das diese daraufhin über eine verstärkte Wasserresorption in der Niere senkt (26).

Wie erwartet konnte man im Serum der hier untersuchten Läufer einen signifikanten Anstieg der Konzentration des ADH unmittelbar nach dem Marathon beobachten zur Konservierung des Körperwassers. 24 Stunden später war die Konzentration weiter signifikant gestiegen. Der Konzentrationsanstieg direkt nach dem Lauf war wahrscheinlich hauptsächlich durch die Aktivierung des RAAS bedingt, die man an der gestiegenen Aldosteronkonzentration ablesen kann. Das vermehrte ADH könnte zu diesem Zeitpunkt dazu geführt haben, dass die

Osmolalität und die Natriumkonzentration trotz des vermuteten starken Flüssigkeitsverlustes durch die Transpiration nicht signifikant angestiegen war. 24 Stunden später war die Osmolalität jedoch signifikant erhöht, sodass der weitere Anstieg des ADH dann am ehesten durch diese bedingt war.

In Übereinstimmung mit den hier dargestellten Ergebnissen haben auch Bürge *et al.* nach einem Ultramarathon einen signifikanten Anstieg der ADH-Konzentration im Serum der Läufer festgestellt. Sie untersuchten in ihrer Arbeit Entstehungsmechanismen anstrengungsassoziierter Hyponatriämien. Zusätzlich zu der oben bereits erwähnten Flüssigkeitsaufnahme fanden sie eine positive Korrelation der Änderungen der Konzentrationen von Natrium und ADH im Serum (25). Auch Noakes *et al.* vermuteten einen inadäquat hohen Anstieg von ADH als eine Ursache für anstrengungsassoziierte Hyponatriämien (38). Siegel *et al.*, die ebenfalls einen Anstieg von ADH nach einem Marathon feststellten, insbesondere einen unangemessen hohen Anstieg bei hyponatriämischen Läufern, schlugen deshalb vor, weitere Studien durchzuführen, um ADH-Rezeptorantagonisten als zusätzliche Therapiemaßnahme von Patienten mit anstrengungsassoziierter Hyponatriämie zu erforschen (40) (siehe unten).

Wie schon im Zusammenhang mit der Aldosteronkonzentration erwähnt, ist auch hier bemerkenswert, dass die ADH-Konzentration der Läufer unmittelbar vor dem Marathon signifikant niedriger war als an dem Messtermin 1 Woche vorher. Dies könnte, wie schon vermutet, auf ein verändertes Trinkverhalten vor dem Marathon mit gesteigerter Trinkmenge hindeuten. Im Gegensatz zu den Konzentrationsänderungen des Aldosterons lag die ADH-Konzentration unmittelbar nach dem Lauf trotz des Anstiegs weiterhin signifikant niedriger als eine Woche vorher und hatte sich erst 24 Stunden später wieder der ursprünglichen Konzentration angenähert.

Angiotensin-Converting-Enzyme

Die Konzentration des ACE (*Angiotensin-Converting-Enzyme*) im Serum stieg als Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems während des Marathons signifikant an, um 24 Stunden später wieder signifikant zu sinken. Im Gegensatz dazu stellten Fyhrquist *et al.* keinen Anstieg der Aktivität des ACE nach Marathonläufen fest. Allerdings bestimmten sie in ihrer Arbeit nicht die Konzentration, sondern die Aktivität des Enzyms, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte (51).

Wie auch bei den Konzentrationen von Aldosteron und ADH lag die Konzentration des ACE eine Woche vor dem Marathon signifikant höher als direkt davor, was die gleichen Gründe

haben könnte wie bereits weiter oben erwähnt. Bemerkenswert ist außerdem die Beobachtung, dass die ACE-Konzentration 24 Stunden nach dem Marathon sogar signifikant niedriger lag als an dem Messtermin eine Woche vor dem Lauf. Hier stellt sich die Frage, ob dies einer der Gründe für den blutdrucksenkende Effekt von Ausdauersport ist, der in vielen Arbeiten untersucht wurde (66, 67). Cornelissen *et al.* fanden in diesem Zusammenhang heraus, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Ausdauertraining mit einem verminderten vaskulären Widerstand einhergehe, wobei das sympathische Nervensystem sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine Rolle spiele (67). Diese Feststellung unterstützt unsere Vermutung.

Allerdings betonten Fyhrquist *et al.*, dass das ACE hauptsächlich membrangebunden sei, und das zirkulierende Enzym wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle spiele (51). Daher ist fraglich, inwieweit die hier untersuchte Konzentration des ACE überhaupt aussagekräftig ist.

