

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Auswirkungen von Ausdauersport auf die Ausschüttung von Cortisol und Cortison

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefan Schmid
aus
Schwabmünchen

2023

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Auswirkungen von Ausdauersport auf die Ausschüttung von Cortisol und Cortison

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefan Schmid
aus
Schwabmünchen

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Thomas Nickel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Vogeser
Prof. Dr. Nicole Reisch

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Sebastian Clauß

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2023

*meinen Eltern Irene Schmid und
Werner Schmid gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1	Stress	6
1.2	Stressoren und Stressbewältigung.....	7
1.3	Chronischer und akuter Stress.....	10
1.4	Sport und Gesundheit.....	10
1.5	Das Stresshormon Cortisol.....	14
1.6	Das Stresshormon Cortison.....	18
1.7	Cortisol/Cortison Ratio	19
1.8	Stress und Adipositas	19
1.9	Zielsetzung	21
2.	Material und Methoden.....	22
2.1	Software	22
2.2	Studien	22
2.2.1	München-Marathon 2007.....	22
2.2.1.1	Studiendesign	22
2.2.1.2	Ablauf der Studie	23
2.2.1.3	Blutanalyse.....	26
2.2.2	Der Transeuropalauf 2009 (Transeurope Footrace 2009)	27
2.2.2.1	Studiendesign	27
2.2.2.2	Ablauf der Studie	27
2.2.2.3	Blutanalyse.....	29
2.3	Statistische Auswertung.....	30
3.	Ergebnisse.....	31
3.1	Studienpopulationen.....	31
3.1.1	München-Marathon-Studie 2007	31
3.1.2	Transeurope Footrace 2009.....	33
3.2	Freies Cortisol und Gesamtcortisol während des München Marathons.....	34
3.2.1	Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol aller Studienteilnehmer ...	34
3.2.2	Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol nach Gruppen.....	36
3.2.2.1	Gesamtcortisol über den gesamten Zeitraum	36
3.2.2.2	Freies Cortisol über den gesamten Zeitraum.....	38
3.2.2.3	Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol von V1 auf V2	39
3.2.2.4	Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol von V2 auf V3	40
3.2.2.5	Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol von V3 auf V4	41
3.2.2.6	Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol von V2 auf V4	42

3.2.3	Untersuchung der Korrelation von freiem Cortisol und Gesamtcortisol.....	43
3.2.4	Die Korrelation von Laufzeiten und Cortisol.....	44
3.2.5	Die Korrelation von Gesamtcortisol und dem Alter der Leistungssportler.....	44
3.3	Cortison und Cortisol/Cortison Ratio während des München Marathons	45
3.3.1	Der Verlauf von Cortison aller Studienteilnehmer.....	45
3.3.2	Der Verlauf der Cortison/Cortisol Ratio aller Studienteilnehmer.....	45
3.3.3	Der Verlauf des Cortisons nach Gruppen	46
3.3.4	Der Verlauf der Cortison/Cortisol Ratio nach Gruppen.....	47
3.3.5	Die Korrelation von Laufzeiten und Cortison bzw. der Cortison/Cortisol Ratio	48
	Die Korrelation von Cortison bzw. der Cortison/Cortisol Ratio und dem Alter der Leistungssportler	48
3.4	Auswertung Transeurope Footrace	49
3.4.1	Zusammenhang des Gesamtcortisols und dem Alter der Probanden	49
3.4.2	Der Verlauf des Gesamtcortisols.....	49
3.4.3	Vergleich von Gesamtcortisol TEFR mit Gesamtcortisol München Marathon ..	51
3.4.4	Vergleich von Gesamtcortisol mit der durchschnittlichen Geschwindigkeit	52
4.	Diskussion	53
4.1	Unterschiede der Ausschüttung von Cortison, freiem Cortisol und Gesamtcortisol... ..	53
4.2	Auswirkungen von Ernährungszustand, Trainingszustand, Alter und Laufgeschwindigkeit auf die Ausschüttung von Cortisol	54
4.3	Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Ausschüttung Cortisol	56
4.4	Grenzen der Studien	60
5.	Zusammenfassung	62
Anhang A.....		64
A.1	Abkürzungsverzeichnis.....	64
A.2	Abbildungsverzeichnis.....	65
A.3	Tabellenverzeichnis	67
A.4	Literaturverzeichnis	68
Anhang B		77
B.1	Danksagung.....	77
B.2	Curriculum Vitae.....	78
B.3	Eidesstattliche Erklärung	79

