

Aus dem Institut für Physiologie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

Zinkhomöostase des Sportlers im Hinblick auf die Akute Phase Reaktion und renale Zinkverluste nach sportlicher Belastung

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Matthias Marquardt
aus Soltau

Lübeck 2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Jelkmann

2. Berichterstatter:

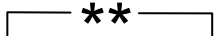
Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1. ZINK IN DER MEDIZINISCHEN FORSCHUNG	5
1.2. ZINK IN DER SPORTMEDIZINISCHEN FORSCHUNG	8
1.3. FRAGESTELLUNGEN DER AKTUELLEN UNTERSUCHUNG	13
1.3.1. <i>Hypozinkämie im Kollektiv der Ausdauerleistungssportler</i>	13
1.3.2. <i>Quantifizierung der Zinkverluste im Urin</i>	13
1.3.3. <i>Zinkverluste, Muskelstressreaktionen und APR</i>	13
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1. DATENMATERIAL	16
2.2. PROBANDEN	16
2.3. BIOMETRISCHE UND PHYSIOLOGISCHE PARAMETER	16
2.4. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	17
2.5. BLUTABNAHME UND ANALYSE	17
2.6. STATISTISCHE ANALYSEN	18
2.6.1. <i>Signifikanzprüfung</i>	18
2.6.2. <i>Überprüfung auf Normalverteilung</i>	19
2.6.3. <i>Korrelationen</i>	19
2.6.4. <i>Multiple, lineare Regressionsanalyse</i>	19
3. ERGEBNISSE	21
3.1. DESKRIPTIVE STATISTIK UND SIGNIFIKANZPRÜFUNG	21
3.1.1. <i>Zinkkonzentrationen im Serum</i>	21
3.1.2. <i>Zinkkonzentrationen in den Erythrozyten</i>	22
3.1.3. <i>Zinkkonzentrationen im Urin</i>	23
3.1.4. <i>Absoluter und relativer renaler Zinkverlust</i>	23
3.1.5. <i>Zink pro Kreatinin im Urin</i>	24
3.1.6. <i>Messwerte der APR</i>	25
3.1.7. <i>Messwerte der muskulären Stressreaktion</i>	28
3.2. KORRELATIONEN	30
3.3. REGRESSIONSANALYSE	31
4. DISKUSSION	32
4.1. ZINKSERUMSPIEGEL	32
4.2. ZINKSERUMSPIEGEL IM HINBLICK AUF IL-6	38
4.3. QUANTITÄT DER RENALEN ZINKVERLUSTE	43
4.4. RENALE ZINKVERLUSTE UND APR	47
4.5. AUSBLICK	51
5. ZUSAMMENFASSUNG	52
6. LITERATURVERZEICHNIS	54
7. DANKSAGUNGEN	65
8. LEBENS LAUF	66

Abkürzungen

APR	Akute Phase Reaktion
CK	Creatinkinase
CK MM-3	Creatinkinase Isoform MM3
CRP	C-reaktives Protein
et al.	et alii
Il-1	Interleukin 1
IL-1ra	Interleukin 1 Rezeptorantagonist
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
Std.abw.	Standardabweichung
TNF α	Tumornekrosefaktor α
Tsd	tausend (10^3)
U1	Untersuchungszeitpunkt 1
U2	Untersuchungszeitpunkt 2
U3	Untersuchungszeitpunkt 3
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahmekapazität
Zn	Zink
	Signifikanzniveau $p < 0,001$

1. Einleitung

1.1. Zink in der medizinischen Forschung

Die biologische Bedeutung von Zink für den Säugetierorganismus wurde erstmals anhand von Ratten aufgezeigt, die ohne adäquate Zinkversorgung Defizite in Wachstum und Entwicklung zeigten (Todd et al., 1934). Keilin und Mann entdeckten 1940 die Schlüsselfunktion von Zink in der Carboanhydrase und somit der zellulären Atmung. Im Jahre 1963 beobachtete man bei iranischen Kindern ärmerer Bevölkerungsschichten typische Entwicklungsstörungen bei gleichzeitigem Auftreten von Zinkmangel in Serum und verschiedenen Geweben. Sämtliche Symptome konnten durch eine Substitution des Spurenelementes Zink geheilt werden (Prasad, 1963). Erste Untersuchungen der komplexen Resorptionsvorgänge des Zinks folgten im Jahre 1973. Hier wurde erstmals der Zusammenhang einer verminderten Zinkaufnahme mit der Acrodermatitis enteropathica aufgezeigt (Moynahan, 1973).

Seither wurden immer mehr Funktionen des Spurenelementes in Enzymsystemen bekannt. Vallee und Galles fassten die Enzyme 1984 in mehreren Gruppen zusammen, in denen Zink jeweils eine bestimmte Aufgabe wahrnahm. Zink findet sich in allen sechs Enzymklassen der International Union of Biochemistry. Diese sind die Oxidoreduktasen, die Transferasen, die Hydrolasen, die Lyasen, die Isomerasen und die Ligasen. Innerhalb dieser Klassen nimmt Zink strukturelle, regulatorische, katalytische und nichtkatalytische Funktionen in den Metalloenzymen wahr.

Eine strukturelle Aufgabe übernimmt Zink in der Stabilisation von oligomeren Holoenzymen. Beispielsweise wird die pentamere Quartärstruktur der Aspartattranscarbamylase durch Zink stabilisiert. Direkte katalytische Funktion übernimmt Zink in den Aldolasen und Peptidasen. In der Carboanhydrase hingegen wird die katalytische Funktion indirekt über die Bindung eines

Wassermoleküls erreicht. Weder Struktur gebend noch katalytisch ist die Funktion von Zink in der menschlichen Alkoholdehydrogenase. Die bisher unbekannte Funktion des Zinks wird als nicht katalytisch bezeichnet.

Die Enzymsysteme, in denen Zink vorkommt, sind mannigfaltig. Inzwischen sind über 300 solcher Enzyme bekannt. Teilweise sind sie von unmittelbarem sportmedizinischem Interesse. Ergogene Prozesse, an denen Zink beteiligt ist, betreffen mit der Carboanhydrase die Atmung des Sportlers und mit der Fructose-1,6-Biphosphatase und den Aminopeptidasen der Leber die Substratbereitstellung und Metabolisierung. Ein Einfluss auf die Hämatopoese entsteht durch die Zinkabhängigkeit der delta-Aminolävulinsäuresynthetase.

Die DNA-Synthese, die Zellteilung sowie die Proteinbiosynthese sind ebenfalls zinkabhängige Prozesse. Diese zuletzt genannten Funktionen ergeben sich durch die besonderen DNA-Interaktionen des Zinks in einigen Enzymsystemen. Die RNA-Polymerase ist ein solches Enzym, das das Zink in charakteristischer Weise gebunden hält, um so DNA-Kontakte zu ermöglichen. DNA-bindende Proteindomänen, die von Zink abhängig sind, wurden als Zinkfinger, Zinktwist und Zinkcluster beschrieben. Zinkfinger bestehen aus repetitiven Aminosäuresequenzen, die um das Zinkatom gefaltet sind. Zink spielt hier also eine Struktur gebende Rolle. Es handelt sich dabei um eine speziell dem Zink mögliche Eigenschaft, die Eisen und Kupfer aufgrund ihrer Redoxpotenziale nicht wahrnehmen können (Vallee et al., 1991; Prassard, 1995).

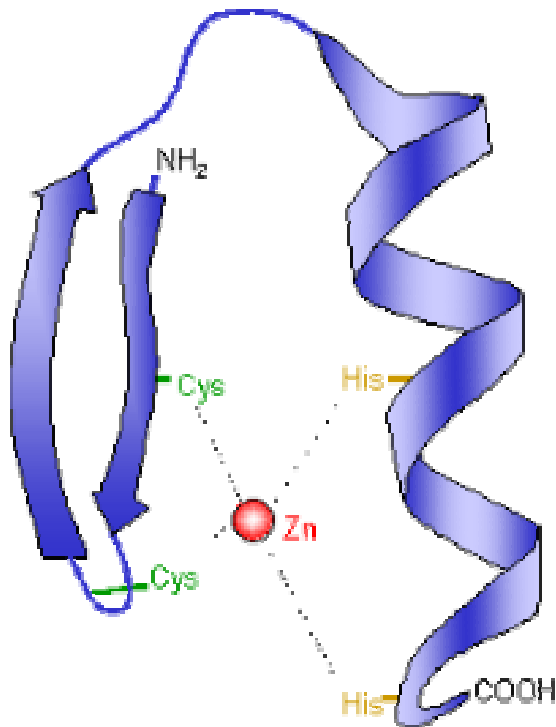


Abb. 1.1: Zinkatome werden in der Zinkfingerstruktur durch zwei Cystein- und zwei Histidinmoleküle gebunden.

(Wikipedia - The Free Encyclopedia: Zinc finger. http://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_finger. 31.10.2004)

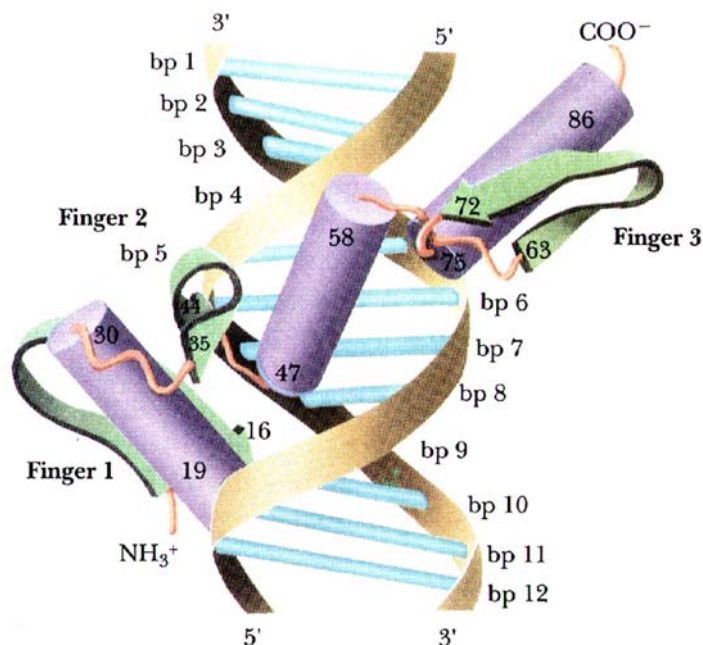


Abb. 1.2: Zinkfinger motive erlauben die Interaktion mit der DNA.

(Prof. Mueller: Introduction to Biochemistry - DNA Binding Proteins. <http://www.udel.edu/chem/mueller/pages/chem527/DNAbind.html>. 31.10.2004)

Diese grundlegenden Entdeckungen, die die Abhängigkeit einer jeden Körperzelle vom Spurenelement Zink deutlich machen, erklären die vielfältigen Ausfallerscheinungen bei einer unzureichenden Zinkversorgung des Menschen. Mangelerscheinungen des Zinks sind in den letzten Jahrzehnten exakt beschrieben worden (Bertram et al., 1991). Neben Wundheilungsstörungen, Haut- und Schleimhautläsionen werden Infertilität und Wachstumsstörungen beobachtet. Die sportmedizinische Forschung ist besonders an den direkten und indirekten Auswirkungen einer möglicherweise defizitären Zinkversorgung auf die sportliche Leistungsfähigkeit interessiert.

1.2. Zink in der sportmedizinischen Forschung

Sportmedizinische und tierexperimentelle Untersuchungen zu Auswirkungen der Zinkversorgung auf die Leistungsfähigkeit führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Richardson und Drake zeigten 1979, dass der M. gastrocnemius von zinksupplementierten Ratten ermüdungsresistenter war als der von Kontrolltieren. Frauen mit einer Zinkzufuhr von 135 mg/d für 14 Tage hatten eine verbesserte isokinetische Muskelkraft der Beinmuskulatur vorzuweisen (Krotkiesewski et al. 1982). Lukaski et al. fanden 1983 hingegen keine Beziehung zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem Zinkserumspiegel. Auch McDonald und Keen (1988) fanden keine Beeinflussung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei verringerter Zinkzufuhr bei Ratten.

Eine direkte ergogene Wirkung durch die Zufuhr des Spurenelementes Zink in erhöhten Dosen ist durch die Forschung keinesfalls gesichert. Die widersprüchliche Datenlage lässt jedoch weiterhin die Vermutung zu, dass ein Zinkmangel die Leistungsfähigkeit des Sportlers beeinflusst, was durch die sportmedizinisch relevanten Enzymsysteme wie die Carboxypeptidasen, die Laktatdehydrogenase und die Carboanhydrase, die allesamt zinkabhängig sind, gut nachvollziehbar ist. Während es sich hier um unmittelbare Einflüsse auf die Energiebereitstellung des Athleten handelt, sind die Auswirkungen einer

unzureichenden Zinkversorgung des Athleten allerdings teilweise auch indirekter Natur. Da ist zum einen die Notwendigkeit einer suffizienten Zinkversorgung für die adäquate Funktion des Immunsystems, die in zahlreichen tierexperimentellen Studien sowie Untersuchungen an Kollektiven der Normalbevölkerung und speziell an älteren Menschen nachgewiesen worden ist (Duchateau, 1981). Zink ist beispielsweise in die Aktivierung von T-Lymphozyten über das Thymulin involviert. Auch Athleten, die durch hohe Trainingsbelastungen und widrige Witterungseinflüsse oft eine supprimierte Immunfunktion aufweisen und somit durch Trainingsausfälle in der Leistungsentwicklung gestört werden können, sind hier durch eine Minderversorgung gefährdet.

Andererseits konzentriert sich die sportmedizinische Forschung auf die antioxidativen Effekte des Zinks. Der so genannte zelluläre Oxidationsschutz z.B. durch die Superoxid-Dismutase (Gore et al., 1998) könnte aufgrund der erhöhten Belastung des Trainierenden mit freien Radikalen im Falle einer Unterversorgung mit Zink von Bedeutung sein. Der Stress des Organismus in intensiven Trainingsphasen, ausgelöst durch potenzielle Schäden an Membranen, besonders auch der Arbeitsmuskulatur, könnte durch eine verminderte Funktion des körpereigenen Oxidationsschutzes verstärkt werden (König et al., 1998).

Es ist daher nachvollziehbar, dass ein Zinkdefizit negative Folgen für die Leistungsvoraussetzungen eines Sportlers hat. Noch mehr Gewicht erhalten diese Überlegungen jedoch bei genauerer Betrachtung der Entstehungsmöglichkeiten von Mangelerscheinungen. Durch besondere Ernährungsgewohnheiten und eine erhöhte Zinkausscheidung bei sportlicher Belastung ergibt sich für den Sportler ein spezifisches Risikoprofil für eine Spurenelementverarmung.

In die Betrachtung der Ernährungsgewohnheiten müssen sowohl die absolute Zufuhr des Spurenelementes mit der Nahrung als auch die Absorptionssituation des Metalls einbezogen werden. Bei der Absorption handelt es sich um einen Carrier vermittelten Transport, der besonders bei niedrigen luminalen Zinkkonzentrationen des Gastrointestinaltraktes von Bedeutung ist. Nur bei hohen

Konzentrationen des Zinks findet sich ein Diffusionsprozess über die Darmschleimhaut. Über den aktiven Carrier vermittelten Transport ist der menschliche Körper in gewissen Grenzen in der Lage, auch bei suboptimaler Zinkzufuhr mit der Nahrung seine Zinkhomöostase aufrecht zu halten. Für die Zinkaufnahme erwies sich ein eiweißreicher Speisebrei als ideal. Hohe Konzentrationen von Eisen, Calcium und anderen zweiwertigen Spurenelementen beeinträchtigen hingegen die Zinkaufnahme.