4.2 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Regulation der glukokortikoid und mineralokortikoid aktiven Steroide im Zusammenhang mit Parametern des Natrium-Wasser-Haushalts bei Marathonläufern untersucht. Dabei wurde bei den 13 untersuchten Läufern im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten nicht das Problem der anstrengungsassoziierten Hyponatriämie nach dem Lauf beobachtet. Vielmehr zeigte sich unmittelbar nach dem Marathon keine signifikante Änderung der Natriumkonzentration im Serum, 24 Stunden später sogar ein signifikanter Anstieg. Im Urin fanden sich Konzentrationsänderungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt: Hier war bereits unmittelbar nach dem Lauf eine signifikante Konzentrationsabnahme nachweisbar, 24 Stunden später hatte sich der Wert wieder dem Ausgangswert angeglichen. Die Konzentrationsänderung von Kalium im Serum verhielt sich ähnlich wie die von Natrium: auch hier konnte man 24 Stunden nach dem Marathon einen signifikanten Anstieg beobachten, während es im Urin bereits unmittelbar nach dem Lauf signifikant erhöht war. Abb. 20 zeigt einen Überblick über die wichtigsten Einflüsse auf die Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum der untersuchten Läufer während des Marathons.

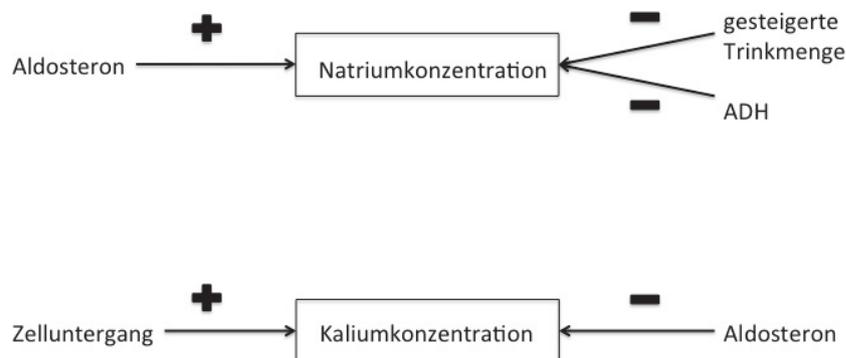


Abb. 20 Überblick über die wichtigsten Einflüsse auf die Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Serum der untersuchten Läufer während des Marathons

Eine wichtige Rolle bei der Regulation dieser beiden Elektrolyte spielen hier wahrscheinlich die mineralokortikoid aktiven Steroidhormone, einschließlich des Aldosterons.

Bei den untersuchten Läufern war die Aldosteronkonzentration im Serum unmittelbar nach dem Lauf signifikant gestiegen, was den signifikanten Abfall der Natrium- und den Anstieg der Kaliumdiurese erklären könnte. Bezüglich der Genese des Aldosteronanstiegs kann vermutet werden, dass dieser durch die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennierenrinde-Achse hervorgerufen wurde sowie durch die Konzentrationsänderungen von Kalium. Bezüglich des letzteren Mechanismus ist erwähnenswert, dass sich die Kaliumkonzentration trotz des vermuteten muskulären Zelleakages nicht signifikant verändert, da ein Großteil der frei gewordenen Kaliumionen durch das Aldosteron oder durch „Überlauf“ im Urin ausgeschieden wurde. Auch die Natriumkonzentration hatte sich im Serum zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant geändert, da die gefürchtete Verdünnungshyponatriämie, die unter anderem durch den signifikanten Anstieg des ADH hätte entstehen können, durch das vermehrte Aldosteron verhindert wurde. 24 Stunden später war die Aldosteronkonzentration wieder etwas gesunken, sodass sich die Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin wieder dem Ausgangswert angenähert hatten. Im Serum waren nun beide Elektrolyte vermehrt nachweisbar. Kalium wurde zu diesem Zeitpunkt vermindert über den Urin ausgeschieden. Den Konzentrationsanstieg von Natrium konnte man sich hier nicht erklären, zumal ADH, das eigentlich durch den verdünnenden Effekt zu einer Hyponatriämie führen könnte, bei diesem Messtermin signifikant erhöht war.

Die Serumosmolalität wird hauptsächlich durch die Natriumkonzentration bestimmt. So erklärt sich, dass die Konzentrationsänderungen des Serumnatriums mit denen der Osmolalität übereinstimmen: Im Serum hatte sich die Osmolalität direkt nach dem Marathon nicht signifikant verändert, 24 Stunden später war sie signifikant angestiegen. Für die Freisetzung des Antidiuretischen Hormons (ADH) stellt sie den wichtigsten Stimulator dar. Ein weiterer Stimulator der ADH-Sekretion ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Dies erklärt den signifikanten Konzentrationsanstieg des ADH an dem Messtermin unmittelbar nach dem Lauf, bei dem Aldosteron bereits signifikant erhöht war, die Osmolalität jedoch noch nicht. 24 Stunden später war die ADH-Konzentration signifikant weiter angestiegen. Zu diesem Zeitpunkt war die Aldosteronkonzentration wieder etwas gesunken, sodass nun wahrscheinlich die erhöhte Serumosmolalität den Hauptstimulator darstellt. Das ADH hat wiederum die Funktion, durch Rückresorption von Wasser in den Nieren die Serumosmolalität zu senken. Dadurch kann bei den untersuchten Läufern trotz vermuteter starker Transpiration nur ein leichter Anstieg der Serumosmolalität nach dem Lauf beobachtet werden. Auch im Urin sind die Änderungen der Osmolalität größtenteils mit den Konzentrationsänderungen von ADH im Serum vereinbar. Durch die Rückresorption von Wasser in den Nieren steigert das Hormon die Harnosmolalität. Dadurch erklärt sich die signifikant erhöhte Harnosmolalität 24 Stunden nach dem Marathon.