1. Einleitung

1.1 Stress

Der Begriff *Stress* (lat. *Stringere* = anspannen) bezeichnet ursprünglich die mechanische Spannung, die bei der Kraftausübung auf Materialien in diesen auftritt (Cauchy, 1821). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde begonnen diesen Begriff von Belastungen und die Reaktion darauf auch auf biologische Systeme anzuwenden. Während man zur Zeit des Ersten Weltkriegs noch davon ausging, dass emotionale Zusammenbrüche von Soldaten auf strukturelle (neuronale) Schäden und nicht auf psychische Belastungen zurückzuführen seien, begann man während des Zweiten Weltkrieges die Auswirkungen von Stress in Form von „Kriegsstress“ auf den menschlichen Körper zu erforschen. Bei der Ausweitung dieser Forschung stellte man fest, dass neben Kriegserlebnissen auch gewöhnliche Alltagssituationen wie Probleme mit dem Partner, in der Schule oder dem Beruf Stress auslösen können (Lazarus, 1993). Stress ist eine physiologische Reaktion des Körpers. Er dient dazu unseren Körper in extremen Situationen durch Steigerung der Aufmerksamkeit und Bereitstellung von Energie auf Kampf oder Flucht („fight-or-flight“) vorzubereiten. Er kann jedoch, wie die Spannung, die auf Gegenstände wirkt, auch an Lebewesen zu Schäden führen. Im Gegensatz zu nicht lebenden Materialien können sich Lebewesen in manchen Fällen jedoch anpassen, um Schäden zu verhindern oder zu reparieren (Kranner et al., 2010). Es gilt hier „guten“ (Eustress) von „schlechtem“ (Distress) Stress zu unterscheiden. Eustress ist jener bewältigbare Stress, bei dem die körpereigenen Reperaturmechanismen bestens funktionieren. Er schadet uns nicht, sondern macht uns leistungsfähiger und stärker. Distress hingegen überfordert uns und bewirkt das Gegenteil. (Aschbacher et al., 2013). Abhängig vom Zusammenspiel von Stress und verschiedenen protektiven Faktoren können ähnliche Ereignisse bei verschiedenen Personen jedoch vollkommen unterschiedliche Stressreaktionen hervorrufen (Wirtz and von Kanel, 2017).

1.2 Stressoren und Stressbewältigung

Stressoren, also Auslöser von Stress, sind im täglichen Leben allgegenwärtig. Der häufigste Stressauslöser ist die Arbeit. Wobei hier vor allem Überarbeitung, Termindruck und mangelnde Anerkennung Stress auslösen. Laut dem DGB (Deutscher Gewerkschaftsbund) Index „Gute Arbeit“ haben 60 Prozent der Beschäftigten das Gefühl, trotz gleicher Arbeitszeit immer mehr Arbeit ableisten zu müssen (Absenger et al., 2014). Ein weiterer bedeutender Risikofaktor für Stress in der Arbeit ist die Schichtarbeit. Stressauslösende Faktoren sind hierbei nicht nur die meist langen Arbeitszeiten, sondern auch schlechte Erholung durch häufigen Wechsel des Schlafrythmus. Dieser Wechsel stört den circadianen Rhythmus unseres Körpers. Dies geht mit einem erhöhten Risiko von koronaren Herzkrankheiten einher (Hermansson et al., 2015). Nach einer Studie von Brown et al., welche zwischen 1988 und 2004 an ca. 80 000 Krankenschwestern durchgeführt wurde, können pro fünf Jahre Schichtarbeit das Risiko koronarer Herzkrankheiten um 4% erhöht werden (Brown et al., 2009). Zudem gibt es Hinweise, dass Schichtarbeiter ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen (Schernhammer et al., 2001, Schernhammer et al., 2006, Viswanathan et al., 2007). Aber auch in der Freizeit kann durch zu viele Termine und Verpflichtungen zusätzlicher Stress entstehen. Zuhause sind vor allem die Kindererziehung, Ehestreitigkeiten und die Pflege von Angehörigen Faktoren, die Stress erzeugen (Techniker Krankenkasse, 2016).

Die falsche Einstellung, insbesondere zu hohe Erwartungen an sich selbst oder mangelnde Bereitschaft sich Hilfe zu suchen, können bestehenden Stress zusätzlich erhöhen. (Techniker Krankenkasse, 2016, Weston et al., 2017). Die negativen Auswirkungen von Stress auf unseren Körper sind vielschichtig und betreffen sowohl körperliche als auch psychische Krankheiten.