In der Durchschnittsbevölkerung finden sich Mangelercheinungen oft aufgrund einer defizitären Zufuhr des Spurenelementes bei einer unausgewogenen Diätzusammenstellung. Speziell alte Menschen, Jugendliche und die Anwender von Reduktionsdiäten sind hier gefährdet. Auch Sportler sind aufgrund einer unzureichenden Zufuhr des Spurenelementes von Mangelercheinungen betroffen. Bedingt durch eine üblicherweise besonders Kohlenhydrat betonte Diät, die fett- und eiweißarm ist, leidet die Zinkbilanz. Moffat wies bereits 1984 darauf hin, dass der exzessive Kohlenhydratkonsum mit geringem Fett- und Eiweißanteil der Nahrung zu einer suboptimalen Zinkaufnahme bei Sportlern führen kann. Andererseits ist bei Sportlern der Absorptionsseite Aufmerksamkeit zu schenken. Wenn nämlich schon der Zinkgehalt der Nahrung vermindert ist, so wiegt es umso schwerer, wenn durch exogene Faktoren die Verfügbarkeit dieses wenigen Zinks reduziert wird. Der Phytatgehalt der Nahrung spielt hierbei eine Schlüsselrolle. Phytinsäure bildet mit dem zweiwertigen Zink schwer lösliche Komplexe (Sandström et al., 1987) und schleust es so durch den Gastrointestinaltrakt, ohne dass adäquate Möglichkeiten zur Resorption bestünden. In der stärkereichen, pflanzlichen Diät der Ausdauersportler findet sich Phytinsäure in besonders hoher Konzentration. Dies beeinträchtigt die Zinkversorgung des Athleten genauso wie die erhöhte Aufnahme von anderen zweiwertigen Kationen. Größere Mengen Eisen, Magnesium, Kupfer oder Calcium aus Substitutionspräparaten, die nicht selten in großem Umfang pharmakologisch zugeführt werden, können einer reduzierten Zinkresorption Vorschub leisten.

Neben Defiziten auf der Zufuhrseite können gesteigerte Verluste einen Zinkmangel hervorrufen. Sehr variabel stellen sich die Zinkverluste im Schweiß dar. Tipton wies 1993 auf erhöhte Verluste durch den Schweiß unter körperlicher Belastung, besonders bei Hitze hin. Unter Ruhebedingungen wurden Werte von 0,8 mg Zink im Schweiß am Tag ermittelt. Bei Hitze sind Steigerungen auf 2,2 bis 13 mg am Tage möglich (Lukaski, 2000), was die üblichen Empfehlungen zur täglichen Zinkaufnahme mit der Nahrung von 12 bis 15 mg nahezu erreichen und die Resorptionsrate bei weitem übersteigen würde (National Research Council, 1989). Die Zinkkonzentration im Schweiß wurde von Schmidt und Bayer 1983 mit 0,50 bis 1,58 mg je Liter berechnet (Schmidt und Bayer, 1983).

Es könnte sich durch die genannten Faktoren und durch die gesteigerten Stoffwechselleistungen des Athleten also ein erhöhter Zinkbedarf ergeben. So einleuchtend die Gründe für eine Prävention einer unzureichenden Versorgung des Athleten mit dem Spurenelement Zink sind, umso mehr gewinnt jedoch die Forderung nach der exakten Kenntnis des Zinkstoffwechsels eines Sportlers an Bedeutung. Während in den letzten Jahren die Kenntnisse über die Resorption des zweiwertigen Kations und dessen Einflussgrößen vertieft wurden, zeichneten sich mindestens ebenso bedeutungsvolle Alterationen für die renale Ausscheidung des Zinks in der Physiologie des Leistungssportlers ab (Van Rij, 1986). Die Ursachen für diese renale Funktionsänderung wurden bisher unterschiedlich beurteilt.

Eine erhöhte renale Filtration, ausgelöst durch erhöhte Zinkserumspiegel aufgrund von Muskelgewebsuntergang, wird bereits seit vielen Jahren diskutiert (Campbell und Anderson 1987; Keen und Hackmann 1986). Deshalb könnte der Muskelstressreaktion, ausgedrückt durch einen Anstieg der Creatinkinase und des Myoglobins, unter sportlicher Belastung im Hinblick auf die erhöhten Zinkverluste eine herausragende Bedeutung zukommen (König et al., 1998). Aus den Berichten anderer medizinischer Disziplinen kristallisiert sich allerdings zunehmend ein Zusammenhang von erhöhter Zinkausscheidung im Urin und Entzündungsreaktionen im Sinne der systemischen akuten Phase Reaktion (APR)

heraus (Melichar, 1995), die sich ebenfalls beim körperlich belasteten Sportler nachweisen lässt (Pedersen, 1991). Besonders eindrucksvoll sind die Zusammenhänge von APR und renalen Zinkverlusten für die Verbrennungskrankheit niedergelegt (Boosalis, 1988). Außerdem sind Zusammenhänge von Entzündungsreaktion und erhöhten Zinkverlusten mit dem Urin nach Traumata und Operationen beschrieben.

Ungeklärt bleiben hingegen nach wie vor die Auswirkungen der Kombination aus anscheinend unzureichender Zinkaufnahme und den erhöhten Zinkverlusten im Ausdauersport. Inwieweit nämlich Sportler tatsächlich eine verstärkte Neigung zu erniedrigten Zinkspeichern haben, ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion. Zinkspeicher finden sich besonders in Leber- und Muskelgeweben. Nur ein geringer Teil von 1 % lässt sich im Serum nachweisen, das Dressendorfer und Sockolov 1980 in einer ersten Untersuchung analysierten. Sie fanden eine Hypozinkämie in einem Kollektiv von Läufern. Diese Erkenntnisse wurden in späteren Arbeiten sowohl bestätigt als auch widerlegt (Haralambie, 1981, Lukaski et al., 1990).

Ursache für eine mögliche Kompensation erhöhter Zinkverluste und einer verringerten Zinkaufnahme könnte dabei eine gesteigerte Resorptionsrate des menschlichen Darmtraktes für Zink bei einer verminderten Zufuhr sein. Wenn auch die genauen Regulationsmechanismen dieser Vorgänge nach wie vor unklar sind, so wurde doch die quantitative Regulation der Zinkabsorption in aufwändigen Bilanzierungsstudien am körperlich nicht belasteten Menschen genau untersucht. Der menschliche Körper ist demnach über den aktiven Carrier vermittelten Transport der Darmschleimhaut in der Lage, sich innerhalb bestimmter Grenzen an die alimentäre Zinkzufuhr anzupassen (Jackson, 1984).

1.3. Fragestellungen der aktuellen Untersuchung

1.3.1. *Hypozinkämie im Kollektiv der Ausdauerleistungssportler*

Die kontroverse Datenlage zum Zinkstatus von Leistungssportlern im Ausdauersport macht es daher interessant, die Zinkserumspiegel erneut in Relation zu den Durchschnittswerten der Normalbevölkerung zu setzen. Dass sich die Zinkkonzentrationen in den Körperkompartimenten aufgrund von immunologischen Vorgängen deutlich verschieben, zeigten Hetland et al. schon 1975. Um dieser Reaktion der Zinkserumspiegel auf die Belastungsprozesse der Sportler Rechnung zu tragen, ist eine differenzierte Betrachtung der Zinkserumspiegel des Sportlerkollektivs zwingend notwendig. Die Untersuchungen müssen deshalb sowohl in Ruhe als auch nach Belastung durchgeführt werden.

1.3.2. *Quantifizierung der Zinkverluste im Urin*

Für die Zinkhomöostase des Athleten sind besonders die Größenordnungen der Zinkverluste mit dem Urin von Bedeutung. Van Rij et al. beschrieben 1986 um 50 % bis 60 % erhöhte Zinkausscheidungswerte am Belastungstag. Anderson et al. (1986) fanden Steigerungen der Zinkausscheidung im Urin von 489 µg/d auf 711 µg/d bei Soldaten, die sich zunächst unter Ruhebedingungen befanden und dann unter Manöverbedingungen intensiv belastet wurden. Eine exakte Quantifizierung der renalen Zinkverluste unter Festlegung eines standardisierten Versuchsablaufes ist für eine Bewertung dieser Verluste im Hinblick auf die Genese von eventuellen Zinkdefiziten im Ausdauerleistungssport sinnvoll.

1.3.3. *Zinkverluste, Muskelstressreaktionen und APR*

Hauptziel der durchgeführten Untersuchungen ist es, die Theorien zur Pathophysiologie der renalen Zinkverluste anderer Fachgebiete im Hinblick auf die Situation des Sportlers zu überprüfen. Aus der chirurgischen Disziplin wird über die postoperative Zinkurie berichtet und in der Notfallmedizin über die Zinkverluste bei der Verbrennungskrankheit. Auch aus der Onkologie sind erhöhte renale

Zinkverluste bekannt, und bei allen genannten Prozessen finden sich Zytokininteraktionen, die auch auf die Niere einwirken (Boosalis, 1988; Melichar et al. 1995). Aufgrund dieser bekannten Beziehung der Zinkverluste zur APR und der Erkenntnisse zur Funktion der Zytokinausschüttung unter sportlicher Belastung (Pedersen, 1991) stellt sich die Frage, in wie weit sich die für den Sportler bekannten Daten zur erhöhten Zinkausscheidung unter Belastung direkt auf die Zytokinspiegelerhöhung bei körperlicher Anstrengung zurückführen lassen.

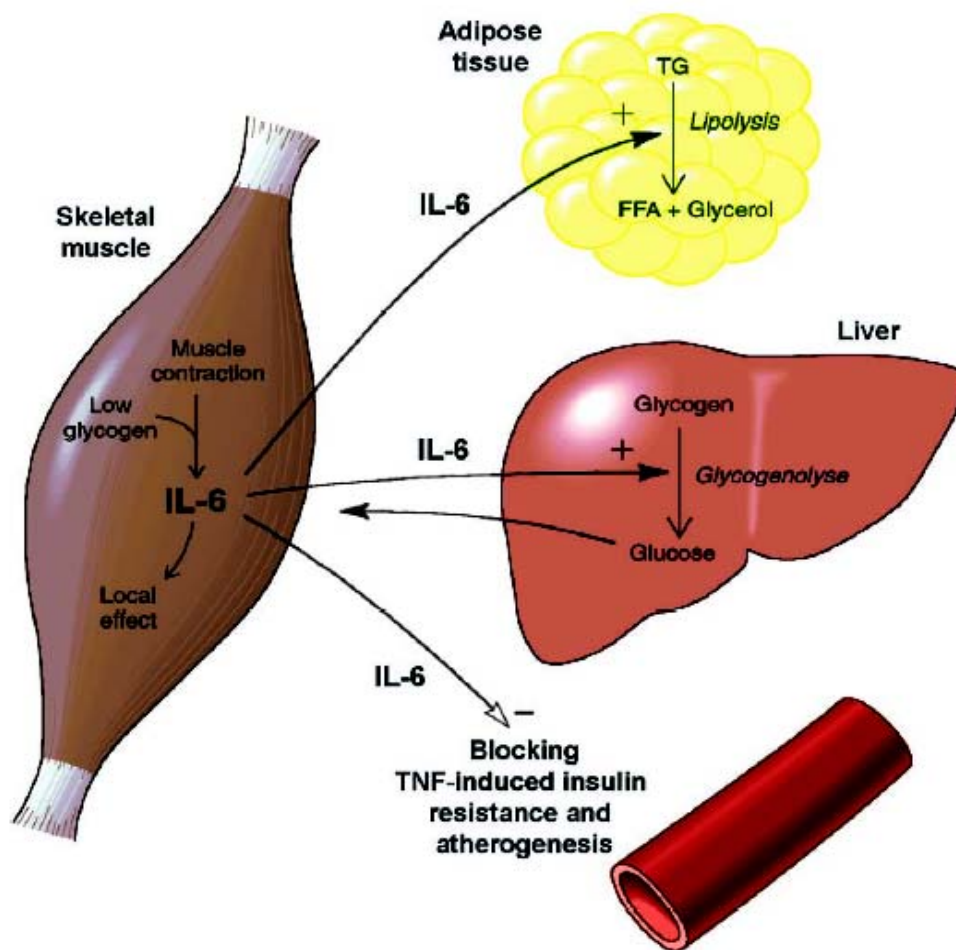


Abb. 1.3: Interaktionen des Zytokins IL-6 mit verschiedenen Körpergeweben bei körperlicher Belastung. Die Auswirkungen auf die Niere bedürfen einer weiteren Untersuchung. (Pedersen et al., 2001c)

Auch für die nach sportlicher Belastung nachweisbare Muskelstressreaktion ist ein Zusammenhang mit der Zinkausscheidung vermutet worden. Diese Reaktion auf die körperliche Anstrengung soll ebenfalls auf ihre tatsächliche Auswirkung auf die Zinkausscheidung im Urin untersucht werden.

Für die vorgesehenen Untersuchungen wurden vorhandene Daten des Instituts für präventive und rehabilitative Sportmedizin der Medizinischen Universitätsklinik der Albert Ludwigs-Universität Freiburg verwendet.

2. Material und Methoden

2.1. Datenmaterial

Das hier angewendete Datenmaterial stammt aus dem Institut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der Medizinischen Universitätsklinik der Albert Ludwigs-Universität Freiburg. In Absprache mit dem Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. med. Aloys Berg wurde das vorliegende Datenmaterial freundlicherweise für eine Auswertung im Hinblick auf „Renale Zinkverluste nach sportlicher Belastung“ überlassen.

2.2. Probanden

An den Untersuchungen nahmen 109 Probanden teil. Es handelt sich um männliche Triathleten, die an drei unterschiedlichen Studien mit gleichem Testablauf teilnahmen. Die Daten der drei Studien wurden für die vorliegende Auswertung zusammengefasst (Gruppe 1: n=29, Gruppe 2: n=41, Gruppe 3: n=39). Die Athleten führten zum Untersuchungszeitpunkt keine Nahrungsergänzungsmittel zu und wurden unter Trainingsbedingungen in die Studie aufgenommen. Die Sportler zeigten keine Zeichen für Erkrankungen.

2.3. Biometrische und physiologische Parameter

Es erfolgte eine Aufnahmeuntersuchung im Hinblick auf Alter, Größe und Gewicht. Die Anzahl der Trainingsstunden pro Woche wurde erhoben. Über eine Ausbelastungsergometrie wurde die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität ($VO_{2 \max}$) ermittelt.

Tab. 2.1 Anthropometrische Daten der Probanden

	<i>N</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>
Trainingsumfang/Woche (min)	103	252,29	1869,50	782,52	308,41
VO _{2 max} (ml/kg/min)	67	47,12	70,43	59,75	4,66
Alter (Jahre)	109	18,00	47,00	27,69	5,95
Gewicht (kg)	107	59	96	72,12	6,60
Größe (cm)	108	166	198	181,00	6,87

2.4. Versuchsdurchführung

Die Probanden nahmen an einem Sprinttriathlonwettkampf über die Distanzen von 750 m Schwimmen, 20 km Radfahren, 5 km Laufen teil, in dessen Vor- und Nachbereitung Untersuchungen durchgeführt wurden.

In einer Phase von 8 Stunden vor dem Wettkampf wurde der Urin der Probanden gesammelt. Eine Stunde vor der Belastung wurde eine Blutabnahme durchgeführt. Die Werte dieser Untersuchung werden im Weiteren mit U1 benannt.

Eine Stunde nach der Belastung wurde eine erneute Blutabnahme durchgeführt. Urin wurde unmittelbar nach dem Wettkampf für 2 Stunden gesammelt. Die Messwerte dieser Untersuchung sind im Weiteren mit U2 gekennzeichnet.

24 Stunden nach der sportlichen Belastung wurde eine letzte Blutprobe entnommen und Sammelurin über 8 Stunden gewonnen. Die Ergebnisse der letzten Untersuchung sind im Folgenden als U3 niedergelegt.

2.5. Blutabnahme und Analyse

Im Rahmen der Blutuntersuchungen wurden das Zink im Serum sowie das Zink in den Erythrozyten ermittelt. Zum Erfassen der APR wurden die Parameter CRP, IL-6, Cortisol und die Leukozytenzahl ermittelt. Die Muskelstressreaktion wurde durch die Aktivität der Creatinkinase (CK) und der muskelspezifischen Isoform der Creatinkinase MM-3 (CK-MM3) sowie der Höhe des Myoglobinspiegels dargestellt. Die Analyse des Urins wurde im Hinblick auf folgende Parameter

durchgeführt: Urinvolumen pro Zeit, Zinkkonzentration im Urin, Kreatininkonzentration im Urin.

Hämoglobin und Hämatokrit wurden mit einem automatischen Beckman Coulter Analyser (Coulter, Miami, USA) bestimmt. Die CK-Aktivität und das Myoglobin wurden mit Standardmethoden der klinischen Chemie ermittelt (Roche Diagnostica, Hitschi modular system). Die Bestimmung der CK-MM3-Aktivität erfolgte mittels eines REP-Elektrophorese-Systems (Helena-Diagnostics, USA). IL-6 wurde im ELISA (RD-Systems, Wiesbaden, Deutschland) analysiert, ebenso das Cortisol (DSL, Sinsheim, Deutschland). Das CRP wurde in einer Nephelometrie bestimmt (ProSPec Analyser, Dade Behring, Deutschland). Für die Ermittlung aller weiteren Messwerte wurden klinische Routineverfahren genutzt.