Abb. 21 zeigt einen Überblick über die vermuteten Einflüsse auf die Serumosmolalität der Läufer während des Marathons.

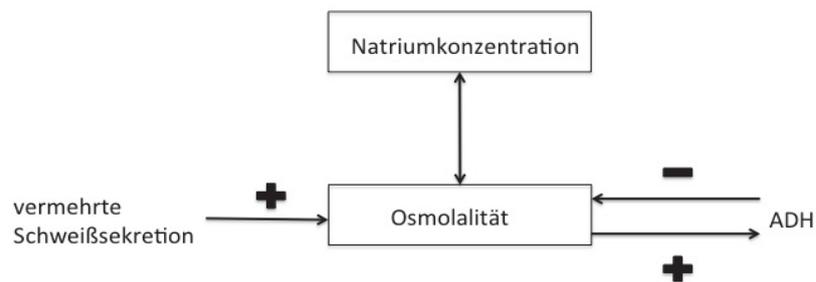


Abb. 21 Überblick über die wichtigsten Einflüsse auf die Serumosmolalität der untersuchten Läufer während des Marathons

Die Serumkonzentration des *Angiotensin Converting Enzyme* (22) war als Bestandteil der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems während des Laufes signifikant angestiegen, um sich 24 Stunden später wieder dem Ausgangswert anzunähern. Es ist jedoch fraglich, ob diese Konzentrationsänderungen aussagekräftig sind, da das ACE hauptsächlich membrangebunden ist und die frei zirkulierende Form wahrscheinlich von geringerer Bedeutung ist (51).

Die Serumkonzentration des Glukokortikoids Cortisol stieg während des Marathons an und war unmittelbar danach signifikant erhöht. Der wahrscheinlichste Auslöser dafür ist der akut erhöhte Energiebedarf während des Laufes, bei dem Cortisol als kataboles Hormon benötigt wird. Der parallele Anstieg der Aldosteron- und Cortisolkonzentration lässt außerdem einen ACTH-Anstieg als Ursache vermuten bzw. eine generelle Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei einer extremen körperlichen Belastung wie einem Marathon das Funktionieren jedes einzelnen Hormons bei der Regulation des Natrium-Wasser- und des Energie-Haushalts von Bedeutung ist. Durch ausreichendes Training, Erfahrung sowie Vermeidung von Risikofaktoren wie einer zu großen Trinkmenge ist der menschliche Körper in der Lage, eine solche Herausforderung ohne großen Schaden zu bewältigen. In dieser Arbeit konnten vorbestehende Erkenntnisse über Regulationsmechanismen während eines Marathons bestätigt werden. Insbesondere konnte die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Antidiuretischen

Hormons für den Natrium-Wasser-Haushalt sowie des Cortisols für den Energiehaushalt herausgestellt werden.

4.3 Methodische Aspekte

Einschränkend muss erwähnt werden, dass für die Natrium- und Kaliumkonzentration sowie die Osmolalität im Serum die Werte der Messung unmittelbar vor dem Marathon nicht zur Verfügung standen. Deshalb wurden stellvertretend dafür die Messwerte von einer Woche vor dem Lauf verwendet unter der Annahme, dass sich diese entsprächen. Es ist jedoch fraglich, inwieweit diese Annahme zutrifft, da auch bei den Serumkonzentrationen von Aldosteron, ADH und ACE signifikante Unterschiede zwischen den beiden Terminen bestanden.

Bei den Urinproben fehlte von dem Termin unmittelbar nach dem Lauf die Probe eines Läufers, sodass für diesen Termin nicht wie für die anderen die Werte von 13, sondern nur von 12 Läufern zur Verfügung standen.

Im Zusammenhang mit den Hormonbestimmungen muss beachtet werden, dass die Konzentrationen vieler Hormone, insbesondere diejenigen der Steroide aus der Nebennierenrinde, einer zirkadianen Rhythmik unterliegen (68, 69). Um diesen Faktor bei den Messungen zu berücksichtigen, hätte man idealerweise die Blutentnahmen stets zur gleichen Tageszeit durchführen müssen wie beispielsweise Mäestu *et al.* (56). In dieser Publikation stellte man außerdem die Verwertbarkeit der Hormonbestimmungen unmittelbar nach dem Lauf in Frage, da eine Beeinflussung der Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt durch Änderungen des Plasmavolumens denkbar ist (56).