Bei etwa 8,1 % (Frauen 10,2 %; Männer 6,1 %) der Erwachsenen in Deutschland lässt sich eine depressive Symptomatik diagnostizieren (Busch et al., 2013). Laut einer Hochrechnung des European Study of the Epidemiology of Mental Disorders -Projekt wurden so im Jahr 2002 Behandlungskosten in Höhe von 1,6 Mrd. € verursacht. Andere mit Depressionen in Verbindung stehende Kosten wie Arbeitsausfälle und durch Depressionen begünstigte Krankheiten sind bei diesem Wert noch nicht berücksichtigt (Friemel et al., 2005). Laut einer Studie von Mayer et al, welche an

angehenden Ärzten während ihres praktischen Jahres (Medical Internship) durchgeführt wurde, kann Stress dazu beitragen, depressive Symptome zu verursachen. Die Probanden wurden hier direkt nach dem Studium, neben einem neuen Umfeld, mit Arbeitszeiten von über 60 Stunden/Woche konfrontiert. Als Reaktion darauf verdoppelte sich bereits nach drei Monaten die Zahl der Probanden, die depressive Symptome zeigten (Mayer et al., 2018, Abell et al., 2016). Depressionen sind zwar immer multifaktoriell, insbesondere bei bereits prädisponierten Patienten kann ein einzelnes stressreiches Erlebnis jedoch der entscheidende Faktor sein, welcher zum Ausbruch einer Depression führt (Kendler et al., 1999).

Neben den direkt mit Stress assoziierten Beschwerden, wie Rückenschmerzen, Schlafstörungen oder Erschöpfung, gibt es Hinweise auf die negativen Auswirkungen von Stress auf den Verlauf vieler Krankheiten wie z.B. Diabetes, Krebserkrankungen oder kardiovaskulärer Erkrankungen (Zamani-Alavijeh et al., 2018, Mitra et al., 2018, Fineschi et al., 2010).

Ein richtiger Umgang mit Stress wird umso wichtiger, wenn man sich vor Augen führt, dass Stress sich nicht nur negativ auf die Qualität des Lebens auswirkt. Auch die Quantität der Lebensjahre nimmt durch Stress ohne entsprechende Bewältigung signifikant ab (Russ et al., 2012). Männer, welche mehr als 55 Stunden pro Woche monotone Arbeiten ausführen, haben ein verkürztes Leben im Vergleich zu Personen mit weniger Arbeitszeit und ähnlicher Arbeit (O'reilly and Rosato, 2013). Dies spiegelt auch die Ergebnisse einer kanadischen Studie wieder, welche Stress als einen der fünf großen lebensverkürzenden Faktoren ansieht. Zudem gilt hier zu beachten, dass die vier anderen Risikofaktoren (Rauchen, übermäßiger Alkoholgenuss, zu wenig körperliche Aktivität und ungesunde Ernährung) ebenfalls durch Stress negativ beeinflusst werden (Abb. 1) (Manuel et al., 2009).