2.6. Statistische Analysen

2.6.1. *Signifikanzprüfung*

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. In den graphischen Darstellungen ist das Signifikanzniveau α mit * gekennzeichnet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ wurde mit ** kenntlich gemacht.

Die Verläufe wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben getestet, wobei wir das α -Niveau nach Bonferroni korrigiert haben.

$$\alpha' = \frac{\alpha}{\text{Anzahl der Vergleiche}}$$

$$\alpha' = \frac{0,05}{3} = 0,01\bar{6}$$

2.6.2. *Überprüfung auf Normalverteilung*

Die Überprüfung der Messergebnisse auf eine Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Voraussetzung für eine Normalverteilung ist eine 2-seitige asymptotische Signifikanz $> 0,2$.

Für alle anthropometrischen Daten mit Ausnahme des Alters der Probanden zeigte sich eine Normalverteilung. Die Messwerte der APR und der Muskelstressreaktion mussten zum Erreichen einer Normalverteilung genauso wie die der renalen Zinkausscheidung pro Minute einer Logarithmierung unterzogen werden (ln). Eine Ausnahme bildeten die Messwerte des CRP. Sie erreichten auch unter diesen Bedingungen die Kriterien der Normalverteilung nicht.

2.6.3. *Korrelationen*

Die Korrelationen der Messwerte wurden entsprechend ihrer Normalverteilung nach Pearson überprüft. Für die nicht normal verteilten CRP-Werte und das Alter der Probanden wurde eine Analyse nach Spearman-Rho durchgeführt.

2.6.4. *Multiple, lineare Regressionsanalyse*

Die multiple, lineare Regressionsanalyse (Rückwärtsschritte) für die abhängige Variable „Zinkausscheidung im Urin $\Delta U2U1$ “ wurde mit folgenden unabhängigen Variablen durchgeführt:

In Myoglobin U1, In Myoglobin $\Delta U2U1$, In CK-MM3 U1, In CK-MM3 $\Delta U2U1$,
In IL-6 U1, In IL-6 $\Delta U2U1$, Leukozyten U1, Leukozyten $\Delta U2U1$, Cortisol U1,
Cortisol $\Delta U2U1$, In Zinkausscheidung/min U1, Zink im Serum U1,
Trainingsstunden pro Woche, Alter, Gewicht.

Die Messwerte des CRP wurden nicht in die multiple Regressionsanalyse einbezogen, da keiner der Messwerte eine Normalverteilung aufwies. Das IL-6 zeigte zum Messzeitpunkt U1 keine Normalverteilung, wohl aber bei der Differenz von U2 zu U1. Aufgrund ihrer Wichtigkeit wurden beide IL-6-Werte in die Analyse einbezogen.

Sämtliche statistische Analysen wurden mit dem Programm SPSS für Windows durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik und Signifikanzprüfung

3.1.1. Zinkkonzentrationen im Serum

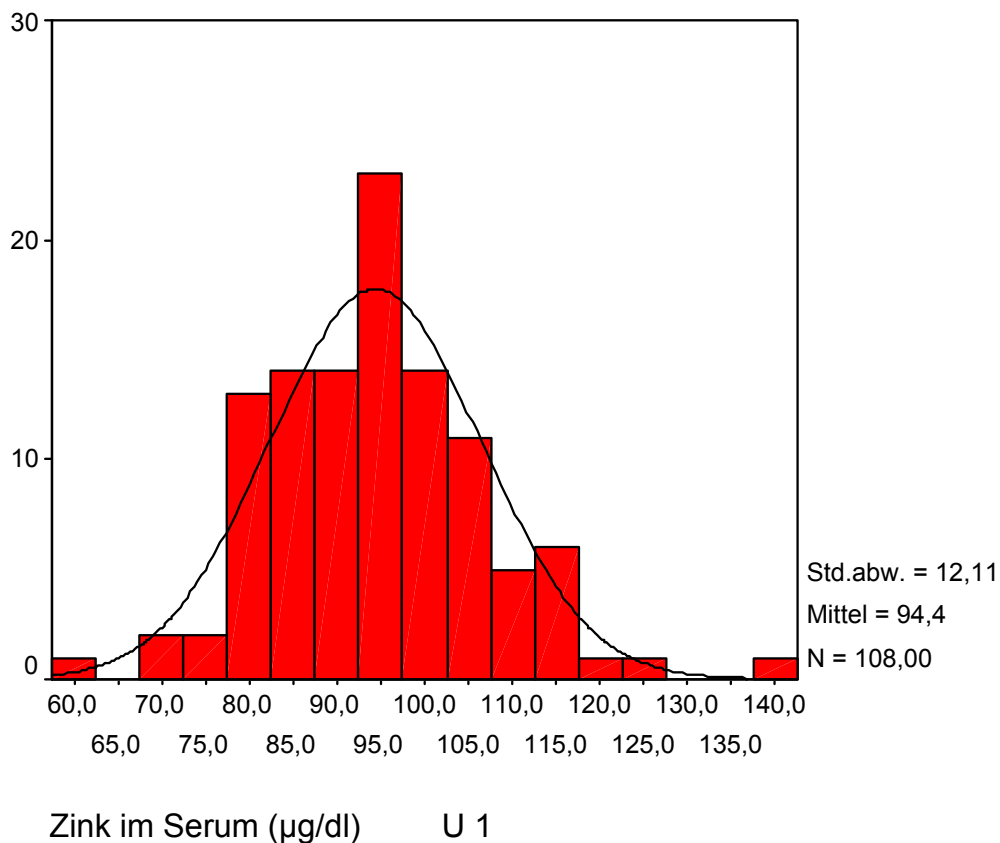


Abb. 3.1

Die Verteilung der Zinkserumspiegel zum Untersuchungszeitpunkt U1 weist eine Normalverteilung auf (n=108).

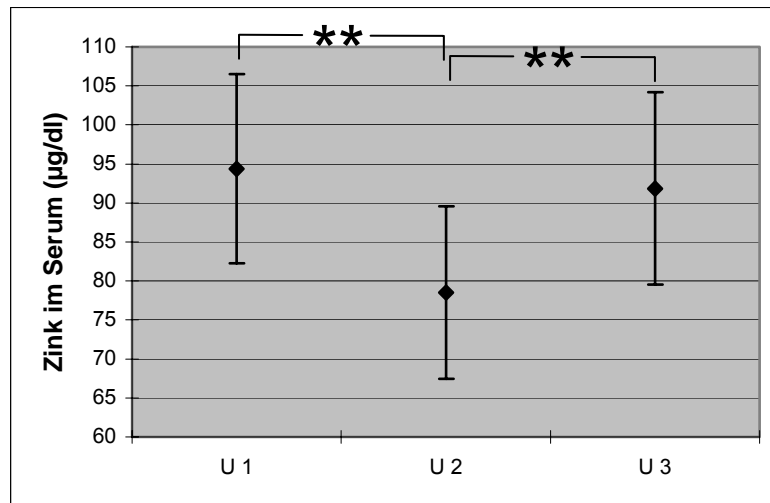


Abb. 3.2
Verlauf der Zinkserumspiegel.

Der Zinkserumspiegel zu U1 von $94,38 \pm 12,11 \mu\text{g/dl}$ sank nach der körperlichen Belastung auf durchschnittlich $78,54 \pm 11,07 \mu\text{g/dl}$ zum Untersuchungszeitpunkt 2 ab. 24 h nach Belastung ist ein erneuter Anstieg der Messwerte auf das Ausgangsniveau zu verzeichnen. Dieser Verlauf ist signifikant mit $p < 0,001$ (Abb. 3.2).

3.1.2. Zinkkonzentrationen in den Erythrozyten

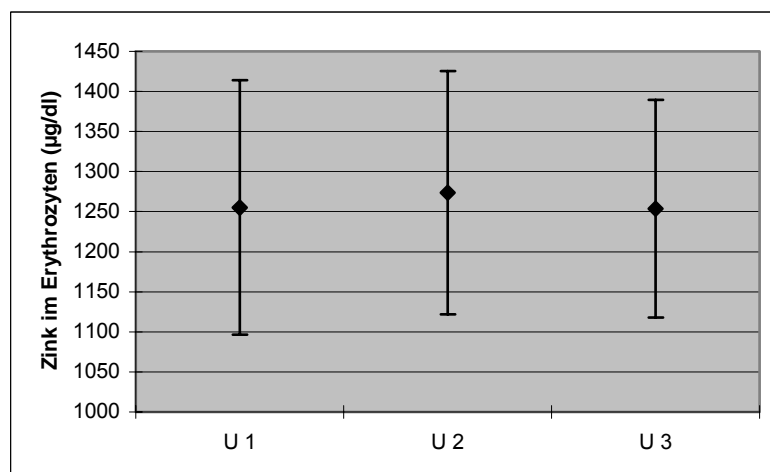


Abb. 3.3
Die Zinkkonzentration in den Erythrozyten

Der Mittelwert der Zinkkonzentrationen der Erythrozyten stieg von $1255,25 \pm 159,01 \mu\text{g/dl}$ zum Untersuchungszeitpunkt 1 auf $1273,46 \pm 151,66 \mu\text{g/dl}$ zum Untersuchungszeitpunkt 2. Dieser Verlauf weist genauso wie der erneute Abfall der Zinkkonzentration in den Erythrozyten auf $1253,63 \pm 135,93 \mu\text{g/dl}$ zum Untersuchungszeitpunkt 3 keine Signifikanz auf (Abb. 3.3).

3.1.3. Zinkkonzentrationen im Urin

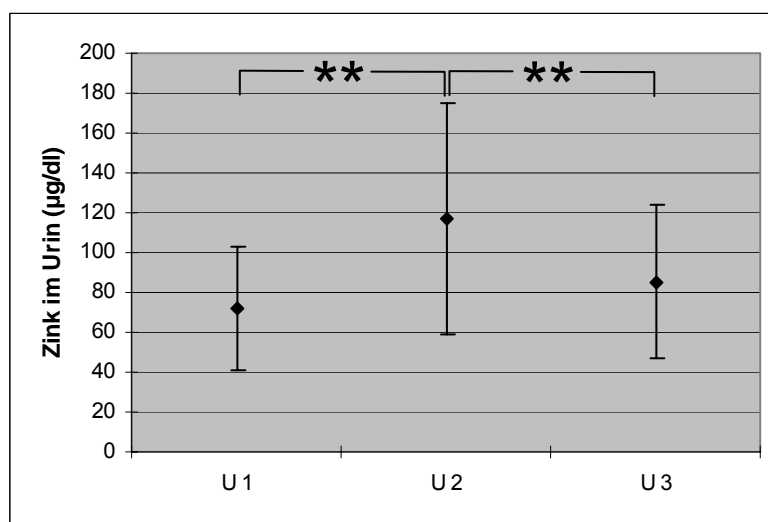


Abb. 3.4
Die Zinkkonzentration im Urin

Eine signifikante Änderung der Messwerte im Versuchsdurchlauf zeigte sich für die Zinkkonzentration im Urin (Abb. 3.4). Sie stieg von $72,21 \pm 30,95 \mu\text{g/dl}$ zum Untersuchungszeitpunkt 1 auf $117,00 \pm 58,21 \mu\text{g/dl}$ zu Untersuchungszeitpunkt 2 und lag im letzten Untersuchungsdurchgang bei $85,41 \pm 38,44 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0,001$).

3.1.4. Absoluter und relativer renaler Zinkverlust

Zusammen mit den Urinvolumina pro Sammelintervall ergibt sich aus der Zinkkonzentration im Urin die absolute Zinkausscheidung im Urin pro Sammelintervall. Da die Sammelintervalle sich in ihrer Dauer unterscheiden (U1 und U3 je 8 Stunden; U2 2 Stunden), haben wir für die weitere Bearbeitung der

Messwerte die Zinkausscheidung pro Minute errechnet. Diese zeigt einen deutlichen Anstieg nach der sportlichen Belastung, welcher genauso wie der erneute Abfall zum Untersuchungszeitpunkt 3 signifikant ist mit $p < 0,001$ (Abb. 3.5).

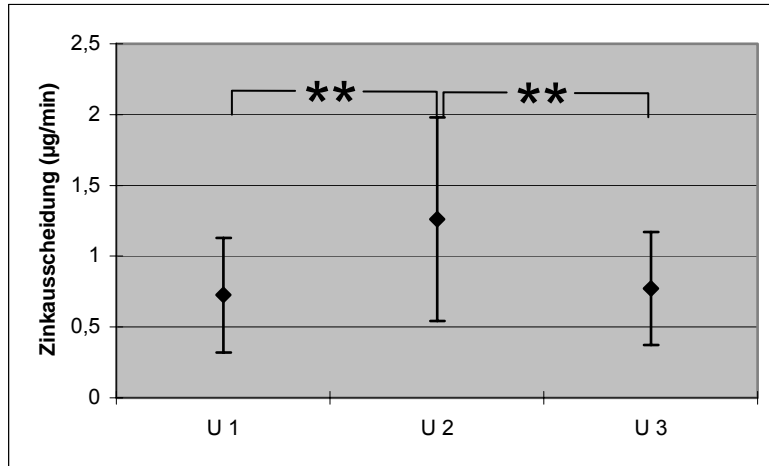


Abb. 3.5
Unter Berücksichtigung der Länge der Sammelintervalle ergibt sich die Zinkausscheidung pro Minute während der Sammelzeiträume.

3.1.5. Zink pro Kreatinin im Urin

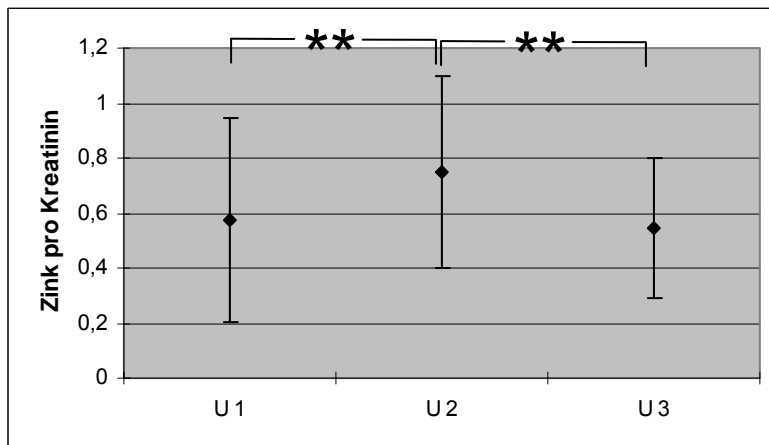


Abb. 3.6
Zink im Verhältnis zum Kreatinin im Urin (µg/mg)

Um das Ausmaß der jeweiligen Harnkonzentrierung zu berücksichtigen, war es notwendig, das ermittelte Zink im Urin mit dem Kreatinin in Relation zu setzen. Parallel zum Anstieg der Zinkausscheidung pro Minute ergab sich ein Anstieg der Zinkmenge pro Kreatinin im Urin. Während zum Untersuchungszeitpunkt 1 $0,57 \pm 0,37 \mu\text{g}$ Zink/mg Kreatinin ermittelt wurde, fand sich bei der Untersuchung nach Belastung $0,75 \pm 0,35 \mu\text{g}$ Zink/mg Kreatinin. Diese Messwertänderung wie auch der erneute Abfall der Zinkkonzentration im Verhältnis zum Kreatinin auf $0,55 \pm 0,25 \mu\text{g}$ Zink/mg Kreatinin zu U 3 ist signifikant mit $p < 0,001$ (Abb. 3.6).