Im Gegensatz zu wesentlich umfangreicheren Untersuchungen wie zum Beispiel die von Noakes *et al.*, die Elektrolytverschiebungen bei 2135 Athleten betrachteten, wurden in dieser Arbeit nur 13 Läufer untersucht. Insbesondere wegen großer individueller Unterschiede zwischen den einzelnen Läufern beispielsweise in der produzierten Schweißmenge oder der renalen Wasserausscheidung (46) ist es bei einer kleineren Untersuchungsgruppe schwieriger, allgemeine Aussagen zu treffen.

Im Gegensatz zu vielen anderen wurde in dieser Arbeit nicht nur die Konzentrationsänderung von Natrium betrachtet, sondern auch diejenigen von Kalium, Cortisol, Aldosteron, Copeptin und ACE sowie die Osmolalitäten. Außerdem wurden neben den Konzentrationen im Serum auch die im Urin bestimmt. Davon erhoffte man sich, einen wesentlich umfangreicheren Überblick über die Regulation des Natrium-Wasser-Haushaltes zu erhalten. Indem man die

angegebenen Parameter nicht nur unmittelbar nach dem Marathon, sondern auch 24 Stunden später bestimmte, wurden auch etwas längerfristige Änderungen erfasst.

4.4 Ausblick

Behandlung anstrengungsassoziierter Elektrolytstörungen

Da anstrengungsassoziierte Elektrolytstörungen eine Gefahr für die Gesundheit und sogar lebensbedrohlich sein können, ist es wichtig, Maßnahmen für eine schnelle Behandlung zu kennen. Kratz *et al.* betonten in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit medizinischer Versorgungsstationen bei einem Marathon. Besonders wichtig sei es, bei kollabierten Läufern vor einer Therapieeinleitung zunächst zu testen, ob sie hypo- oder hypernatriäm seien, da sich die Behandlung grundsätzlich unterscheide (44).

Siegel *et al.*, die sich mit der Entstehung und Behandlung anstrengungsassoziierter Hyponatriämien beschäftigten, schlugen bei milden Fällen eine Flüssigkeitsrestriktion als Therapiemaßnahme vor. Bei zusätzlichem Auftreten einer hypotonen Enzephalopathie empfahlen sie die intravenöse Gabe von hypertoner Kochsalzlösung (40). Auch Elsaesser *et al.*, die sich auf geläufige klinische Richtlinien beriefen (43), rieten zu einem sofortigen Therapiebeginn mit bis zu drei Boli mit je 100 ml einer 3%igen NaCl-Lösung bei anstrengungsassoziierter hyponatriämer Enzephalopathie. Sie kritisierten jedoch, dass es bisher keine Empfehlungen für die maximal mögliche Flüssigkeitsmenge gebe (70).

Wie bereits weiter oben erwähnt beobachteten Siegel *et al.* bei hyponatriämen Läufern einen unangemessen hohen Anstieg von ADH nach einem Marathon und schlugen deshalb vor, weitere Studien durchzuführen, um ADH-Rezeptorantagonisten als zusätzliche Therapiemaßnahme von Patienten mit anstrengungsassoziierter Hyponatriämie zu erforschen (40).

Prävention anstrengungsassoziierter Risikofaktoren

Da der Marathon im Laufe der Zeit immer populärer wurde, hat auch die Teilnahme nicht-professioneller Läufer zugenommen. Gerade diese scheinen durch Mangel an Erfahrung und durch einen schlechteren Trainingszustand gesundheitlichen Risiken ausgesetzt zu sein (43). Doch auch für erfahrene und trainierte Läufer stellt der Marathon eine enorme körperliche Belastung dar. Eine Strategie zur Prävention anstrengungsassoziierter Schäden könnte darin liegen, die Läufer vor dem Marathon genau über Risiken und deren Vermeidung zu informieren. Kormann *et al.* schlugen beispielsweise vor, die Läufer vorher über die

Trinktechnik während des Laufes sowie die Gefahren einer Hyperhydratation zu unterrichten. Als Marker für eine Flüssigkeitsüberladung schlugen sie die Zunahme des Körpergewichtes vor (41). Wie weiter oben erwähnt, hält Noakes eine Trinkmenge zwischen 400 und 800 ml/h für optimal (63). Die Marathonläufer sollten darin geschult werden, Anzeichen für eine drohende Gefährdung der Gesundheit wie zum Beispiel Kopfschmerz, Schwindel und Erbrechen frühzeitig zu erkennen. Hew-Butler *et al.* ergänzten, dass nicht nur die Läufer, sondern auch das beim Marathon anwesende medizinische Personal, in Maßnahmen der Prävention, Erkennung und Behandlung anstrengungsassoziierter Hyponatriämien geschult werden müssten. Sie schlugen vor, die medizinischen Direktoren des Laufes in alle Entscheidungen zur Vermeidung einer Überwässerung zu involvieren, sodass die medizinischen Rahmenbedingungen optimal seien (43).