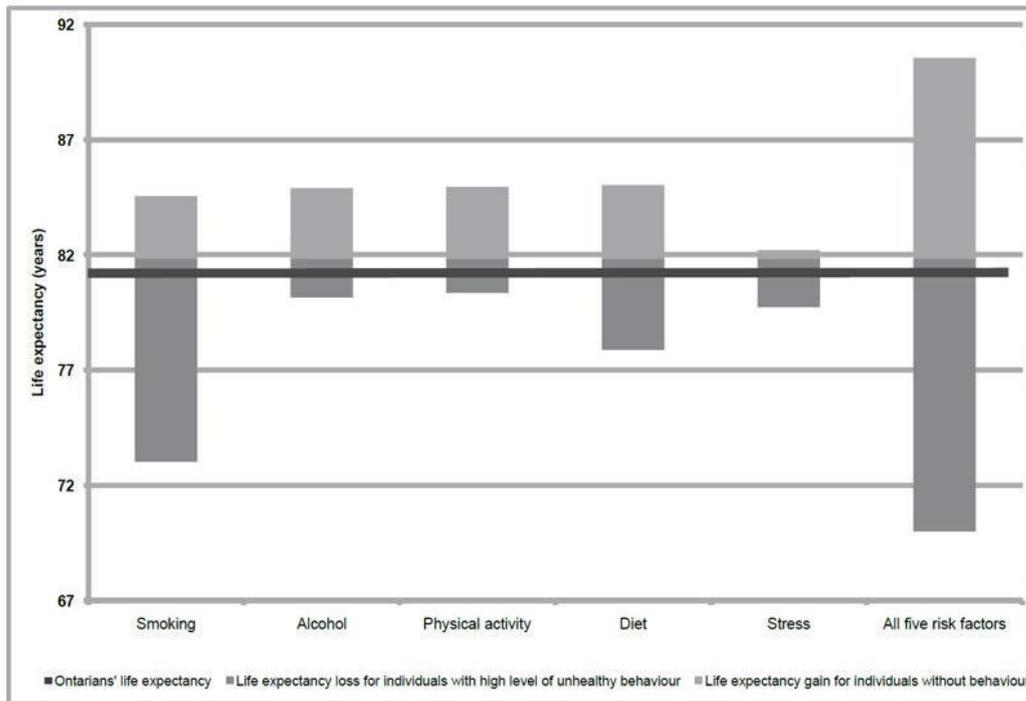


Abbildung 1: Darstellung der Verkürzung der Lebenserwartung verschiedener lebensverkürzender Faktoren: Neben Rauchen, zu viel Alkohol, zu wenig Bewegung und einer ungesunden Ernährung war Stress einer der fünf großen lebensverkürzenden Faktoren. Die hellgrauen Balken repräsentieren den Zuwachs an Lebensjahren durch besonders gesunde Lebensweise, den jeweiligen Risikofaktor betreffend. Die dunkelgrauen Balken hingegen stehen für den Verlust an Lebenszeit durch hohe Exposition des Risikofaktors (Manuel, 2013, Manuel et al., 2009).

Soziale Unterstützung in Form von positiven Interaktionen mit Freunden und Familie hilft dabei Stress zu reduzieren. Dies kann durch direkte Hilfe erfolgen (z.B. Austausch von Lernmaterialien, Hilfe bei schwierigen Projekten...) oder auch durch emotionalen Beistand. Stress kann durch gute Organisation des Tagesablaufs und das Setzen von realistischen Zielen reduziert werden. Gelingt es nicht, Stress sich zu reduzieren, so ist es gerade in stressreichen Phasen wichtig, Zeit für die Ausübung von Hobbys oder das Verfolgen der eigenen Interessen zu finden und auch einen gesunden Lebensstil beizubehalten, welcher z.B. gesunde Ernährung, ausreichend Schlaf und ausreichend körperliche Aktivität beinhaltet. Durch diese Maßnahmen kann der Körper besser mit Stress umgehen und die schädliche Wirkung des Stressses kann reduziert werden (Weston et al., 2017).

1.3 Chronischer und akuter Stress

Die Einteilung in chronischen und akuten Stress erfolgt in unterschiedlichen Studien auf unterschiedliche Weise. Je nach Quelle wird chronischer Stress als solcher bezeichnet, wenn eine Person mehreren Stressoren oder einem Stressor mit dauerhafter Wirkung über eine Dauer von mindestens vier Wochen (Brown and Harris, 1978) bzw. mindestens sechs Monaten (Dougherty et al., 2004), bzw. mindestens ein Jahr (McGonagle and Kessler, 1990), ausgesetzt ist. In Deutschland klagten zwischen 2008 und 2011 13,9 % der Frauen und 8,2 % der Männer zwischen 18 und 64 Jahren über chronischen Stress (Hapke et al., 2013).

Ist eine Person hingegen nur über einen kurzen und zeitlich begrenzten Zeitraum Stress ausgesetzt, dann spricht man von akutem Stress.

1.4 Sport und Gesundheit

Die WHO empfiehlt regelmäßiges körperliches Training zur Verbesserung der Fitness und Gesundheit (World Health Organization, 1986). Ein gezieltes, auf den eigenen Körper abgestimmtes Training erzielt hierbei die besten Ergebnisse. Ein positiver Effekt lässt sich jedoch bei jeder Ausübung von leichtem Ausdauersport beobachten (Nieman, 2003). Möglich ist dies vermutlich durch die konstante Stimulation des Immunsystems bei leichter bis mäßiger Belastung (Sprenger et al., 1992). Optimal sind hierbei wöchentlich entweder 150 min moderate Belastung (z.B. Spazieren gehen) oder 75 Minuten intensives Training (z.B. Joggen), verteilt auf drei bis fünf Tage. Ein solches Training wirkt sich positiv und protektiv auf Krankheiten wie Koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Krebs (Dickdarm, Mamma, Niere, Prostata...), COPD, Osteoporose (vor allen bei Frauen), Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Demenz und neurologische Erkrankungen (M. Parkinson) aus (Löllgen, 2015, Leyk et al., 2014). Viele dieser Krankheiten (Diabetes mellitus Typ2, Metabolisches Syndrom, COPD, Arthritis und Osteoporose) werden auf schwache chronische Entzündungen zurückgeführt. Ein aktiver, sportlicher Lebensstil hilft bei der Reduktion dieser chronischen Entzündung im Körper (Bruunsgaard, 2005, Shanely et al., 2013). Zusätzlich werden das Immunsystem und das allgemeine Wohlbefinden

gestärkt, was den Verlauf von psychischen Krankheiten wie Depression positiv beeinflusst.