3.1.6. Messwerte der APR

3.1.6.1 Leukozyten

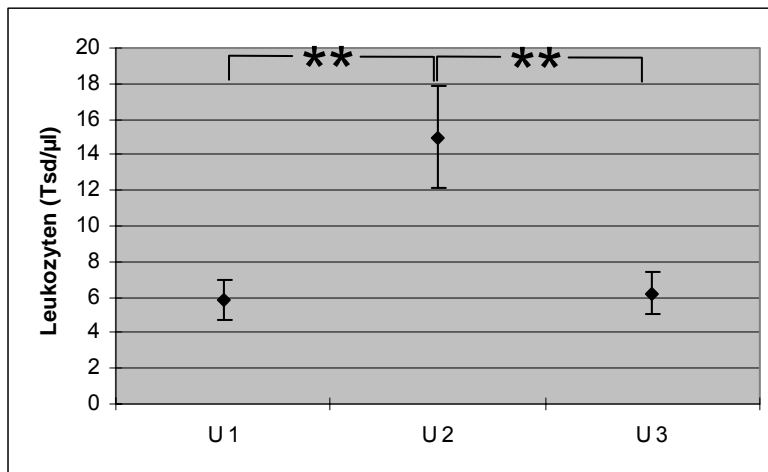
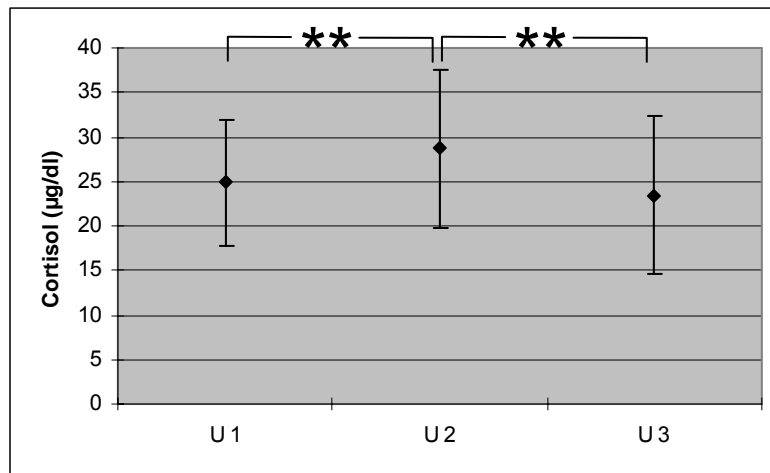


Abb. 3.7

Anzahl der Leukozyten im Versuchsdurchlauf ($10^3/\mu\text{l}$ Blut)

Die Anzahl der Leukozyten im Blut stieg von $5,89 \pm 1,13$ Tsd/ μl im ersten Untersuchungsdurchgang auf $14,97 \pm 2,86$ Tsd/ μl in der Untersuchung 2. Nach der Belastung wurden im Mittel $6,20 \pm 1,19$ Tsd/ μl gezählt (Abb. 3.7).

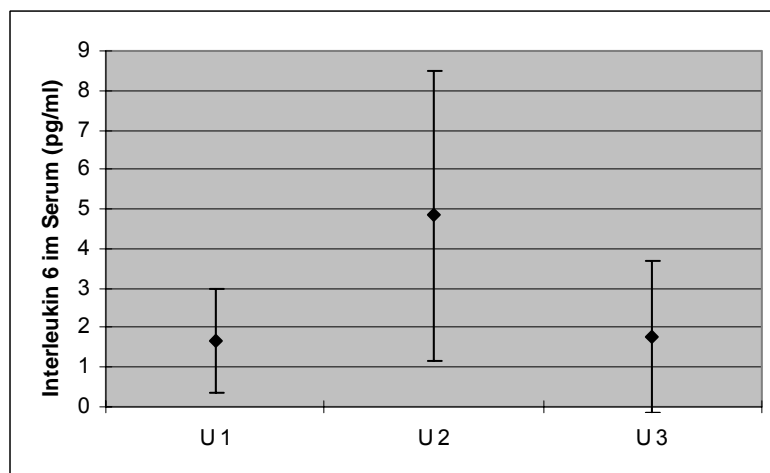
3.1.6.2 Cortisol

**Abb. 3.8**

Cortisolkonzentrationen im Serum während des Versuchsdurchlaufs

Der Cortisolspiegel betrug während Untersuchung 1 im Mittel $24,93 \pm 7,08 \mu\text{g/dl}$ und stieg bei Untersuchung 2 auf $28,75 \pm 8,88 \mu\text{g/dl}$ an. Der Mittelwert 24 Stunden nach der Belastung betrug $23,47 \pm 8,84 \mu\text{g/dl}$ (Abb. 3.8).

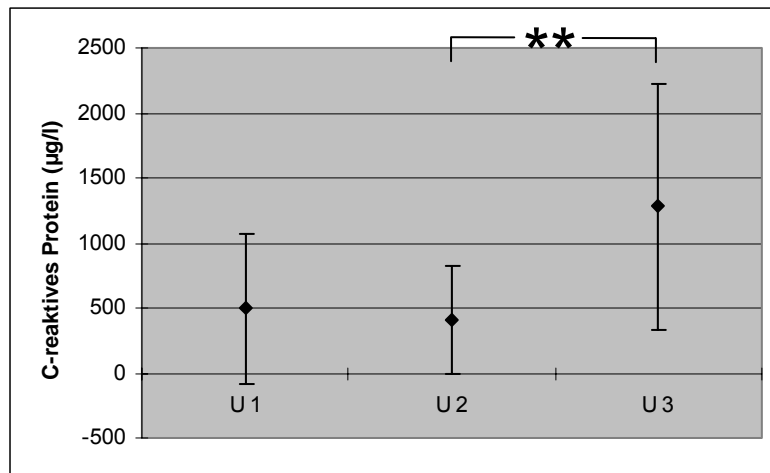
3.1.6.3 Interleukin 6

**Abb. 3.9**

IL-6 Konzentrationen im Serum während des Versuchsdurchlaufs

Der Mittelwert des Interleukin-6-Spiegels zum Untersuchungszeitpunkt 1 betrug $1,67 \pm 1,32 \text{ pg/ml}$. Er stieg nach Belastung auf $4,84 \pm 3,68 \text{ pg/ml}$ an und fiel zum Untersuchungszeitpunkt 3 auf $1,77 \pm 1,94 \text{ pg/ml}$ (Abb. 3.9).

3.1.6.4 CRP

**Abb. 3.10**

CRP Konzentrationen im Serum während des Versuchsdurchlaufs

Zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 betragen die CRP-Konzentrationen im Serum $492,70 \pm 575,05 \mu\text{g/dl}$ beziehungsweise $407,13 \pm 409,83 \mu\text{g/dl}$. Zum Untersuchungszeitpunkt 3 stieg der Mittelwert auf $1278,35 \pm 944,23 \mu\text{g/dl}$. Die Änderung von Untersuchungszeitpunkt 2 zu 3 war mit $p < 0,001$ signifikant (Abb. 3.10).

3.1.7. Messwerte der muskulären Stressreaktion

3.1.7.1 Myoglobin

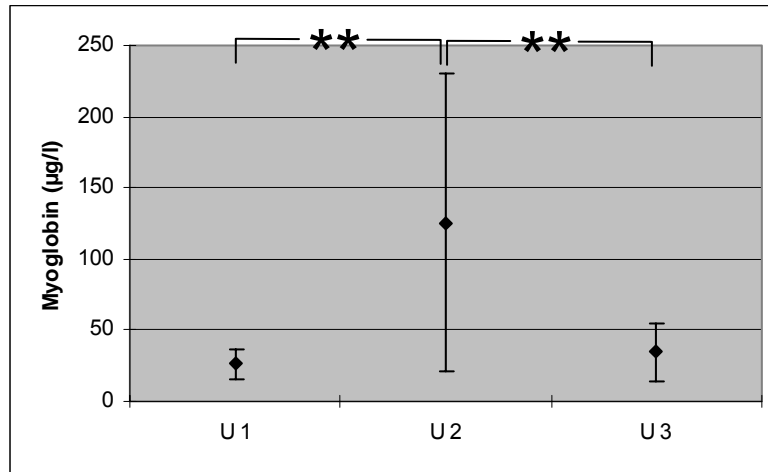
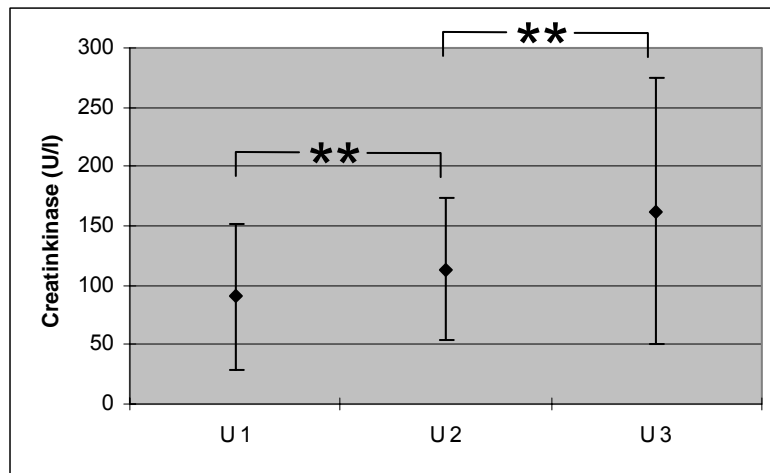


Abb. 3.11

Myoglobinkonzentrationen im Serum während des Versuchsdurchlaufs

Der Myoglobinspiegel im Serum betrug vor der Belastung im Mittel $26,40 \pm 10,80$ µg/dl. Er stieg nach der körperlichen Belastung auf durchschnittlich $125,57 \pm 104,27$ µg/dl zum Untersuchungszeitpunkt 2 an. Dieser Unterschied zwischen Untersuchung 1 und 2 ist signifikant mit $p < 0,001$. Der Myoglobinspiegel zum Untersuchungszeitpunkt 3 betrug $34,43 \pm 19,73$ µg/dl und unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$) von dem zum Untersuchungszeitpunkt 2 (Abb. 3.11).

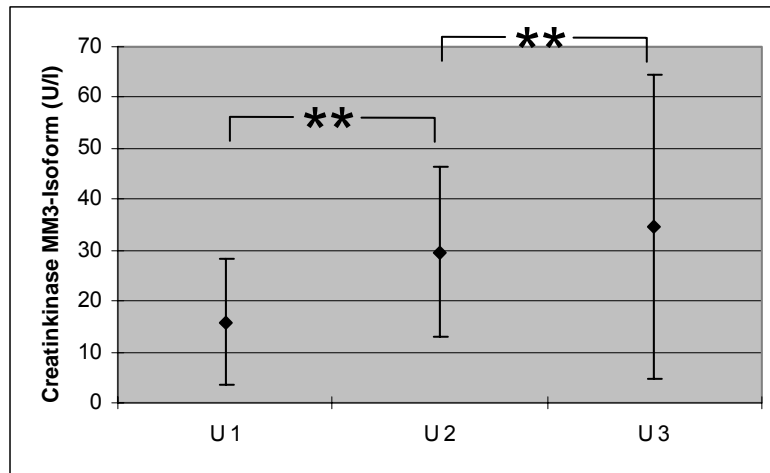
3.1.7.2 Creatinkinase

**Abb. 3.12**

Aktivität der Creatinkinase im Serum während des Versuchsdurchlaufs

Der Mittelwert der Creatinkinaseaktivität stieg von $90,47 \pm 61,10$ U/l zum Untersuchungszeitpunkt 1 auf $113,51 \pm 59,52$ U/l zum Untersuchungszeitpunkt 2. Dieser Verlauf weist genauso wie der erneute Anstieg der Creatinkinaseaktivität zum Untersuchungszeitpunkt 3 auf $162,59 \pm 111,75$ U/l eine Signifikanz mit $p < 0,001$ auf (Abb. 3.12).

3.1.7.3 Creatinkinase MM-3

**Abb. 3.13**

Aktivität der Creatinkinase MM-3 im Serum während des Versuchsdurchlaufs

Eine signifikante Änderung der Messwerte im Versuchsdurchlauf zeigte sich für die Aktivität der Isoform MM-3 der Creatinkinase (Abb. 3.13). Sie stieg von durchschnittlich $15,81 \pm 12,39$ U/l zum Untersuchungszeitpunkt 1 auf $29,56 \pm 16,77$ U/l zu U2 und lag im letzten Messdurchgang bei $34,50 \pm 29,83$ U/l ($p < 0,001$).

3.2. Korrelationen

Bei der Untersuchung der Korrelation der Änderung der Zinkausscheidung pro Minute ($\Delta U1U2$) mit den anthropometrischen Daten, den Zinkserumspiegeln sowie den Messwerten der APR und der Muskelstressreaktion ergaben sich positive Korrelationen mit der Anzahl der Trainingsstunden pro Woche der Athleten ($r = 0,237$, $p = 0,025$). Ferner zeigte sich eine erhöhte renale Zinkausscheidung bei den Athleten, die erhöhte Zinkserumwerte in Ruhe aufwiesen ($r = 0,291$, $p = 0,034$).

Schwache Korrelationen ergaben sich zwischen der Zinkausscheidung ($\Delta U1U2$) und der CK-MM-3-Aktivität zum Untersuchungszeitpunkt 3 ($r = 0,204$, $p = 0,032$), sowie dem Logarithmus (\ln) der CK-Aktivität zu U3 ($r = 0,221$, $p = 0,32$).

Negative Korrelation fanden sich für die Leukozyten zu U2 ($r = -0,254$, $p = 0,016$) und den Logarithmen (\ln) für die Differenz der Myoglobinkonzentration vom Untersuchungszeitpunkt 3 zu 2 ($r = -0,221$, $p = 0,033$).

3.3. Regressionsanalyse

Die Variablen Cortisol U1, \ln IL-6 U1, \ln CK-MM3 U2 - \ln CK-MM3 U1, Gewicht, Trainingsstunden pro Woche, Alter, Leukozyten U1, Zink im Serum U1, Leukozyten U2-U1, \ln Myoglobin U1, Cortisol U2-U1, \ln Zinkausscheidung/Minute U1, \ln Myoglobin U2 - \ln Myoglobin U1, \ln IL-6 U2 - \ln IL-6 U1, \ln CK MM-3 U1 wurden auf ihre Aussagekraft bezüglich der Zinkausscheidung pro Minute untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die folgenden Variablen substantiell zu einer Vorhersage (signifikante Betakoeffizienten) einer erhöhten Zinkausscheidung im Urin nach intensiver körperlicher Belastung (Zinkausscheidung im Urin $\Delta U2U1$) beitragen:

Trainingsstunden pro Woche, Zink im Serum U1, Leukozyten U1, Leukozyten U2-U1, \ln Myoglobin U1, \ln Myoglobin U2-U1.

4. Diskussion

4.1. Verhalten der Zinkserumspiegel im Testdurchlauf

Die mittleren Zinkserumspiegel der in Ruhe untersuchten Sportler (U1, eine Stunde vor der körperlichen Belastung) unterschieden sich nicht signifikant von den Vergleichsergebnissen anderer Querschnittsuntersuchungen der Normalbevölkerung. Die 95 %-Verteilungsbereiche zeigten ebenso wenig einen signifikanten Unterschied auf. Die aktuelle Untersuchung ergab eine Normalverteilung der Zinkserumspiegel.

Tab. 4.1 Vergleich der Zinkwerte im Serum ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

<i>Kollektiv</i>	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>95 % Verteilungsbereich</i>
Triathleten (U1)	108	94,4	70-119
Nichtsportler (Smith et al., 1985)	3511	95,0	72-124
Nichtsportler (Versieck und Cornelis, 1989)	5889	95,8	72-120

Der Normwert der Zinkserumspiegel wird in der Literatur innerhalb gewisser Grenzen übereinstimmend angegeben. So schreiben Rink und Gabriel im Jahre 2001, dass Werte zwischen 12 und 16 $\mu\text{mol}/\text{l}$, also 78,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ und 106 $\mu\text{g}/\text{dl}$, als *definitiv* normal anzusehen sind. Der übliche, weiter gefasste Normbereich wird von den Autoren mit 10,6 bis 17,9 $\mu\text{mol}/\text{l}$, beziehungsweise 70 bis 117 $\mu\text{g}/\text{dl}$, angegeben.