Die Ergebnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass neben der Getränkemenge auch die Zusammensetzung für die Entstehung der Elektrolytstörungen wichtig sei (9, 14, 42, 45, 47). Hier könnte ein weiterer Ansatzpunkt zur Vermeidung anstrengungsassoziierter Elektrolytstörungen liegen. Allerdings sind die Meinungen dazu geteilt. In anderen Studien vertrat man die Meinung, Elektrolyte enthaltende Sportgetränke würden Läufer nicht vor einer Hyponatriämie schützen (40, 43). Zu diesem Thema sollten folglich weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Mohseni *et al.* stellten fest, dass man sowohl wegen großer individueller Unterschiede zwischen einzelnen Läufern beispielsweise in der produzierten Schweißmenge und der renalen Wasserausscheidung als auch wegen immer unterschiedlicher Umweltbedingungen am Tag des Laufes keine absoluten Empfehlungen bezüglich der Getränkemenge oder –zusammensetzung machen könne (46).

Die Umweltbedingungen, unter denen ein Marathon stattfindet, sollten ideal sein. Hew-Butler *et al.* nannten besonders hohe oder niedrige Temperaturen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer anstrengungsassozierten Hyponatriämie (43). Gratze *et al.* gaben eine Umgebungstemperatur von 20° Celsius und eine Luftfeuchtigkeit von 78 % als angemessen an (33). Laut Maughan sei eine Temperatur von 10°C bis 12°C optimal für die Leistung bei einem Marathon (10). Zur Vermeidung von Komplikation könnte man folglich darauf achten, einen Marathon nicht in solchen Monaten des Jahres stattfinden zu lassen, in denen man mit gesundheitsgefährdenden Temperaturen rechnen muss.

Sluiter *et al.* beschäftigten sich mit notwendigen Erholungszeiten bei Sportlern. Sie betonten, dass zur Vermeidung eines Übertraining-Syndroms beim Training ausreichende Erholungszeiten benötigt werden. Ursachen für das Syndrom seien wiederholt ungenügend

Erholungszeiten zwischen den Trainingseinheiten, eine gesteigerte Trainingsintensität sowie Monotonie beim Training. Das Syndrom selbst könne unterteilt werden in einen sympathischen Typ mit gesteigerten Katecholamin-Konzentrationen sowie einen parasympathischen Typ mit verminderten Katecholamin-Konzentrationen (71). Zur Vermeidung von Komplikationen während des Marathons könnte man folglich versuchen, bereits vor dem Lauf übertrainierte Läufer mittels eines Fragebogens zu ermitteln und ihnen empfehlen, nicht an diesem teilzunehmen. Man sollte allen Marathonteilnehmern dazu raten, ausreichend Erholungszeit zwischen einzelnen Wettkämpfen zu lassen.

Insgesamt wird sportliche Aktivität als wichtige Komponente für einen gesunden Lebensstil und die Vermeidung vieler Erkrankungen angesehen (72). Ein Marathon stellt jedoch für viele Menschen, sogar für einige trainierte Läufer, bereits ein zu hohes Maß an sportlicher Aktivität dar. Für die Mehrzahl der Läufer scheint die Teilnahme an Distanzläufen aber ungefährlich zu sein (46) (73). Es sollten trotzdem gerade wegen der Gefahr anstrengungsassoziierter Elektrolytstörungen auch in Zukunft weitere Studien hierzu durchgeführt werden, um deren Auftreten zu minimieren oder sogar ganz zu verhindern. Neben Untersuchungen zur Auswirkung der Getränkezusammensetzung scheint dabei insbesondere das Antidiuretische Hormon einen wichtigen Ansatzpunkt darzustellen.

V. Literaturverzeichnis

1. Damkjaer M, Isaksson GL, Stubbe J, Jensen BL, Assersen K, Bie P. Renal renin secretion as regulator of body fluid homeostasis. *Pflugers Arch*. 2013 Jan;465(1):153-65. PubMed PMID: 23096366.
2. Niessner A, Ziegler S, Slany J, Billensteiner E, Woloszczuk W, Geyer G. Increases in plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides after running a marathon: are their effects partly counterbalanced by adrenocortical steroids? *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec;149(6):555-9. PubMed PMID: 14640997.
3. Cohen SI, Ellis ER. Death and near death from cardiac arrest during the Boston Marathon. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012 Feb;35(2):241-4. PubMed PMID: 22040232.
4. Murray A, Costa RJ. Born to run. Studying the limits of human performance. *BMC medicine*. 2012;10:76. PubMed PMID: 22812408. Pubmed Central PMCID: 3409846.
5. Kinsey TE. Pheidippides and the Marathon run. *British journal of sports medicine*. 1981 Dec;15(4):285-6. PubMed PMID: 7032635. Pubmed Central PMCID: 1858896.
6. Grogan R. Run, Pheidippides, Run! The story of the Battle of Marathon. *British journal of sports medicine*. 1981 Sep;15(3):186-9. PubMed PMID: 7023595. Pubmed Central PMCID: 1858762.
7. Lucas J. A HISTORY OF THE MARATHON RACE, 490 B.C. TO 1975. *Journal of sport history*. 1976;3(2):120.
8. Quinton PM. Sweating and its disorders. *Annual review of medicine*. 1983;34:429-52. PubMed PMID: 6344770.
9. Maughan RJ, Leiper JB, Shirreffs SM. Factors influencing the restoration of fluid and electrolyte balance after exercise in the heat. *British journal of sports medicine*. 1997 Sep;31(3):175-82. PubMed PMID: 9298549. Pubmed Central PMCID: 1332513.
10. Maughan RJ. Distance running in hot environments: a thermal challenge to the elite runner. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010 Oct;20 Suppl 3:95-102. PubMed PMID: 21029196.
11. Maughan RJ. Temperature regulation during marathon competition. *British journal of sports medicine*. 1984 Dec;18(4):257-60. PubMed PMID: 6525492. Pubmed Central PMCID: 1859244.
12. Gagnon D, Jay O, Kenny GP. The evaporative requirement for heat balance determines whole-body sweat rate during exercise under conditions permitting full evaporation. *The Journal of physiology*. 2013 Mar 4. PubMed PMID: 23459754.
13. Weber KT. Aldosteronism revisited: perspectives on less well-recognized actions of aldosterone. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2003 Aug;142(2):71-82. PubMed PMID: 12960953.