Der Begriff *Burnout* ist im allgemeinen Sprachgebrauch seit vielen Jahren üblich. Im Jahr 2018 wurde er nun erstmals auch von der World Health Organization (WHO) in der ICD-11 als das Burnout-Syndrom erwähnt. Das Burnout-Syndrom wird durch nicht bewältigbaren, chronischen Stress definiert. (World Health Organization, 2018). In einer von Stier-Jarmer et al. durchgeführten Studie wurde der Effekt eines dreiwöchigen, stressreduzierenden Trainings, welches neben leichtem körperlichem Training auch Atemtherapie, Moorbäder und Entspannungsübungen beinhaltete, untersucht. Die Probanden wurden mit Hilfe von Fragebögen (EQ-5D, ISR, WHO 5, MBI-GS-D, PSQ) sowie anderer mit Burnout in Verbindung stehender Parameter (Krankheitstage, Tage mit Rückenschmerzen) untersucht. Hier konnte nicht nur direkt nach der Intervention ein positiver Effekt auf mit Burnout in Verbindung stehende Symptome festgestellt werden. Auch sechs Monate nach der Intervention zeigte die Versuchsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant bessere Werte (StierJarmer et al., 2016).

Sport zur Vorbeugung von Krankheiten funktioniert jedoch nur in einem moderaten Maße (Schulz et al., 2012). Dies zeigt sich z.B in der Beziehung der Häufigkeit von Infektionen zu körperlicher Aktivität. So nimmt die Wahrscheinlichkeit zu erkranken nur bis zu einem bestimmten Maß an Aktivität ab. Über diesen Punkt hinaus wirkt Sport erst weniger protektiv und bei extremen Belastungen sogar krankheitsfördernd (Abb. 2) (Gabriel, 2006, Nieman, 1994).

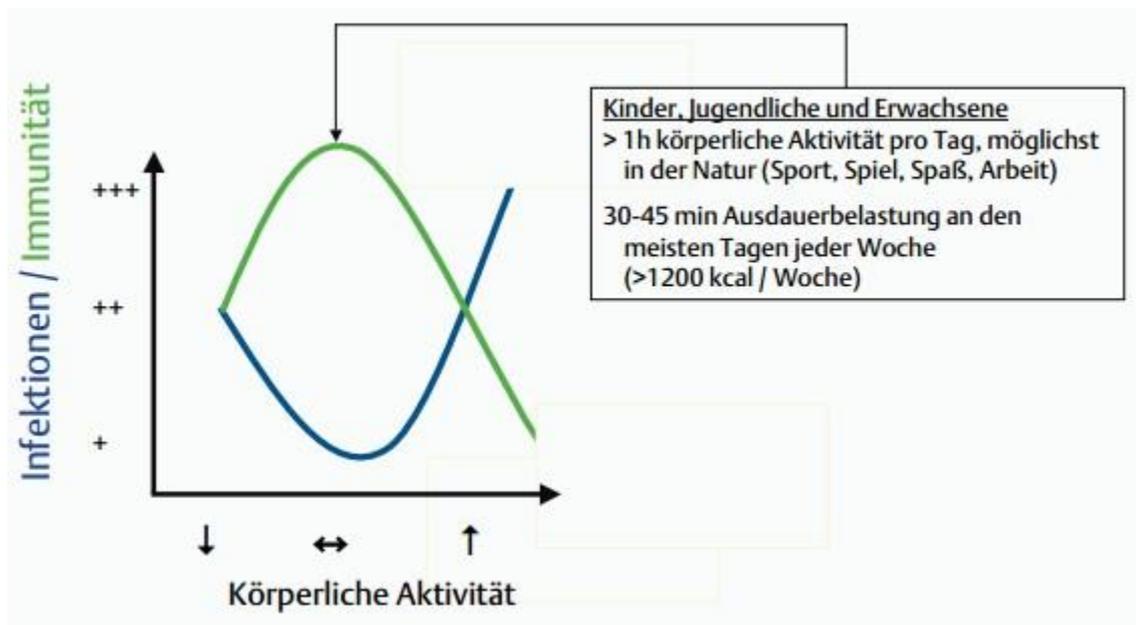


Abbildung 2: Graphische Darstellung der Beziehung von körperlicher Aktivität (X-Achse) und dem Infektionsrisiko/Immunität (Y-Achse): ++ Steht für eine durchschnittliche Infektionsgefahr/Immunität. . Bei Zunahme der Aktivität sinkt die Anzahl der Infektionen, bzw. nimmt die Immunität zu. Bei zu intensiver körperlicher Belastung steigt die Infektionsgefahr jedoch. Bei extremer Belastung ist die Infektionsgefahr sogar höher als bei zu geringer körperlicher Aktivität (Gabriel, 2006).