In der Sportmedizin setzen Dressendorfer und Sockolov im Jahre 1980 den unteren Normwert der Zinkserumspiegel der von ihnen untersuchten Sportler mit 11,5 $\mu\text{mol}/\text{l}$, also 75 $\mu\text{g}/\text{dl}$, fest. Haralambie (1981) wählte einen unteren Zinkserumspiegelgrenzwert von 12 $\mu\text{mol}/\text{l}$, was 78,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ entspricht. Während Hackmann und Keen im Jahre 1986 mit 12,2 $\mu\text{mol}/\text{l}$ die Grenze für eine ausreichende Versorgung des Organismus sehr streng bei 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ festlegten,

werden wir in der weiteren Arbeit 75 µg/dl als Grenzwert verwenden. Dieser Wert liegt wesentlich näher an der Untergrenze jener 95 % Verteilungsbereiche, die in Tab. 4.1 wiedergegeben sind. Die dort zitierten großen Querschnittsuntersuchungen von Smith et al. aus dem Jahre 1985 und Versieck und Cornelis aus dem Jahre 1989 fanden übereinstimmend eine Untergrenze des 95 % Verteilungsbereiches für Zinkserumspiegel von 72 µg/dl.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 unserer Datenerhebung wiesen 4,6 % der untersuchten Sportler einen Zinkserumspiegel von 75 µg/dl oder weniger auf. Dieser Wert unterscheidet sich von den in der Literatur angegebenen Daten, die einen höheren Prozentsatz zinkdefizitärer Sportler zeigen. So veröffentlichten Dressendorfer und Sockolov 1980 erste Untersuchungen zur Zinkhomöostase bei sportlichen Läufern. Das Kollektiv erbrachte einen mittleren Trainingsumfang von 22 Meilen pro Woche, und es fand sich bei 23 % der männlichen Läufer eine Hypozinkämie mit weniger als 65 µg/dl Zink im Serum. Haralambie untersuchte daraufhin im Jahre 1981 Sportler, die vier Mal pro Woche 90 bis 120 Minuten trainierten. 23 % der Männer und 43 % der Frauen dieses Kollektivs zeigten Zinkserumspiegel von weniger als 75 µg/dl in Ruhe.

Lukaski et al. hingegen ermittelten im Jahre 1990 für eine Gruppe von Schwimmerinnen gleiche Zinkwerte im Plasma wie für eine sportlich nicht aktive Kontrollgruppe. Anderson et al. untersuchten 1995 eine Gruppe von Untrainierten und eine Gruppe von Trainierten auf die Zinkspiegel im Serum. Unter Ruhebedingungen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Fogelholm (1992) erforschte die Zinkserumspiegel von 21 Studentinnen in einem 24-wöchigen Fitnessprogramm, innerhalb dessen die Belastung der Probandinnen sukzessive von zwei auf sechs Trainingseinheiten à 30 min (bei 75-80 % der „heart rate reserve“) gesteigert wurde. Die Zinkserumwerte, die vor, inmitten und nach dem Fitnessprogramm analysiert wurden, unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der Kontrollgruppe, die maximal ein Mal pro Woche trainierte. Mit $12,9 \pm 0,3$ zu Beginn, $13,3 \pm 0,3$ während und $13,4 \pm 0,2$ µmol/l nach dem Trainingsprogramm lagen die Durchschnittswerte der aktiven

Studentinnen deutlich oberhalb des üblicherweise als Untergrenze definierten Wertes von 75 µg/dl (11,5 µmol/l).

Aufgrund der konträren Ergebnisse stellte sich bereits früh die Frage, in wie weit sich eine durch den Sport induzierte Umverteilungsreaktion (beispielsweise in die Leber oder die Erythrozyten), erhöhte Verluste des Sportlers über Schweiß, Fäzes und Urin oder aber eine defizitäre Zinkzufuhr mit der Nahrung in ihren Auswirkungen überlagern. Nach der Ansicht von McDonald und Keen (1988) wurde der Einfluß der Ernährung auf die Zinkhomöostase des Sportlers noch dahingehend gedeutet, dass die erniedrigten Zinkserumspiegel, von denen man damals ausging, aufgrund der allgemein *verbesserten* Zinkzufuhr von Sportlern am ehesten mit den erhöhten Zinkverlusten dieser Athleten zu erklären seien. Zahlreiche Studien zum Ernährungsverhalten von Sportlern in den letzten Jahren konnten inzwischen allerdings die mangelhafte alimentäre Zinkversorgung vieler Sportler glaubhaft belegen. So wird die empfohlene Zufuhr von 15 mg Zink pro Tag mit der üblichen Kost der Sportler vielfach nicht erreicht (Berg et al., 1990 und Bauer et al., 1993). Schardt berichtete 1994 übereinstimmend von Auswirkungen bestimmter Nahrungsmittel auf die Zinkhomöostase von Aktiven. 51 Athleten wurden in einer 8-wöchigen Wettkampfperiode auf die Auswirkungen einer Zerealien reichen Kost hin untersucht. Es zeigten sich signifikant gesenkte Zinkspiegel bei der Untersuchungsgruppe, die sich Zerealien reich ernährte. Diesen Effekt führt der Autor auf den Phytatgehalt dieser Nahrungsmittel zurück, der mit den Zinkkationen Komplexe bildet, so dass diese nicht in entsprechendem Maße resorbiert werden können. Dieser Befund ist durch die bei Ausdauerleistungssportlern empfohlene fettarme, kohlenhydratreiche Diät, die besonders oft aus getreidehaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt wird, von besonderer Relevanz.

Lukaski kam daraufhin in einem Review des Jahres 2000 zu der Überzeugung, dass die Diät mögliche Zinkserumspiegelabfälle besser zu erklären vermag als die Trainingsbelastung allein. Anlass hierzu gab die Betrachtung der folgenden beiden Untersuchungen: In der bereits zitierten Arbeit von Lukaski et al. aus dem Jahre

1990 zeigten sich nicht mehr Schwimmerinnen zinkdefizitär als dies im Bevölkerungsdurchschnitt der Fall war. Hier ermittelte man aber auch nur bei 15 % der Probandinnen eine Zinkmenge von weniger als 12 mg/d in der Nahrung, was den üblichen Zufuhrempfehlungen entspräche. Hingegen fanden Deuster et al. (1989) bei 29 % der von ihnen untersuchten Läuferinnen erniedrigte Zinkwerte im Blut. Bei diesen Läuferinnen zeigten auffälliger Weise 50 % eine Zinkzufuhr von weniger als 12 mg am Tag mit der Nahrung.

Aber auch die Betrachtung der Ernährungssituation der Athleten kann die Widersprüche zwischen älteren und neueren Daten zum Zinkserumspiegel bei sportlich Aktiven nicht ausräumen. Eine Erklärung findet sich erst mit den weiteren Untersuchungen zur *unmittelbaren* Auswirkung der sportlichen Belastung auf die Zinkserumspiegel. Anderson et al. (1984) beobachteten bei Athleten nach einem Lauf über 6 Meilen zunächst einen Anstieg der Zinkserumwerte und binnen zwei Stunden einen signifikanten Abfall der Konzentration. Kurze, intensive und lang andauernde sportliche Aktivität führt folglich zu einem Anstieg der Zinkserumkonzentrationen unmittelbar nach Belastungsende. Diese Effekte können nachweislich nicht auf Hämokonzentrationseffekte zurückgeführt werden (Lukaski et al., 1984). Die besondere Bedeutung der exakten zeitlichen Erfassung der Probenentnahme wurde im Jahre 1993 durch von Bordin et al. veröffentlichte Daten über die Auswirkungen von anstrengenden Laufbandtrainingseinheiten auf mäßig trainierte und untrainierte Männer und Frauen bestätigt. Es wurden Zinkserumspiegel direkt nach der Belastung gemessen und mit solchen 30 Minuten nach der Belastung verglichen. Die Werte stiegen zunächst von 93 ± 31 µg/dl auf 171 ± 56 µg/dl bei den Männern und von 80 ± 43 µg/dl auf 144 µg/dl bei den Frauen unmittelbar nach der körperlichen Belastung. Diese signifikanten Anstiege geben eine Steigerung von 83 bzw. 80 % wieder. Binnen 30 Minuten nach dem Training sanken die Untersuchungswerte bei den Männern auf 65 ± 15 µg/dl. Dieser Abfall ist ebenso drastisch bei den untersuchten Frauen beobachtet worden, hier fanden sich nach der Erholungsphase 65 ± 34 µg/dl. Auch die bereits zitierte Untersuchung Andersons et al. aus dem Jahr 1995, die keine Unterschiede der Zinkserumkonzentrationen in Ruhe zwischen Trainierten und Untrainierten

aufzeigte, stellte die entsprechende Dynamik der Zinkserumspiegel nach der Belastung fest. Hierfür wurde den Probanden unmittelbar nach einer erschöpfenden Intervallbelastung auf dem Laufband (bei 90 % $VO_2 \text{ max.}$) und 2 Stunden später Blut abgenommen. Übereinstimmend mit den übrigen Ergebnissen fand sich ein signifikanter Anstieg der Zinkwerte über den Ausgangswert direkt nach der Belastung und ein Abfall unter den Basiswert nach 2 Stunden.

In unserer Untersuchung 2 (Blutabnahme 1 Stunde nach der Wettkampfbelastung) wurden die zu erwartenden massiven Veränderungen zur Voruntersuchung U1 sichtbar. Nach der sportlichen Wettkampfbelastung ermittelten wir bei 41,7 % der Athleten einen Zinkserumspiegel von 75 $\mu\text{g/dl}$ oder weniger. Der durchschnittliche Zinkserumwert fiel von $94,38 \pm 12,11 \mu\text{g/dl}$ in der Voruntersuchung auf $78,54 \pm 11,07 \mu\text{g/dl}$ ab.

Als Ursache für diese Reaktionen werden immunologische Vorgänge und Organreaktionen von Leber und Niere, die wir im nächsten Abschnitt weiter thematisieren werden, genauso wie ein Untergang von Muskelgewebe in Betracht gezogen. Die Zerstörung von Muskelzellen wurde schon in den 1960er Jahren nachgewiesen (Karlson et al., 1968) und steht im Verdacht, zu einer Freisetzung eines Teils der großen Zinkspeicher des Muskelgewebes zu führen. Nach Angaben von Jackson aus dem Jahre 1989 befinden sich 57 % des gesamten Körperzinks in der Skelettmuskulatur (s. Tab. 4.2), was die Ausschwemmung des Spurenelementes bei Muskelzelluntergang erklären könnte.

Gewebe	Zinkgehalt ($\mu\text{g/g}$ Trockengewicht)	Totaler Zinkgehalt (g)	% des Gesamtzinkgehalts
Skelettmuskulatur	51	1,53	57
Knochen	100	0,77	29
Haut	32	0,16	6
Leber	58	0,13	5
Gehirn	11	0,04	1,5
Nieren	55	0,02	0,4
Herz	23	0,01	0,4
Haar	150	< 0,01	0,1
Blutplasma	1	< 0,01	0,1

Tab 4.2 Zinkgehalt und Verteilung in verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers. Bezogen auf einen Erwachsenen (70 kg). Nach Jackson et al., 1989.

Auch wenn Buchman et al. 1998 berichteten, dass die Auswirkungen der unmittelbaren sportlichen Belastung auf die Zinkserumspiegel von 26 Läufern, die einen Marathon absolvierten, keine Signifikanz erreichten (Anstieg der Messwerte von $90 \pm 11 \mu\text{g/dl}$ auf $96 \pm 17 \mu\text{g/dl}$), so kommt angesichts der zuvor dargelegten Datenlage zur Zinkserumdynamik nach der Belastung dem zeitlichen Verlauf der Untersuchungen eine entscheidende Rolle zu. Auch König et al. wiesen deshalb 1998 darauf hin, dass die sehr unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Autoren im Bereich der Zinkserumspiegelanalytik von Athleten durch Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Probenasservation begründet sein könnten. Eine nähere Bewertung der älteren, kontroversen Datenlage ist aufgrund der oftmals nicht näher ausgeführten, exakten Zeitpunkte der Blutabnahme kaum möglich. Betrachtet man die Ergebnisse der Zinkserumspiegelanalyse der von uns untersuchten 109 Triathleten unter dem Aspekt des Zeitpunktes der Probenasservation, so erfährt die Feststellung, dass Sportler in Ruhe keine verminderten Zinkspiegel gegenüber Untrainierten aufweisen, eine deutliche Bestätigung. Es waren zum Zeitpunkt der Probenasservation Ruhebedingungen eingehalten worden; somit können durch ein Training abnorm erhöhte oder verminderte Spiegel ausgeschlossen werden.

Auch die von der Arbeitsgruppe König 1998 angegebene Größenordnung zur Rückkehr der Zinkspiegel im Serum in der Nachbelastungsphase auf Werte vor der Belastung innerhalb von 24 Stunden wurde in unserer Untersuchung bestätigt. Im Untersuchungsschritt 3 fand sich bei den Probanden ein Anstieg der Zinkserumspiegel auf im Mittel $91,85 \pm 12,33 \mu\text{g/dl}$. Dies ist eine beinahe vollständige Annäherung an die Werte vor der Wettkampfbelastung von im Mittel $94,38 \pm 12,11 \mu\text{g/dl}$.

4.2. Zinkserumspiegel im Hinblick auf die IL-6-Reaktion

Es ist seit längerem bekannt, dass es im Rahmen der APR zur Freisetzung einer Vielzahl von Mediatoren, insbesondere Interleukinen, kommt. Nicht nur bei Infektionserkrankungen, sondern auch unter sportlicher Belastung zeigen sich diese Reaktionen. Neben den inflammatorischen Zytokinen TNF alpha und IL-1 finden sich Erhöhungen von IL-10, IL-8 und des für die sportliche Belastungsreaktion besonders interessanten IL-6 (Pedersen et al., 2001a; Pedersen et al., 2001b).

Es war lange Zeit unklar, welche Zellen den Herkunftsort des IL-6 darstellen. Weiße Blutzellen, die beispielsweise bei der Sepsis den Interleukinanstieg mit verursachen, können nicht ausschließlich für den Belastungsanstieg der Zytokine verantwortlich gemacht werden. Starkie et al. (2000, 2001) zeigten in ihren Untersuchungen, dass es die Muskelzellen selbst sind, die zur Produktion der Mediatorsubstanz fähig sind.

Wie exakte Blutuntersuchungen von einer isoliert arbeitenden Extremität ergaben, übersteigt die IL-6-Nettoproduktion in der Arbeitsmuskulatur den systemischen Plasmaanstieg (Steensberg et al., 2000). Es handelt sich folglich um eine Produktion der Arbeitsmuskulatur bei einem hohen Turnover des IL-6, das im heptosplanchnischen System eliminiert wird (Febbraio et al., 2003).

Zunächst ging man davon aus, dass ein Muskelschaden unabdingbare Voraussetzung für diese IL-6 Freisetzung darstellt. Suzuki et al. (1999) vermuteten eine Beteiligung der Muskulatur am Entzündungsgeschehen und versuchten, die spätere IL-6 Freisetzung mit einer Ausschwemmung aus den geschädigten Muskelzellen, ähnlich der Myoglobin- und Creatinkinasefreisetzung, zu erklären. Diese typischen Verlaufparameter der muskulären Stressreaktion zeigten in Kontrolluntersuchungen jedoch keine Assoziation mit dem IL-6-Anstieg (Ostrowski et al., 2000). Unterstützt wird diese Feststellung durch die Tatsache, dass sich eine Anpassung der Sportler durch Training einstellt: Der Myoglobinanstieg nach

Belastung wird durch Training verringert, der IL-6-Anstieg hingegen bleibt unverändert (Croisier et al., 1999). Auch in unserer Untersuchung fanden sich starke Hinweise für eine muskuläre Stressreaktion durch die sportliche Belastung, so stiegen CK, Myoglobin und CK MM-3 wie zu erwarten deutlich an. Auch die IL-6 Werte stiegen nach der Belastung signifikant an, doch findet sich keine positive Korrelation dieser IL-6 Werte zu den Muskelstressmarkern der untersuchten Sportler.

Untersuchungen des IL-6-mRNA-Gehaltes in Muskelbiopsien bei arbeitenden Sportlern zeigten denn auch einen Anstieg bei konzentrischer und exzentrischer Belastung, wobei die konzentrische Belastung zu deutlich geringeren Gewebeschäden führt als die exzentrische. Auffällig ist die unterschiedliche Kinetik der IL-6-Werte bei sportlicher Belastung für die beiden Belastungsformen. Der Anstieg von IL-6 nach exzentrischer Arbeit mit Muskelschaden ist weniger ausgeprägt und zeigt sich erst mit einer Latenz von mehr als einem Tag (Pedersen et al. 2001a). Vermutlich entsteht er durch die Einwanderung von Makrophagen in das geschädigte Gebiet.

Für unsere Betrachtung ist besonders die konzentrische Muskelbelastung von Bedeutung, die eine andere Kinetik aufweist. Es besteht die einhellige Meinung darüber, dass IL-6 das Zytokin ist, das bei Belastung im größten Umfang gebildet wird. So fanden sich bei Marathonläufern im Ziel Anstiege um das 100-fache zum Ausgangswert (Ostrowski et al., 2000).