14. Anastasiou CA, Kavouras SA, Arnaoutis G, Gioxari A, Kollia M, Botoula E, et al. Sodium replacement and plasma sodium drop during exercise in the heat when fluid intake matches fluid loss. *Journal of athletic training*. 2009 Mar-Apr;44(2):117-23. PubMed PMID: 19295955. Pubmed Central PMCID: 2657026.
15. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiological reviews*. 1990 Oct;70(4):1067-116. PubMed PMID: 2217555.
16. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2179-83. PubMed PMID: 12746271.
17. Castrop H, Hocherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiological reviews*. 2010 Apr;90(2):607-73. PubMed PMID: 20393195.
18. Wong J. Is there benefit in dual renin- angiotensin-aldosterone system blockade? No, yes and maybe: A guide for the perplexed. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23349369.
19. Timmermans PB, Smith RD. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. *European heart journal*. 1994 Dec;15 Suppl D:79-87. PubMed PMID: 7713119.
20. Aptel HB, Johnson EI, Vallotton MB, Rossier MF, Capponi AM. Demonstration of an angiotensin II-induced negative feedback effect on aldosterone synthesis in isolated rat adrenal zona glomerulosa cells. *Molecular and cellular endocrinology*. 1996 May 17;119(1):105-11. PubMed PMID: 8793859.
21. Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart*. 2007 Sep;93(9):1026-33. PubMed PMID: 17488768. Pubmed Central PMCID: 1955008.
22. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, et al. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):130-40. PubMed PMID: 22236223.
23. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010 Jun;5(6):1132-40. PubMed PMID: 20448074.
24. Boon WC, Coghlan JP, Curnow KM, McDougall JG. Aldosterone secretion: a molecular perspective. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1997 Nov;8(9):346-54. PubMed PMID: 18406824.
25. Burge J, Knechtle B, Knechtle P, Gnadinger M, Rust CA, Rosemann T. Maintained serum sodium in male ultra-marathoners--the role of fluid intake, vasopressin, and aldosterone in fluid and electrolyte regulation. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2011 Aug;43(9):646-52. PubMed PMID: 21823061.