Große Belastungen wirken also infektionsfördernd, während regelmäßige, leichte Belastung vor Infekten schützen kann (Suchánek et al., 2010). Insbesondere kurz nach Sportereignissen weist der Körper eine besonders hohe Infektanfälligkeit auf. Dieser Effekt wird auch als „OpenWindow-Effekt“ bezeichnet. Durch die hohe Belastung auf den Körper scheinen einige Komponenten des Immunsystems eine verminderte Aktivität aufzuweisen und so eine kurze Phase der Immunsuppression zu induzieren. Dieser Zeitraum der dauert zwischen drei und 72 Stunden an und ist der Grund für die größere Infektanfälligkeit. Hierbei ist der Körper besonders anfällig für virale Pathogene, welche dann subklinische und klinische Infektionen auslösen können. (Nieman, 1994, Pedersen and Ullum, 1994, Nieman, 1995, Nieman, 2000).

Das Übertrainingssyndrom (OTS, Overtraining-Syndrome) ist ein weiteres Beispiel für eine Reaktion des Körpers auf Überlastung. Ausgelöst wird es durch zu häufiges oder zu intensives Training ohne ausreichende Regenerationszeit. Der genaue Auslöser für das Übertrainingssyndrom ist bislang nicht vollkommen geklärt, (Costill et al., 1988). Änderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse könnten hier jedoch eine entscheidende Rolle spielen (Kindermann and Urhausen, 2002). Ist

der Körper einmal stark überlastet, bedarf es einer bis zu zweimonatigen Pause, um die Leistungsfähigkeit des Körpers wiederherzustellen. Eine erneute Belastung in der Regenerationsphase kann dann, neben verminderter Leistungsfähigkeit, zu Symptomen wie Müdigkeit, Depression und Bradykardie sowie Reizbarkeit, Schlaflosigkeit oder Tachykardie führen (Kreher and Schwartz, 2012).

Sowohl die gesundheitsfördernde, als auch gegenteilige Wirkung von Sport lässt sich jedoch nicht nur bei Infekten und Übertraining beobachten. Ebenso wirkt Sport als Mittel zur Stressbewältigung nur im moderaten Maße. Die in den letzten Jahren an Popularität gewinnenden Extremsportarten hingegen können sogar Auslöser für physischen und psychischen Stress sein. Diese sind Sportarten, bei denen Sportler an ihre physischen und psychischen Belastungsgrenzen und darüber hinausgehen. Dies kann entweder durch besonders gefährliche Sportarten geschehen (z.B. Base-Jumping) oder aber durch extreme körperliche Belastung. Ein Ultramarathon stellt beispielsweise eine dieser Extrembelastungen für den Körper dar. Unter einem Marathon versteht man einen Langstreckenlauf über die festgelegte Länge von 42,195 Kilometern. Läufe, welche über diese Länge hinausgehen werden als Ultramarathon bezeichnet, wobei hierbei auch Marathons mit festgelegter Zeit (z.B. 6 Std., 12 Std. oder 24 Std.) und variabler Streckenlänge üblich sind. Die Strecken dieser Laufveranstaltungen werden am Stück und ohne Pausen, in denen die Zeit angehalten wird, zurückgelegt. Bei Etappenläufen hingegen wird die Strecke in Teilabschnitten zurückgelegt, die Zeiten einzeln erfasst und am Schluss zu einer Gesamtzeit addiert. Erfüllt einer dieser Teilabschnitte die Kriterien eines Ultramarathons, bezeichnet man diese meist mehrere Tage dauernde Laufveranstaltung als Etappen-Ultramarathon (Knechtle, 2012). Die Teilnahme an solchen extremen Laufveranstaltungen belastet den Körper bereits in so hohem Maße, dass vorübergehend das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie plötzlichen Herztod oder akuten Myokardinfarkt erhöht ist und mit Stress assoziierten Blutwerte wie Chromogranin A und Cortisol ansteigen (Albert et al., 2000, Mittleman et al., 1993, Nickel et al., 2012, Willich et al., 1993). Diese Erhöhung der Stressparameter ist nicht nur bei intensiver Belastung, sondern auch bei lange andauernden Belastungen mit niedriger Intensität zu beobachten (Jörres et al., 2021). Hierbei spielt neben der Dauer und Intensität der Belastung, auch das individuelle Trainingsniveau eine entscheidende Rolle. Belastungen, welche für untrainierte Sportler bereits mit einer Erhöhung der

Stressparameter einhergehen, können für trainierte Athleten ohne Folgen bleiben oder nur einen leichten Anstieg der Werte bewirken (Niemelä et al., 2016).

1.5 Das Stresshormon Cortisol

Die erste Reaktion des Körpers auf Stress ist die Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, welche innerhalb von Sekunden erfolgt. Zeitlich etwas verzögert folgt dann die Erhöhung der Cortisol-Konzentration im Blut (Sapolsky et al., 2000).