Der IL-6-Anstieg ist abhängig von der Dauer und der Intensität der Belastung. Untersuchungen zu den Auswirkungen der Belastungsdauer wurden mit einer zweieinhalbstündigen Laufbandbelastung durchgeführt. Es zeigte sich ein Anstieg nach bereits 30 min, der zum Belastungsende das 30-fache des Ausgangswerts erreichte. Marathonläufer mit einer ca. 1 Stunde längeren Laufzeit erreichten das 100-fache des Ausgangswertes. Die Erklärung für diese große Differenz bei vergleichsweise geringem Belastungsdauerunterschied liegt im exponentiellen Anstiegsverhalten des IL-6 begründet. Wäre auf dem Laufband noch eine weitere

Stunde gelaufen worden, wäre nach Ansicht der Autoren auch hier ein 100-facher Anstieg zu erwarten gewesen (Pedersen et al., 2001a). Wichtig ist die Feststellung, dass sich die maximalen Werte des IL-6 unmittelbar nach der Belastung finden. Alsdann erfolgt ein rascher Abbau mit einer geschätzten Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden (Pedersen et al., 2001a).

Neben der Belastungsdauer ist auch die Belastungsintensität eine beeinflussende Größe für die IL-6-Kinetik. 6 Minuten maximale Ruderbelastung führte so bereits zu einer Verdoppelung der Konzentrationen im Serum (Nielsen et al., 1996). Auch die schon angesprochene Untersuchung der Marathonläufer zeigte eine Korrelation der IL-6-Werte zur Intensität der Belastung (ermittelt als Laufgeschwindigkeit/ $VO_{2\text{ max.}}$).

Die Abhängigkeiten und die Kinetik dieses IL-6-Anstieges sind für die Einordnung unserer Untersuchungsergebnisse wichtig. Wir können feststellen, dass gemäß der vornehmlich konzentrischen Belastung der Maximalwert unmittelbar nach der Belastung zu erwarten ist und nicht am Tage danach, was unsere Messwerte eindeutig wiedergeben. Auffällig ist der wesentlich geringere Anstieg der IL-6-Werte in unseren Untersuchungen im Vergleich zu den von Pedersen 2001 beobachteten Anstiegen um das bis zu 100-fache. Bei Versuchen der Infusion von rekombinantem IL-6 wurden Konzentrationen bis zu 80 pg/ μl erreicht (Starkie et al, 2003), während von unseren 109 Probanden nur 6 einen IL-6 Spiegel von mehr als 10 pg/ml nach der Wettkampfbelastung zeigten. Dies wird vermutlich durch die geringere Belastungsdauer unserer Athleten erklärt, die durchschnittlich $68,25 \pm 7,09$ min für den Wettkampf benötigten. Im Sinne des von Pedersen et al. (2001a) dargelegten exponentiellen Anstiegverhaltens des IL-6 zur Belastungsdauer erklärt dies die geringeren Werte unserer Untersuchung. Eine bessere Anpassung an die sportliche Belastung wäre als Ursache für den geringeren Anstieg ebenso denkbar, aber auch die gut trainierten Marathonläufer aus den Untersuchungen von Ostrowski et al. (2000) wiesen wesentlich höhere Werte auf. So könnte zuletzt die rasche Abnahme der Werte nach Belastungsende einen Erklärungsansatz bieten, da unsere Werte 1 h nach Abbruch der Belastung erhoben wurden. Jedoch

wurde in einer Untersuchung von Suzuki aus dem Jahre 1999 bei untrainierten Probanden ein IL-6 Spiegel von $30,5 \pm 27,6$ pg/ml 1 Stunde nach der Belastung gemessen, der bis zur 3. Stunde nach der Trainingseinheit auf $63,9 \pm 36,2$ pg/ml anstieg. Die Probanden wurden 3 Tage in Folge 90 Minuten auf einem Ergometer bei 90 W trainiert. Auch hier finden sich also wesentlich höhere Werte als in unserer Untersuchung, obgleich die Probenasservation mit derselben Latenz durchgeführt wurde. Hinzu kommt ein Anstieg der IL-6-Werte noch 3 Stunden nach Belastungsende, was der von Pedersen et al. (2001a) dargelegten Halbwertszeit widerspricht. Die exakten Gründe für die unterschiedlichen Größenordnungen der IL-6-Werte bleiben daher bis hierhin unklar.

IL-6 verfügt über vielfältige Funktionen im menschlichen Organismus. Zunächst war es als Entzündungsauslöser diskutiert worden, da es für die Produktion von APR-Proteinen in der Leber bei Infektionen verantwortlich ist. Neuere Untersuchungen deuten auf eine hauptsächlich antiinflammatorische Wirkungskomponente hin. Eine Infusion von rh-IL-6 verursacht demnach zwar Fieber, aber keine Kapillarpermeabilitätsstörung, wie sie durch den TNF alpha ausgelöst wird (Pedersen et al., 2001a). Gezeigt werden konnte auch eine Inhibition des TNF alpha durch IL-6, die nach einer Infusion mit LPS von E.coli erfolgte. Das IL-6 dieser Versuchsreihe hatte seinen Ursprung entweder in einer zuvor durchgeführten Trainingseinheit oder aber in einer Infusion von rekombinantem IL-6 mit ähnlichen Plasmaspiegeln (Starkie et al., 2003). IL-6 Infusionen führten ferner zu einem Anstieg von IL-1ra, IL-10 und Cortisol (Steensberg et al., 2003).

Zunehmende Aufmerksamkeit erlangt IL-6 auch in seiner hormonähnlichen Wirkungsweise. Es verursacht eine Reihe metabolischer Veränderungen im Körper, zu denen die gesteigerte Glucosemobilisierung aus der Leber und der lipolytische Effekt mit Anstieg der freien Fettsäuren im Blut unter Belastung zählen (Pedersen et al., 2001 a; Pedersen et al. 2001 c). Diese Substratbereitstellungsfunktion wird untermauert durch die Beobachtung, dass die IL-6-Produktion der Arbeitsmuskulatur von ihrer Glykogenbeladung abhängig ist. Eine

Glykogenepletion sorgt über die verstärkte IL-6-Bildung für eine bessere Glucosebereitstellung seitens der Leber (Steensberg et al., 2001).

Für unsere weitere Betrachtung ist der Einfluss von IL-6 auf den Zinkstoffwechsel in der Leber wichtig. Der Zinkmetabolismus des Körpers wird in der Hauptsache durch die Leber gesteuert. Cousins deutete 1985 auf die Steuerungsfunktion von Insulin, Glucagon und Glucokortikoiden hin. Die Regulation in der Leber hängt dabei aber besonders von dem niedermolekularen metallbindenden Protein Metallothionein ab. Metallothionein stellt das wichtigste intrazelluläre Zink bindende Protein dar (Thomas et al., 1987). Untersuchungen von Schroeder und Cousins aus dem Jahre 1990 zu Folge ist Metallothionein ein akute Phase Protein, dessen Bildung in der Leber durch IL-6 gefördert wird. Es ruft eine verminderte intestinale Resorption von Zink hervor und sorgt für eine vermehrte Aufnahme aus dem Serum in die Leber. Vermutlich handelt es sich bei der Regulation des Zinkserumspiegels um eine physiologische Notwendigkeit im Rahmen der APR. Eine Untersuchung von Braunschweig et al. aus dem Jahre 1997 deutete bei Patienten mit einer milden APR und somit abgesenkten Zinkspiegeln im Blut unter Zinksubstitution auf eine verstärkte Reaktion des Immunsystems hin, ausgedrückt durch einen stärkeren Fieberanstieg.

Neben IL-6 scheinen auch IL-1 und der TNF alpha von Bedeutung zu sein (Warren, 1990). Ling et al. wiesen 1996 auf den Zusammenhang von IL-1 und IL-6 in der APR und die damit verbundenen gesenkten Zinkspiegel hin. Dass dies auch für den Sportler von Relevanz ist, zeigen die Untersuchungen zur Einflussnahme starker körperlicher Belastung auf das Immunsystem. Diese wurde von Pedersen im Jahre 1991 untersucht. Die Autorin wies auf eine Aktivierung des Immunsystems durch körperlichen Stress hin, die sich in einem IL-1- und IL-6-Spiegelanstieg manifestierte. Metallothionein führt also zu einer Zinkspiegelsenkung durch Bindung des Spurenelementes in der Leber (Ling et al., 1996). Es könnte sich hier die mögliche Verknüpfung der APR des Athleten mit den mehrfach beobachteten Zinkspiegelsenkungen nach Belastung ergeben.

Jedoch zeigte sich in unserer Untersuchung nicht der erwartete Zusammenhang zwischen dem Zinkspiegel nach der Belastung und der APR, insbesondere dem IL-6-Anstieg.

Auch die anderen Marker der APR zeigten keinen Zusammenhang mit den Zinkserumspiegeln. Diese Untersuchungsbefunde entsprechen nicht den Erwartungen, die wir aufgrund der bisherigen Datenlage zum Zinkmetabolismus und der APR hatten. Hiernach wäre eine Abhängigkeit der sportinduzierten Hypozinkämie vom IL-6-Spiegel zu erwarten gewesen.

4.3. Quantität der renalen Zinkverluste

Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Quantität der renalen Zinkverluste nach körperlichen Belastungen zeigen in der Literatur kein einstimmiges Bild. Anderson et al. (1995) belasteten Probanden repetitiv mit 30 s Pause für 30 s bei 90 % ihrer $VO_{2\text{ max.}}$. Die Versuchsreihe wurde bis zur Erschöpfung durchgeführt, was 8 bis 16 Wiederholungen entsprach. Bei den nach der Belastung durchgeführten Urinuntersuchungen zeigte sich keine Erhöhung der renalen Zinkexkretion. Während man in der heutigen Diskussion die kurze Dauer der zwar intensiven Belastungsprogramme zur Erklärung bemühen könnte, zeigten Buchman et al. (1998) bei 26 Probanden, die an einem Marathonrennen teilnahmen (Belastungsdauer 2:43 Stunden bis 5:28 Stunden), trotz der langen Belastungszeiträume keine signifikante Erhöhung der Zinkausscheidung im Urin.

Diese Ergebnisse stehen in scharfem Widerspruch zu den Berichten über eine Steigerung der Zinkausscheidung nach körperlicher Belastung, die bereits in mehreren Arbeiten überzeugend dargelegt wurde. 50 % bis 60 % erhöhte Zinkausscheidungsraten am Belastungstag gegenüber einem Tag ohne körperliche Belastung beschrieben van Rij et al. 1986. Anderson et al. fanden 1986 Steigerungen der Zinkausscheidung im Urin von 489 $\mu\text{g/d}$ auf 711 $\mu\text{g/d}$ bei Soldaten, die sich zunächst unter Ruhebedingungen und dann unter Manöverbedingungen mit körperlicher Belastung befanden. Kikukawa und

Kobayashi veröffentlichten 2002 Untersuchungsergebnisse von 11 Soldaten der japanischen Luftwaffe, die im Rahmen einer 24-wöchigen Ausbildung auf die Zinkausscheidung im Urin untersucht wurden. Es zeigte sich hierbei, dass, anders als in den Ausbildungsphasen ohne körperliche Belastung, in allen Trainingsphasen ein Anstieg der Zinkausscheidung im Urin zu erkennen war. In den leichteren Trainingsphasen zeigte sich ein Anstieg um das 1,83 bis 1,91fache. Bei der intensivsten und längsten körperlichen Belastung stieg die Zinkausscheidung um den Faktor 2,49 gegenüber der Kontrollphase ohne körperliche Belastung.

Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Untersuchung, in der sich ein deutlicher Anstieg der renalen Zinkausscheidung nach der körperlichen Belastung zeigte. So stieg die renale Zinkexkretion von durchschnittlich 0,72 $\mu\text{g}/\text{min}$ im Sammelintervall 1 auf mittlere 1,26 $\mu\text{g}/\text{min}$ in den 2 Stunden unmittelbar nach der Wettkampfbelastung. Eine tägliche Zinkaufnahme von 9 bis 15 mg mit einer Resorptionsrate von 30 % vorausgesetzt (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1995) stellen die von uns ermittelten Zinkverluste von durchschnittlich ca. 150 μg in den 2 Stunden unmittelbar nach der Wettkampfbelastung einen Verlust von 5,5 bzw. 3,3 % der resorbierten Menge dar. Selbst wenn man die Extremwerte in der kurzen Periode unmittelbar nach Belastung außer Acht lässt, so finden sich in unserer Untersuchung sowohl unter Ruhebedingungen als auch in dem Untersuchungszeitraum 24 Stunden nach der Belastung Zinkausscheidungen im Urin von ca. 350 μg , die jeweils binnen 8 Stunden gemessen wurden. Eine dementsprechende mittlere Ausscheidung von 0,75 $\mu\text{g}/\text{min}$ zu Grunde gelegt kann man in diesem Kollektiv von Sportlern von einer Zinkausscheidung von ca. 1000 μg am Tag ausgehen. Diese Werte liegen über den in der bisherigen Literatur angegebenen Werten von 711 $\mu\text{g}/\text{d}$ für körperlich belastete Soldaten (Anderson et al., 1986). Legt man einen renalen Verlust von 1000 $\mu\text{g}/\text{d}$ zu Grunde, so repräsentiert dieser einen Anteil von 22,2 % der unter Normalbedingungen täglich resorbierten Menge, für die man eine Zufuhr von 15 mg und eine Resorption von ca. 30 % zu Grunde legt. Bei körperlicher Ruhe liegt der prozentuale Anteil des renalen Verlustes von der resorbierten Menge bei lediglich 12,7 % (vgl. Tab. 4.3).

Diese renalen Zinkverluste beim Leistungssportler in ihrer Bedeutung einzuordnen, ist besonders schwierig. Man geht unter normalen Bedingungen davon aus, dass der Zinkverlust mit dem Urin einer circadianen Rhythmik unterliegt. So finden sich minimale Ausscheidungen um 4 Uhr früh und ein Maximum der Exkretion über die Nieren um 10 Uhr morgens. Über den gesamten Tag gesehen ergibt sich gewöhnlich eine Zinkausscheidung von mehr als 400 µg (Holtmeier, 1991; Kruse-Jarres, 1991). Rimbach stellte die Zinkausscheidung in Abhängigkeit von der Zufuhr 1996 in folgender Tabelle dar, die deutlich zeigt, dass die renale Zinkausscheidung über einen relativ weiten Bereich primär über den Gastrointestinaltrakt reguliert wird. Die renale Ausscheidung bleibt unter diesen Bedingungen weitestgehend konstant:

Tab. 4.3 Veränderung der Zinkverwertung beim Menschen in Abhängigkeit von der alimentären Zn-Zufuhr (nach Rimbach, 1996).

Zinkzufuhr (mg/d)	7	15	30
Renale Zn- Exkretion (mg/d)	0,63	0,60	0,70
Fäkale Zn- Exkretion (mg/d)	6,83	14,43	30,16
Gastrointestinale Zn- Exkretion (mg/d)	3,02	4,60	5,82
Zn-Absorption (mg/d)	3,30	4,72	6,34
Zn-Absorption (% der Zufuhr)	47	32	21

Bei deutlichem Zinkmangel hingegen sinkt auch die renale Exkretion. So werden bei defizitärer Zinkversorgung Ausscheidungen von weniger als 200 µg/d gemessen (Johnson et al., 1993).

Während unter Ruhebedingungen also erniedrigte Werte auf einen Zinkmangel und erhöhte Zinkwerte im Urin auf einen ausgeglichenen Zinkhaushalt schließen lassen, ist dieser Ansatz der Beurteilung offenbar nur bedingt auf die Belastungsreaktion des Sportlers übertragbar. Die Verlustrate scheint, und dies gab letztlich den Anlass zu unseren Untersuchungen, durch die Muskelstressreaktion und evtl. die APR beeinflusst zu sein. Die Richtigkeit dieser Hypothese wird durch die Abhängigkeit der Zinkausscheidung von der Anzahl der Trainingsstunden pro Woche des Athleten ($r = 0,237$, $p = 0,025$) unterstützt. Es

zeigte sich eine Abhängigkeit dahingehend, dass Athleten mit einem großen Trainingsumfang und somit erhöhter systemischer und muskulärer Stressreaktion eine erhöhte renale Zinkexkretion aufweisen. Während wir die Abhängigkeit von renalem Zinkverlust von muskulärer Stressreaktion und APR im folgenden Abschnitt besprechen werden, sei an dieser Stelle noch der Hinweis gegeben, dass auch andere Regulationsmechanismen des Zinkhaushaltes, deren genaue Funktionsweise bisher unbekannt ist, unter den von uns getesteten extremen Wettkampfbedingungen eine Bedeutung erhalten. So ist die Korrelation der Zinkserumspiegel in Ruhe mit der renalen Zinkausscheidung zum Untersuchungszeitpunkt 2 ($r = 0,291$, $p = 0,034$) auffällig. Sportler mit niedrigen Zinkserumspiegeln im Ruhezustand haben folglich geringere Verluste durch die sportinduzierte Stressreaktionen erlitten, was den Ergebnissen von Johnson et al. (1993) entspricht, die im Falle eines Zinkmangels eine verminderte renale Zinkausscheidung beschrieben. Auch Ruz et al. wiesen 1991 bei mildem Zinkdefizit eine signifikante Korrelation von erniedrigten Zinkserumwerten mit verminderten Zinkausscheidungen im Urin nach.