26. Holt NF, Haspel KL. Vasopressin: a review of therapeutic applications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2010 Apr;24(2):330-47. PubMed PMID: 19945299.
27. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS, 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Progress in neurobiology*. 2008 Jan;84(1):1-24. PubMed PMID: 18053631. Pubmed Central PMCID: 2292122.
28. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *The FEBS journal*. 2011 Jun;278(11):1808-17. PubMed PMID: 21375692.
29. Sellitti DF, Koles N, Mendonca MC. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides*. 2011 Sep;32(9):1964-71. PubMed PMID: 21816187.
30. Dickey DM, Burnett JC, Jr., Potter LR. Novel bifunctional natriuretic peptides as potential therapeutics. *The Journal of biological chemistry*. 2008 Dec 12;283(50):35003-9. PubMed PMID: 18940797. Pubmed Central PMCID: 3259864.
31. Holmich P, Darre E, Jahnsen F, Hartvig-Jensen T. The elite marathon runner: problems during and after competition. *Br J Sports Med*. 1988 Mar;22(1):19-21. PubMed PMID: 3370397. Pubmed Central PMCID: 1478503.
32. Siegel AJ. Pheidippides redux: reducing risk for acute cardiac events during marathon running. *The American journal of medicine*. 2012 Jul;125(7):630-5. PubMed PMID: 22608535.
33. Gratze G, Mayer H, Skrabal F. Sympathetic reserve, serum potassium, and orthostatic intolerance after endurance exercise and implications for neurocardiogenic syncope. *European heart journal*. 2008 Jun;29(12):1531-41. PubMed PMID: 18480094.
34. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 14;352(15):1550-6. PubMed PMID: 15829535.
35. Knechtle B, Knechtle P, Rust CA, Gnadinger M, Imoberdorf R, Kohler G, et al. Regulation of electrolyte and fluid metabolism in multi-stage ultra-marathoners. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012 Nov;44(12):919-26. PubMed PMID: 22638835.
36. Noakes TD, Speedy DB. Case proven: exercise associated hyponatraemia is due to overdrinking. So why did it take 20 years before the original evidence was accepted? *British journal of sports medicine*. 2006 Jul;40(7):567-72. PubMed PMID: 16799109. Pubmed Central PMCID: 2564296.
37. Noakes TD. Is drinking to thirst optimum? *Annals of nutrition & metabolism*. 2010;57 Suppl 2:9-17. PubMed PMID: 21346332.
38. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, Hew T, Reid S, Dugas J, et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America. 2005 Dec 20;102(51):18550-5. PubMed PMID: 16344476. Pubmed Central PMCID: 1311740.
39. Schucany WG. Exercise-associated hyponatremia. *Proceedings*. 2007 Oct;20(4):398-401. PubMed PMID: 17948115. Pubmed Central PMCID: 2014811.
 40. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, Mendelson JH, Mello NK, Adner M, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *The American journal of medicine*. 2007 May;120(5):461 e11-7. PubMed PMID: 17466660.
 41. Kormann R, Philippart F, Hubert S, Bruel C. Marathon runner with acute hyponatremia: a neurological disorder. *Case reports in emergency medicine*. 2012;2012:342760. PubMed PMID: 23326709. Pubmed Central PMCID: 3542923.
 42. Twerenbold R, Knechtle B, Kakebeeke TH, Eser P, Muller G, von Arx P, et al. Effects of different sodium concentrations in replacement fluids during prolonged exercise in women. *British journal of sports medicine*. 2003 Aug;37(4):300-3; discussion 3. PubMed PMID: 12893712. Pubmed Central PMCID: 1724665.
 43. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2008 Mar;18(2):111-21. PubMed PMID: 18332684.
 44. Kratz A, Siegel AJ, Verbalis JG, Adner MM, Shirey T, Lee-Lewandrowski E, et al. Sodium status of collapsed marathon runners. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005 Feb;129(2):227-30. PubMed PMID: 15679427.
 45. Murray R. Rehydration strategies--balancing substrate, fluid, and electrolyte provision. *International journal of sports medicine*. 1998 Jun;19 Suppl 2:S133-5. PubMed PMID: 9694419.
 46. Mohseni M, Silvers S, McNeil R, Diehl N, Vadeboncoeur T, Taylor W, et al. 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. PubMed PMID: 23016001. Pubmed Central PMCID: 3445140.
 47. Kamijo Y, Ikegawa S, Okada Y, Masuki S, Okazaki K, Uchida K, et al. Enhanced renal Na⁺ reabsorption by carbohydrate in beverages during restitution from thermal and exercise-induced dehydration in men. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2012 Oct 15;303(8):R824-33. PubMed PMID: 22874424.
 48. Bobbert P, Eisenreich A, Weithauser A, Schultheiss HP, Rauch U. Leptin and resistin induce increased procoagulability in diabetes mellitus. *Cytokine*. 2011 Nov;56(2):332-7. PubMed PMID: 21733717.

49. Bobbert T, Brechtel L, Mai K, Otto B, Maser-Gluth C, Pfeiffer AF, et al. Adaptation of the hypothalamic-pituitary hormones during intensive endurance training. *Clinical endocrinology*. 2005 Nov;63(5):530-6. PubMed PMID: 16268805.
50. Dessypris A, Kuoppasalmi K, Adlercreutz H. Plasma cortisol, testosterone, androstenedione and luteinizing hormone (LH) in a non-competitive marathon run. *Journal of steroid biochemistry*. 1976 Jan;7(1):33-7. PubMed PMID: 1271815.
51. Fyhrquist F, Dessypris A, Immonen I. Marathon run: effects on plasma renin activity, renin substrate, angiotensin converting enzyme, and cortisol. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1983;15(2):96-9. PubMed PMID: 6298091.
52. Gatti R, Antonelli G, Zecchin B, Spinella P, Mantero F, De Palo EF. Urine cortisol and cortisone and water intake in athletes. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2008 Sep;48(3):404-8. PubMed PMID: 18974730.
53. Karkoulias K, Habeos I, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, et al. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *European journal of internal medicine*. 2008 Dec;19(8):598-601. PubMed PMID: 19046725.
54. Villanueva AL, Schlosser C, Hopper B, Liu JH, Hoffman DI, Rebar RW. Increased cortisol production in women runners. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986 Jul;63(1):133-6. PubMed PMID: 3011836.
55. Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, Tabarin A. Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001 Apr;144(4):363-8. PubMed PMID: 11275945.
56. Maestu J, Jurimae J, Jurimae T. Hormonal reactions during heavy training stress and following tapering in highly trained male rowers. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2003 Feb;35(2):109-13. PubMed PMID: 12734791.
57. Lucia A, Diaz B, Hoyos J, Fernandez C, Villa G, Bandres F, et al. Hormone levels of world class cyclists during the Tour of Spain stage race. *British journal of sports medicine*. 2001 Dec;35(6):424-30. PubMed PMID: 11726480. Pubmed Central PMCID: 1724409.
58. Brozek J, Kihlberg JK, Taylor HL, Keys A. Skinfold Distributions in Middle-Aged American Men: A Contribution to Norms of Leanness-Fatness. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1963 Sep 26;110:492-502. PubMed PMID: 14061661.
59. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52. PubMed PMID: 14656957.
60. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High

- Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PubMed PMID: 12485966.
61. Bernecker C, Scherr J, Schinner S, Braun S, Scherbaum WA, Halle M. Evidence for an exercise induced increase of TNF-alpha and IL-6 in marathon runners. *Scand J Med Sci Sports*. 2011 Aug 9. PubMed PMID: 22092703.
 62. Willenberg HS, Kolentini C, Quinkler M, Cupisti K, Krausch M, Schott M, et al. The serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)² to urinary potassium (SUSPPUP) ratio in patients with primary aldosteronism. *European journal of clinical investigation*. 2009 Jan;39(1):43-50. PubMed PMID: 19067735.
 63. Noakes T, Immda. Fluid replacement during marathon running. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2003 Sep;13(5):309-18. PubMed PMID: 14501315.
 64. Flynn MG, Pizza FX, Boone JB, Jr., Andres FF, Michaud TA, Rodriguez-Zayas JR. Indices of training stress during competitive running and swimming seasons. *International journal of sports medicine*. 1994 Jan;15(1):21-6. PubMed PMID: 8163321.
 65. Dyrenfurth I, Giroud CJ, Venning EH. Aldosterone excretion in healthy persons. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1956 Oct;16(10):1326-32. PubMed PMID: 13367171.
 66. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004473. PubMed PMID: 23525435. Pubmed Central PMCID: 3603230.
 67. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):667-75. PubMed PMID: 16157788.
 68. Liddle GW. An analysis of circadian rhythms in human adrenocortical secretory activity. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 1966;77:151-60. PubMed PMID: 4287333. Pubmed Central PMCID: 2441096.
 69. Campos LA, Cipolla-Neto J, Amaral FG, Michelini LC, Bader M, Baltatu OC. The Angiotensin-melatonin axis. *International journal of hypertension*. 2013;2013:521783. PubMed PMID: 23365722. Pubmed Central PMCID: 3556444.
 70. Elsaesser TF, Pang PS, Malik S, Chiampas GT. Large-Volume Hypertonic Saline Therapy in Endurance Athlete with Exercise-Associated Hyponatremic Encephalopathy. *The Journal of emergency medicine*. 2013 Feb 26. PubMed PMID: 23485268.
 71. Sluiter JK, Frings-Dresen MH, Meijman TF, van der Beek AJ. Reactivity and recovery from different types of work measured by catecholamines and cortisol: a systematic literature overview. *Occupational and environmental medicine*. 2000 May;57(5):298-315. PubMed PMID: 10769296. Pubmed Central PMCID: 1739955.

72. Joy EL, Blair SN, McBride P, Sallis R. Physical activity counselling in sports medicine: a call to action. *British journal of sports medicine*. 2013 Jan;47(1):49-53. PubMed PMID: 23149653. Pubmed Central PMCID: 3533397.
73. Reid SA, Speedy DB, Thompson JM, Noakes TD, Mulligan G, Page T, et al. Study of hematological and biochemical parameters in runners completing a standard marathon. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2004 Nov;14(6):344-53. PubMed PMID: 15523206.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung durch die verschiedenen Phasen meiner Doktorarbeit hindurch möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Holger Willenberg, herzlich danken. Sowohl in Düsseldorf als auch telefonisch aus Rostock war er immer bereit, meine Fragen zu beantworten und mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Simeon Santourlidis danke ich für die Bereitschaft, ein Zweitgutachten zu erstellen.

Ein großer Dank gilt allen, die mich in den verschiedenen Abschnitten der Doktorarbeit wissenschaftlich unterstützt haben. Hervorheben möchte ich dabei Frau Dr. med. Eva Kiersch aus dem Zentralinstitut für Klinische Chemie der Uniklinik Düsseldorf sowie die medizinisch-technischen Assistentinnen aus dem Labor des Funktionsbereiches Spezielle Endokrinologie der Uniklinik Düsseldorf.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Scherr möchte ich mich bedanken für die Überlassung der Blut- und Urinproben der Marathonläufer sowie die stets nette und hilfsbereite Beratung via E-Mail und Telefon.

Ein schwer in Worte zu fassender Dank gilt meinem geliebten Ehemann, Dr. med. Marcel Fabian Glaas, der bis zum Schluss an die Fertigstellung meiner Dissertation geglaubt hat.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen Phasen meines Lebens bedingungslos unterstützt haben. Ohne ihre selbstlose Art, sich meine Sorgen anzuhören und mir stets das richtige Maß an Unterstützung und Mut zukommen zu lassen, hätte ich sicherlich viele Hürden nicht genommen. Ihnen widme ich diese Arbeit.