Den Ausgangspunkt für die Herstellung des Cortisols bildet die Synthese von Pregnenolon aus Cholesterin in den Mitochondrien der Nebennierenrinde. Dieses ist die gemeinsame Vorstufe von Steroidhormonen, Mineralocorticoiden, Androgenen und Estrogenen. Pregnenolon wird außerhalb des Mitochondriums weiter zu Progesteron modifiziert. Dieser Schritt wird durch die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und eine Isomerase katalysiert. Progesteron wird im Endoplasmatischen Retikulum durch das Enzym 17-Steroidhydroxylase in 17 α -Hydroxyprogesteron umgewandelt, welches durch die 21-Hydroxylase dann zu 11Desoxycortisol umgewandelt wird. Der letzte Schritt der Cortisol synthese wird durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase katalysiert und findet wieder im Mitochondrium statt (Heikkilä, 2002) (Abb, 3).

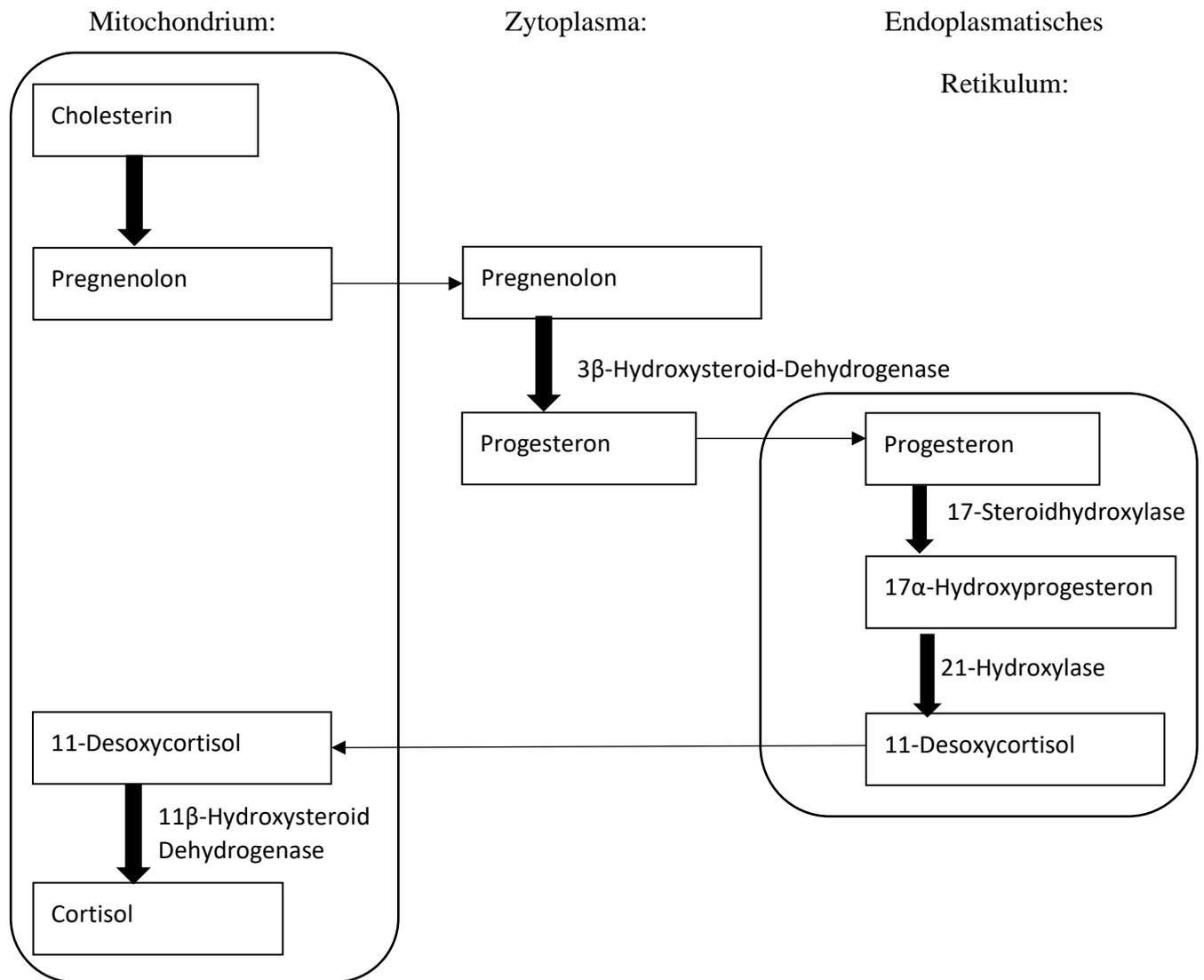


Abbildung 3: Darstellung der Cortisolsynthese innerhalb einer Zelle der Nebennierenrinde