In jedem Falle bleibt zu betonen, dass sich in unserem Kollektiv unter Ruhebedingungen keine überdurchschnittlich häufige Hypozinkämie zeigte. Dies könnte in der bereits angesprochenen Regulation der gastrointestinalen Resorption des Spurenelementes begründet liegen. Die Resorption von Zink findet vornehmlich im Jejunum statt (Lee et al., 1989, Andersson et al., 1976). Schon frühzeitig vermutete man für die Resorption des Zinks einen Carrier vermittelten Transport. Hinweise darauf gaben die Feststellungen, dass Glucose zu einer signifikanten Steigerung der Zinkresorptionsrate führt und Zink im Gegensatz dazu die Wasser- und Natriumaufnahme hemmt. Heute ist neben Metallothionein besonders das CRIP (Cystine-rich intestinal protein) für die Bindungsprozesse und den Transport von Zink aus dem Darmlumen in die Körperzellen identifiziert (Hempe und Cousins, 1992; O'Dell, 1993). Menrad und Cousins (1983) kamen durch Studien an isolierten Bürstensaummembranvesikeln zu dem Ergebnis, dass niedrige luminale Zinkkonzentrationen den Carrier vermittelten Transport

aktivieren, höhere Konzentrationen (1,0 mM) hingegen zu einem Transport via passiver Diffusion führen (Menrad und Cousins, 1983).

Unter Mangelbedingungen konnte eine deutlich gesteigerte Resorption von Zink aus dem Darmlumen nachgewiesen werden (King et al., 2000), die weitestgehend unabhängig von der chemischen Bindungsform des Zinks zu sein scheint (Weigand und Kirchgessner, 1978). Wenn Sportler mit 1000 µg pro Tag die üblichen renalen Verluste um mehrere hundert µg pro Tag überschreiten und dennoch kein manifester Mangel in den Serumspiegeln nachweisbar ist, so liegt ein möglicher Erklärungsansatz in eben jener erhöhten Resorptionsquote, zu der der menschliche Körper nachweislich in der Lage ist. Neben der Resorption trägt zu dieser homöostatischen Regulation auch die endogene Zinkexkretion in das Darmlumen bei, die sich ebenfalls an die Versorgungslage des Individuums anpasst (Weigand, 1983). Angesichts der bereits dargelegten, eher schlechten nutritiven Zinkversorgung von Ausdauersportlern bei den nachweislich erhöhten Verlusten über Niere und Haut (s.o.) scheinen gastrointestinale Homöostasebestrebungen des Körpers der einzige Erklärungsansatz für die normalen Zinkserumspiegel der untersuchten Athleten zu sein.

4.4. Ursachen der renalen Zinkverluste

Wir vermuteten einen direkten Zusammenhang zwischen der APR, besonders der IL-6 Konzentration im Blut der Sportler, und der renalen Zinkausscheidung. Diese Abhängigkeit wurde in sportmedizinischen Arbeiten aufgrund von Überlegungen zu Zytokinauswirkungen auf die renale Filtration aus Chirurgie, Onkologie und Notfallmedizin vermutet (Boosalis et al., 1988; Melichar et al. 1995) und gab besonderen Anlass zu unseren Untersuchungen. In der Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigte sich allerdings kein Zusammenhang zwischen dem IL-6-Anstieg im Serum und der Zinkausscheidung im Urin. In der multiplen Regressionsanalyse erwies sich von den Messwerten der APR lediglich die Leukozytenzahl nach der Belastung als prädiktiver Wert für die Zinkausscheidung,

wenngleich sich eine negative Korrelation der Leukozytenzahl zu U2 mit der Zinkausscheidung im Urin fand, was die Abhängigkeit der APR von der renalen Zinkexkretion weiter in Frage stellt. Gaetke et al. fanden im Jahre 1997 nach einer durch Lipopolysaccharid-Injektion (LPS-Injektion) ausgelösten APR ebenfalls erniedrigte Zinkspiegel im Blut. Diese Reaktionen führten allerdings zu einer verminderten renalen Ausscheidung des Spurenelementes. Die Arbeitsgruppe erklärte dies mit dem verminderten Angebot an die Nieren durch die inflammatorisch gesenkten Zinkspiegel. Dieser Gedanke steht im Widerspruch zu Überlegungen der Sportmedizin, die die niedrigen Zinkspiegel im Blut mit der erhöhten Ausscheidung über die Nieren aufgrund der APR zu begründen versuchten (König et al., 1997). Auch wenn der Zusammenhang zwischen renaler Zinkausscheidung und Immunsystemaktivierung in anderen Disziplinen deutlich gezeigt wurde, etwa bei der Verbrennungskrankheit (Boosalis et al., 1988) oder Tumorpatienten (Melichar et al. 1995), so muss das Konzept der direkten Auswirkungen der Immunsystemaktivierung auf die Filtrationsprozesse der Niere beim Sportler angesichts unserer Untersuchungsergebnisse in Frage gestellt werden.

Ohne Zweifel finden allerdings bestimmte Regulationsprozesse des Zinkspiegels über die Niere statt. Die signifikant erhöhten Zinkwerte im Urin beweisen dies. Um diese Prozesse und eventuell auch die Nachbelastungshypozinkämie zu verstehen, gilt es im Folgenden mögliche Einflüsse der Zinkserumspiegel auf die Zinkfiltration der Nieren zu besprechen. Während die Beschreibung der APR der von uns untersuchten Athleten im Hinblick auf die Zinkausscheidung weniger Anhaltspunkte als erwartet bietet, zeichnet die aufgezeichnete Muskelstressreaktion ein anderes Bild. Korrelationen zwischen der Zinkausscheidung und der CK-MM-3-Aktivität zum Untersuchungszeitpunkt 3 ($r = 0,204$, $p = 0,032$), sowie der CK-Aktivität zu U3 ($r = 0,221$, $p = 0,32$) machen einen Zusammenhang zwischen Muskelstressreaktion und der Zinkausscheidung im Urin ebenso wahrscheinlich wie die Ergebnisse der Regressionsanalyse, die den Myoglobinanstieg zwischen U1 und U2 als prädiktiven Wert ausweist.

Die Abhängigkeit der Zinkausscheidung von den Reaktionen der Muskulatur auf die Belastung leistet der älteren These der erhöhten renalen Zinkfiltration Vorschub. Man geht hier von einer übermäßigen Zinkfreisetzung aus der geschädigten Muskulatur unter der Belastung aus, die die erhöhten Zinkurinwerte nach körperlicher Aktivität erklären könnte (zum Zinkgehalt der Skelettmuskulatur s. Tab. 4.2). Insofern könnten sich beim Sportler durchaus zwei Effekte überlagern. Einerseits zeichnet sich in der Nachbelastungsphase die APR-assoziierte Umverteilungsreaktion ab. So wird in der Leber verstärkt Zink gebunden und unter anderem durch Einstrom von Zink in die Erythrozyten der Zinkserumspiegel gesenkt, was sich mit den beschriebenen Untersuchungen von Gaetke et al. (1997) decken würde. Andererseits scheint jedoch der Gewebeschaden mit dem Anstieg der Zinkkonzentrationen während und unmittelbar nach Belastung eine vermehrte renale Filtration zu unterhalten. Bei den zuvor zitierten LPS-Injektionen von Gaetkes Arbeitsgruppe, die eine reine Entzündungsreaktion ohne größeren muskulären Gewebeschaden hervorriefen, fanden sich keine erhöhten renalen Zinkverluste. Beim Sportler hingegen ist neben der APR ein deutlicher Gewebeschaden durch die Marker der Muskelstressreaktion nachgewiesen. Da diese Muskelstressreaktion mit den Zinkverlusten viel eher korreliert als die Messwerte der APR, scheint der Gewebeschädigung mit einer Zinkfreisetzung aus der Skelettmuskulatur bei der Bewertung der renalen Zinkverluste über den Urin nach unseren Erkenntnissen eine entscheidende Bedeutung zuzukommen.

Abgesehen von den Entstehungsmechanismen größerer Zinkverluste beim Athleten muss man besonders die zweifelhafte Auswirkung dieser Verluste auf die Zinkhomöostase der Probanden als Ergebnis dieser Arbeit zur Kenntnis nehmen. Anstelle einer häufig vorgebrachten Aufforderung zur Substitution von Spurenelementen aufgrund von isolierten Betrachtungen der Verluste über Schweiß und Urin sollte sinnvollerweise die Gesamtsituation, die besonders von gastrointestinalen Regulationsmechanismen beeinflusst wird, beleuchtet werden. Wenn sogar unter den bei Sportlern üblichen Ernährungsgewohnheiten, die wie bereits ausgeführt eine optimale Zinkversorgung nicht begünstigen, kein

Zinkmangel nachweisbar ist, so sollte es ein leichtes sein, die Nährstoffzufuhr weiter zu optimieren, um auch in extremen Trainingsphasen und im langfristigen Trainingsprozess eine optimale Leistungsbereitschaft des Körpers unter dem Aspekt Zinkversorgung sicher zu stellen.

Die Zusammensetzung der Diät des Athleten im Hinblick auf die Makronährstoffe spielt in diesem Zusammenhang viel mehr als der Focus auf die Mikronährstoffe eine Schlüsselrolle. Die Stärke betonte Kost mit dem per se geringen Zinkgehalt und dem absorptionsmindernden hohen Phytatgehalt steht dabei besonders zur Diskussion. So unstrittbar wichtig eine kohlenhydratreiche und fettarme Diät in der unmittelbaren Wettkampfvorbereitung und im Rennen eines Athleten ist, umso mehr muss sie im täglichen Trainingsprozess unter dem Aspekt der Mikronährstoffversorgung hinterfragt werden. So sind es die fett- und besonders eiweißreicheren Nahrungsmittel, wie Fleisch, Eier oder Muscheln, die eine Zinkversorgung besonders fördern würden. Die Befürchtungen, durch eine solche Ernährung die Leistungsfähigkeit des Körpers zu beeinträchtigen, sind auch angesichts einer jüngst von Wallace und Brown (2002) veröffentlichten Untersuchung von zweifelhaftem Wert. So fanden sich bei Ausdauersportlern unter einer Diät mit 52 % Fett sowie 30 % Kohlenhydraten im Vergleich zu einer Nahrungszusammensetzung mit 70 % Kohlenhydraten und nur 16 % Fett keine negativen Effekte auf Körpergewicht, Körperzusammensetzung, Fettstoffwechselfparameter und die aerobe Kapazität.

Zieht man weiterhin die unüberschaubaren Mikronährstoffinterdependenzen ins Kalkül, die bei der Substitution einzelner Höchstdosen die Balance anderer Mikronährstoffe nachweislich stören können, so sollte anstelle einer einseitigen Kohlenhydrat betonten Kost des Athleten mit Nahrungsergänzungspräparaten im Gefolge der Weg frei sein für eine ausgewogene, spurenelementreiche Kost.

4.5. Ausblick

Unsere Untersuchungen konnten die ursächlichen Mechanismen der gesteigerten renalen Zinkexkretion nicht befriedigend erklären. Die APR, insbesondere das IL-6, dem in der Leber entsprechende regulative Aufgaben zugesprochen werden, zeigte keinen Einfluss auf die renale Zinkausscheidung. Ob die muskuläre Stressreaktion tatsächlich für die Zinkverluste über die Niere ursächlich sein kann, müsste in einer exakt hierauf zugeschnittenen Studie kontrolliert werden, weil über dieses Phänomen seit Jahrzehnten spekuliert wird und sich immer nur Anhaltspunkte, nicht jedoch klar abgegrenzte Beweise finden. Ein mögliches Studiendesign könnte neben einer unbelasteten Kontrollgruppe eine primär konzentrisch und eine andere primär exzentrisch belastete Gruppe von Sportlern untersuchen. Die beiden Belastungsformen würden bei ähnlicher systemischer Interleukinbelastung des Körpers mit stark unterschiedlichen muskulären Stressreaktionen einhergehen und würden so einen Vergleich der Zinkausscheidung im Hinblick auf die muskuläre Stressreaktion nach Belastung gestatten.

5. Zusammenfassung

Für die Aufrechterhaltung idealer Leistungsbedingungen ist die Zinkversorgung von Athleten von sportmedizinischer Relevanz. Nach körperlicher Belastung sind erhöhte renale Zinkverluste beschrieben. Einige Arbeitsgruppen sehen in diesen Verlusten die Ursache eines von Ihnen ermittelten Zinkmangels. Andere Arbeitsgruppen konnten trotz dieser erhöhten renalen Verluste keinen allgemeinen Zinkmangel bei Athleten finden. Die Bedeutung der renalen Verluste für die Zinkhomöostase der Sportler ist somit nicht eindeutig geklärt. Es ist ebenso fraglich, ob diese Verluste durch den Muskelstress, oder die systemische Akute Phase Reaktion des Trainierenden verursacht werden.

Das Institut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der Medizinischen Universitätsklinik der Albert Ludwigs-Universität Freiburg untersuchte 109 männliche Triathleten auf ihre Zinkserumspiegel, ihre Zinkausscheidung im Urin sowie auf die Muskelstress- und Akute Phase Reaktion im Blut. Dies erfolgte vor einem Sportwettkampf, sowie zwei bzw. 24 Stunden danach. Wir werteten die Daten im Hinblick auf die oben genannten Fragestellungen aus. Die Zinkausscheidung im Urin war gegenüber Nichtsportlern generell erhöht, mit Höchstwerten unmittelbar nach Belastungsende. Während sich die Zinkserumspiegel vor der Belastung im Normbereich befanden, sanken diese zwei Stunden nach der Wettkampfbelastung ab. Dieser Befund war binnen 24 Stunden vollständig reversibel.

Die Zinkserumspiegel der Athleten in Ruhe unterschieden sich nicht von sportlich inaktiven Untersuchungsgruppen. Die APR der Athleten stand in keinem Zusammenhang mit den Alterationen der renalen Zinkausscheidung, wohingegen sich die Marker der muskulären Stressreaktion (Myoglobin, Creatinkinase und Creatinkinase MM-3) in der Regressionsanalyse als relevante Einflussgrößen für die erhöhten renalen Verluste darstellten.

Es wird angenommen, dass Muskelzellschäden zu einer Freisetzung intrazellulären Zinks führen. Aufgrund der erhöhten renalen Filtration könnte dies zu einer erhöhten Zinkausscheidung im Urin führen. Frühere Untersucher schlossen aus dem niedrigen Zinkserumspiegel nach der Belastung auf eine Zinkmangelsituation der Sportler. Die von uns ermittelten Daten untermauern hingegen die Annahme, dass es sich hierbei um eine physiologische, temporäre Nachbelastungsreaktion handelt, die nicht mit einer Zinkunterversorgung einhergehen muss.

6. Literaturverzeichnis

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA: Strenous running: acute effects on chromium, copper, zinc, and selected clinical variables in urine and zinc of male runners. *Biol Trace Elem Res* 6, 327-336 (1984)

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Guttman HN: Strenous exercise may increase dietary needs for chromium and zinc. In Katch (Ed) *Sport, Health and nutrition: 1984 Olympic scientific congress Proceedings*, Vol. 2, Human kinetics Publishers, Champaign, 1986

Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Deuster PA: Acute exercise effects on urinary losses and serum concentrations of copper and zinc of moderately trained and untrained men consuming a controlled diet. *Analyst* 120, 867-870 (1995)

Andersson KE, Bratt L, Dencker H, Lanner E: Some aspects of the intestinal absorption of zinc in man. *Eur J Clin Pharmacol* 09, 423-428 (1976)

Baer MT, King JC: Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am J Clin Nutr* 39, 556-570 (1984)

Bauer S, Berg A, Keul J: Ernährungserhebung bei Ausdauersportlern. II. Vitamin-, Mineralstoff- und Spurenelementzufuhr. *Akt Ernähr –Med* 18, 279-285 (1993)

Berg A, Keul J: Spurenelementversorgung beim Sportler. In: Wolfram G, Kirchgepner M, eds. *Spurenelemente und Ernährung*. 175-185, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1990

Berger NA, Skinner AM: Characterization of lymphocyte transformation induced by zinc ions. *J Cell Biol* 61, 45-55 (1974)

Bertram H.P., et. al., : Klinik des Zinkmangel-Syndroms. In: (Hrsg.) Holtmeier HJ, Kruse-Jarres JD: Zink-Biochemie, Physiologie, Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels beim Menschen. 87-99, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1991

Boosalis MG, Solem LD, Mccall JT, Ahrenholz DH, McClain CJ: Serum zinc response in thermal injury. J Am Coll Nutr 7, 69-76 (1988)

Bordin D, Sartorelli L, Bonanni G, Mastrogiacomo I, Scalco E: High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc. Biol Trace Elem Res 36, 129-134 (1993)

Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Hill GM, August DA: Parenteral zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febrile response. J Nutr 127, 70-74 (1997)

Brun JF, Fons C, Fussellier M, Bardet L, Orsetti A: Urinary zinc and its relationships with microalbuminuria in type I diabetics. Biol Trace Elem Res 32, 317-323 (1992)

Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CN, Rognerud CL, Dennis K, Dunn JK: The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. J Am Coll Nutr 17, 124-127 (1998)

Campbell WW, Anderson RA: Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. Sports Med 4, 9-18 (1987)

Chen MD, Lin PY, Tsou CT, Wang JJ, Lin WH: Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Biol Trace Elem Res 50, 119-124 (1995)

Cousins RJ: Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 65, 238-309 (1985)

Croisier JL, Camus G, Venneman I, Deby-Dupont G, Juchmes-Ferir A, Lamy M, Crielaard JM, Deby C, Duchateau J: Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production. *Muscle Nerve* 22, 208-212 (1999)

Deuster PA, Day BA, Singh A, Douglass L, Moser-Veillon PB: Zinc status of highly trained women runners and untrained women. *Am J Clin Nutr* 49, 1295-1301 (1989)

Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Ausschuss Nahrungsbedarf der DGE Zufuhrempfehlungen und Nährstoffbedarf. Teil II: Vergleich der Vorschläge von SCF/EC mit den Empfehlungen der DGE. *Ernährungsumschau* 1995; 42: 4-10

Dressendorfer RA, Sockolov R: Hypozincemia in runners. *Phys Sportsmed* 8, 97-100 (1980)

Duchateau J, Delepesse G, Vrijens R, Collet H: Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. *Am J Med* 70, 1001-1004 (1981)

Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, Secher NH, Pedersen BK: Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285, E397-402 (2003)

Fogelholm M: Micronutrient status in females during a 24-week fitness-type exercise program. *Ann Nutr Metab* 36, 209-218 (1992)

Gaetke LM, McClain CJ, Talwalkar RT, Shedlofsky SI: Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. *Am J Physiol* 272, E952-956 (1997)

Gore M, Fiebig R, Hollander J, Leeuwenburgh C, Ohno H, Ji LL: Endurance training alters antioxidant enzyme gene expression in rat skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 76, 1139-1145 (1998)

Hackmann RM, Keen CL. Changes in serum zinc and copper levels after zinc supplementation in running and nonrunning men. In Katch (Ed.) *Sport, health, and nutrition: 1984 Olympic Scientific Congress proceedings*, Vol. 2, Human Kinetics Publishers, Champaign, 1986

Haralambie G: Serum zinc in athletes in training. *Int J Sports Med* 2, 135-138 (1981)

Hempe JM, Cousins RJ: Cysteine-rich intestinal protein and intestinal metallothionein: an inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J Nutr* 122, 89-95 (1992)

Hetland O, Brubak E, Refsum H, Stromme S: Serum and erythrocyte zinc concentrations after prolonged heavy exercise. In: Howald H, Poortmans J: *Metabolic adaption to prolonged physical exercise*. 367-370, 1975

Holtmeier HJ: Das Zinkmangelsyndrom beim Menschen. In: Holtmeier HJ, Kruse-Jarres J, eds. *Zink – Biochemie, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels des Menschen*. 101-121, Wiss. Verlagsges., Stuttgart, 1991

Jackson MJ: Physiology of zinc. General aspects. In: Mills CF: *Zinc in human biology*. 1-14, Springer Verlag London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, 1989

Jackson MJ, Jones DA, Edwards RH, Swainbank IG, Coleman ML: Zinc homeostasis in man: studies using a new stable isotope-dilution technique. *Br J Nutr* 51, 199-208 (1984)

Jacob RA, Sandstead HH, Munoz JM, Klevay LM, Milne DB: Whole body surface loss of trace metals in normal males. *Am J Clin Nutr* 34, 1379-1383 (1981)

Johnson PE, Hunt CD, Milne DB, Mullen LK: Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am J Clin Nutr* 57, 557-565 (1993)

Keilin D, Mann T: Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. *Biochem J* 34, 1163-1176 (1940)

Kikukawa A, Kobayashi A: Changes in urinary zinc and copper with strenuous physical exercise. *Aviat Space Environ Med* 73, 991-995 (2002)

King JC, Shames DM, Woodhouse LR: Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 130, 1360S-1366S (2000)

König D, Keul J, Northoff H, Berg A: Rationales für eine gezielte Nährstoffauswahl aus sportmedizinischer und sportorthopädischer Sicht. Beziehung zu Seite 55 Kapitel 6 - Literaturverzeichnis Belastungsreaktion und Regeneration. *Orthopädie*. 1997 26: 942-950 Springer Verlag 1997

König D, Berg A, Halle M, Grathwohl D, Keul J: Zinc concentrations in serum, red blood cells and urine following strenuous exercise in endurance trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 29, 295 (1997)

König D, Weinstock C, Keul J, Northoff H, Berg A: Zinc, iron, and magnesium status in athletes--influence on the regulation of exercise-induced stress and immune function. *Exerc Immunol Rev* 4, 2-21 (1998)

Krotkiewski M, Gudmundsson M, Backstrom P, Mandroukas K: Zinc and muscle strength and endurance. *Acta Physiol Scand* 116, 309-311 (1982)

Kruse-Jarres JD: Klinisch-praktische Aspekte der Zinkbestimmung in Humanproben. In: Holtmeier HJ, Kruse-Jarres J: Zink – Biochemie, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels des Menschen. 15-36, Wiss. Verlagsges., Stuttgart, 1991

Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C: Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 256, G87-91 (1989)

Ling PR, Schwartz JH, Jeevanandam M, Gauldie J, Bistrian BR: Metabolic changes in rats during a continuous infusion of recombinant interleukin-1. *Am J Physiol* 270, E305-312 (1996)

Lukaski HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB, Sandstead HH: Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture. *Am J Clin Nutr* 37, 407-415 (1983)

Lukaski HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB, Sandstead HH: Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low-zinc diet. *Am J Physiol* 247, E88-93 (1984)

Lukaski HC, Hoverson BS, Gallagher SK, Bolonchuk WW: Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *Am J Clin Nutr* 51, 1093-1099 (1990)

Lukaski HC: Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Am J Clin Nutr* 72, 585S-593S (2000)

Mcdonald R, Keen CL: Iron, zinc and magnesium nutrition and athletic performance. *Sports Med* 5, 171-184 (1988)

Melichar B, Malir F, Jandik P, Malirova E, Vavrova J, Mergancova J, Voboril Z: Increased urinary zinc excretion in cancer patients is linked to immune activation and renal tubular cell dysfunction. *Biometals* 8, 205-208 (1995)

Menard MP, Cousins RJ: Zinc transport by brush border membrane vesicles from rat intestine. *J Nutr* 113, 1434-1442 (1983)

Miller J, Mclachlan AD, Klug A: Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus* oocytes. *Embo J* 4, 1609-1614 (1985)

Moffatt RJ: Dietary status of elite female high school gymnasts: inadequacy of vitamin and mineral intake. *J Am Diet Assoc* 84, 1361-1363 (1984)

Moynahan EJ: Le zinc et le poil dans L'acrodermatitis entheropahica. *Bull Soc Franc Derm Syph* 80, 541-542 (1973)

Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, Pedersen BK: Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. *Am J Physiol* 271, R222-227 (1996)

NRC, National Research Council (1989) Recommended Dietary Allowances, National Academy Press, 10 th Ed, Wahington, D C

O'Dell BL: Cystine-rich intestinal proteins (CRIP). A new intestinal zinc transport protein. *Nutr Rev* 50, 232 – 233 (1993)

Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK: Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol* 83, 512-515 (2000)

Pedersen BK: Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action. *Int J Sports Med* 12 Suppl 1, S23-29 (1991)

Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Ostrowski K, Schjerling P: Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc Immunol Rev* 7, 18-31 (2001a)

Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P: Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 8, 137-141 (2001b)

Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P: Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 536, 329-337 (2001c)

Prasad AA, Miale A, Jr., Farid Z, Sandstead HH, Schuler AR, Darby WJ: Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia. *Arch Intern Med* 111, 407-428 (1963)

Prasad AS: Zinc: an overview. *Nutrition* 11, 93-99 (1995)

Prof. Mueller: Introduction to Biochemistry - DNA Binding Proteins.
<http://www.udel.edu/chem/mueller/pages/chem527/DNAbind.html>. 31.10.2004

Richardson JH, Drake PD: The effects of zinc on fatigue of striated muscle. *J Sports Med Phys Fitness* 19, 133-134 (1979)

Rimbach G, Markant A, Pallauf J, Kramer K: [Zinc--update of an essential trace element]. *Z Ernährungswiss* 35, 123-142 (1996)

Rink L, Gabriel P: Extracellular and immunological actions of zinc. *Biometals* 14, 367-383 (2001)

Ruz M, Cavan KR, Bettger WJ, Thompson L, Berry M, Gibson RS: Development of a dietary model for the study of mild zinc deficiency in humans and evaluation of some biochemical and functional indices of zinc status. *Am J Clin Nutr* 53, 1295-1303 (1991)

Sandstrom B, Almgren A, Kivisto B, Cederblad A: Zinc absorption in humans from meals based on rye, barley, oatmeal, triticale and whole wheat. *J Nutr* 117, 1898-1902 (1987)

Schardt F: [Effects of doses of cereal foods and zinc on different blood parameters in performing athletes]. *Z Ernährungswiss* 33, 207-216 (1994)

Schmidt K, Bayer W: *Die Bedeutung des Zinks in der Medizin*. 129, Verlag für Medizin, Heidelberg, 1983

Smith JC, Holbrook JT, Danford DE: Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *J Am Coll Nutr* 4, 627-638 (1985)

Starkie RL, Angus DJ, Rolland J, Hargreaves M, Febbraio MA: Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans. *J Physiol* 528, 647-655 (2000)

Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA: Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 280, C769-774 (2001)

Starkie RL, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio MA, Pedersen BK: Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *Faseb J* 17, 884-886 (2003)

Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B: Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 529 Pt 1, 237-242 (2000)

Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, Van Hall G, Saltin B, Pedersen BK: Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is

influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol* 537, 633-639 (2001)

Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK: IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285, E433-437 (2003)

Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, Yamada M, Kudoh S, Liu Q, Sugawara K, Yamaya K, Sato K: Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol* 87, 1360-1367 (1999)

Thomas DG, Dingman AD, Garvey JS: The function of metallothionein in cell metabolism. *Experientia Suppl* 52, 539-543 (1987)

Tipton K, Green NR, Haymes EM, Waller M: Zinc loss in sweat of athletes exercising in hot and neutral temperatures. *Int J Sport Nutr* 3, 261-271 (1993)

Todd WR, Elvehjem CA, Hart EB: Zinc in the nutrition of the rat. *Am J Physiol* 107, 146-150 (1934)

Underwood HC. Trace elements in human and animal nutrition, 4th ed., Academic press, New York, 1977

Vallee BL, Galdes A: The metallobiochemistry of zinc enzymes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 56, 283-430 (1984)

Vallee BL, Coleman JE, Auld DS: Zinc fingers, zinc clusters, and zinc twists in DNA-binding protein domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 999-1003 (1991)

Van Rij AM, Hall MT, Dohm GL, Bray J, Poiries WJ: Changes in zinc metabolism following exercise in human subjects. *Biol Trace Elem Res* 10, 99-106 (1986)

Versieck J, Cornelis R: Trace elements in human plasma and serum. CRC Press, Boca Raton: 1989

Wallace MB, Brown LC: unbekannt. Med Sci Sports Exerc 34 Suppl., 234 (2002)

Warren JS: Interleukins and tumor necrosis factor in inflammation. Crit Rev Clin Lab Sci 28, 37-59 (1990)

Weigand E: Nutritive Faktoren von Einfluß auf den Zinkstatus. In: (Hrsg) Schmidt K, Bayer W: Die Bedeutung des Zinks in der Medizin. 24-47, Verlag für Medizin, Heidelberg 1983

Weigand E, Kirchgessner M: Homeostatic adjustments in zinc digestion to widely varying dietary zinc intake. Nutr Metab 22, 101-112 (1978)

Wikipedia - The Free Encyclopedia: Zinc finger.
http://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_finger. 31.10.2004)

7. Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Aloys Berg und dem Institut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der Medizinischen Universitätsklinik der Albert Ludwigs-Universität Freiburg für die Bereitstellung des Themas und der Datenmaterialien. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Daniel König für die produktive Anleitung und kompetente Beratung in der Ausarbeitung dieser Dissertation. Prof. Dr. Wolfgang Jelkmann aus dem Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck danke ich für die gute Zusammenarbeit in dieser interdisziplinären Arbeit der Physiologie und Sportmedizin.

Meinen Eltern und meinem Kollegen möchte ich dafür danken, dass sie mir für die Dissertation jederzeit den Rücken freigehalten und mich in allen Belangen unterstützt haben.

Möglich gemacht wurde diese Studie jedoch erst durch die teilnehmenden Sportler. Auch ihnen gilt mein Dank, dass sie die Mühen und Strapazen auf sich genommen haben, um an dieser Studie teilzunehmen.

8. Lebenslauf

Name	Marquardt
Vorname	Matthias
Geburtsdatum	28.01.1977
Geburtsort	Soltau
Eltern	Rosel Marquardt, geb. Linden Krankengymnastin Hans-Jörg Marquardt Kaufmann
Familienstand	ledig, 2 Geschwister
Konfession	evangelisch-lutherisch
Schulbildung	1983-1987 Grundschule Dorfmark 1987-1989 OS Fallingbostel 1989-1996 Gymnasium Walsrode
Abschluss	Abitur, Note 2,3
Abgeleiteter Dienst	1996-1997 Zivildienst

Universitäre Ausbildung	<p><i>Lehramt BBS</i> WS 1997/98 – SS 1998 Universität Osnabrück Gesundheitswissenschaften/Englisch</p> <p><i>Studium der Humanmedizin</i></p> <p>WS 1998/99 – SS 2000 Georg-August-Universität Göttingen Physikum, Note 1,7</p> <p>WS 2000/01 – SS 2004 Medizinische Universität zu Lübeck 1. Staatsexamen, Note 3 2. Staatsexamen, Note 2,7</p>
Annahme des Arbeitsthemas	Herbst 2003
Abgabe der Arbeit	Herbst 2004
Berufliche Nebentätigkeiten	<ul style="list-style-type: none">- 1998 - 2000 Verkaufsschulungen für die adidas Salomon AG- seit 1999 Sportjournalist für die Magazine „RUNNING“ und „triathlon“- 04/2002 Veröffentlichung des Buches „Natürlich laufen“- Referent für Fortbildungen im Laufsport- Triathlontrainer (B-Lizenz der DTU)
Interessen, Hobbies	<ul style="list-style-type: none">- Ernährungs- und Präventionsmedizin- Leistungssport Triathlon- Traineramt im Leistungssport

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die in der Universität zu Lübeck zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Thema

Zinkhomöostase des Sportlers im Hinblick auf die Akute Phase Reaktion und renale Zinkverluste nach sportlicher Belastung

im Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Jelkmann selbstständig erstellt habe und keine anderen als die in der Dissertationsschrift angeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Lübeck, den 17. Dezember 2004

Matthias Marquardt