Die wichtigste Funktion von Cortisol im Körper unter Stressbedingungen ist die schnelle und langanhaltende Bereitstellung von Glucose sowie das Supprimieren von Inflammations- und Immunreaktionen. Außerdem wird im Zuge der klassischen „Fight and Flight“ Stressreaktion die Verdauung und der Reproduktionstrieb vermindert. Die schnelle Bereitstellung von Energie gelingt durch gesteigerte Synthese von Enzymen der Glyconeogenese und Glycogenolyse in der Leber. Zusätzlich wird die Glucoseaufnahme in zahlreiche Gewebe verhindert (Black et al., 1982). Diese beiden Faktoren führen zu einem Anstieg der Blutzuckerkonzentration. Außerdem wird durch gesteigerten Protein-Katabolismus (Abbau von Aminosäuren) und gesteigerte Lipolyse (Abbau von Fett) zusätzliche Energie aus den körpereigenen Speichern

freigesetzt (Stimson et al., 2017, Smith et al., 1990). Um die bereitgestellte Energie möglichst effektiv in die Muskeln und das Gehirn zu bringen, erhöht Cortisol die Kontraktionskraft des Herzens. Außerdem erfolgt eine Umverteilung des nährstoff- und sauerstoffreichen Bluts weg von der Haut und dem Interstitium, hin zu Muskeln und Hirn. Vermittelt wird dies über eine Erhöhung der Katecholaminrezeptordichte an den entsprechenden Geweben (Walker et al., 1998). Die Mineralcorticoid-ähnliche Struktur des Cortisols, sowie die Erhöhung der Angiotensinogen-Synthese in der Leber führen zudem zu einem Anstieg des Blutdrucks (Vogeser, 2003).

Geringe Dosen Cortisol verstärken die körpereigenen Abwehrmechanismen. Dies wurde bereits in den 1980er Jahren bei der Verwendung von Etomidat zur Langzeitsedierung in der Intensivmedizin deutlich. Etomidat vermindert die Cortisol-Synthese, indem es die adrenale 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase inhibiert. Wird Etomidat über einen längeren Zeitraum verabreicht, sinkt somit der Cortisolspiegel im Blut, was mit einem erheblichen Anstieg von nosokomialen Infekten einherging (Ledingham and Watt, 1983).

Ein erhöhter Cortisolspiegel hingegen wirkt der Immun- und Entzündungsreaktion des Körpers entgegen. Dieser Mechanismus schützt die körpereigenen Zellen vor überschießenden Reaktionen (Munck et al., 1984). Diese immunsuppressive Wirkung von Cortisol findet z.B. nach Transplantationen häufig Anwendung, um die transplantierten Organe vor der Immunreaktion des Körpers zu schützen (Jimenez-Castro et al., 2017, McEwen et al., 1997).

Cortisol hemmt die Synthese und Freisetzung von Mediatoren und Enzymen wie Histamin, Bradykinin, Eicosanoide, Stickstoffmonoxid, Kollagenase, Elastase oder Plasminogenaktivator. Außerdem kann Cortisol die Präsentation von Antigenen hemmen und die Aktivierung und Proliferation von T- und B-Zellen verringern (Brinkmann and Kristofic, 1995). Es erhöht die Aktivität des Zytokins TGF- β (transforming growth factor- β), welches wiederum die Aktivierung von T-Zellen und Makrophagen verhindert (Oursler et al., 1993).

Die antiinflammatorische Wirkung des Cortisols entsteht durch die Steigerung der Expression von Proteinen wie Lipocortin 1 (Mulla et al., 2005). Dessen entzündungshemmende Wirkung wurde im Tierversuch nachgewiesen und beruht vermutlich auf einer verminderten Freisetzung von Aracnoidonsäure und der

Phospholipase A2 und der daraus resultierenden verringerten Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen (Buckingham and Flower, 1997, Vogeser, 2003).

Die Steuerung der Cortisolausschüttung findet im Hypothalamus statt. Angeregt von neuronalen und humoralen Reizen wird hier unter anderem CRF (corticotropin releasing factor) ausgeschüttet, welches die Hypophyse zur Ausschüttung von ACTH (adrenocorticotrophes Hormon) anregt. Dieses wiederum vermittelt in der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde die Synthese und Ausschüttung von Cortisol (Buckingham and Flower, 1997).

Cortisol kommt im Serum sowohl frei als auch proteingebunden vor. Das proteingebundene Cortisol ist nicht biologisch wirksam, besitzt jedoch eine wesentlich bessere Löslichkeit im Blut und hat unter physiologischen Umständen einen Anteil von 90% am gesamten Cortisol. Es kann in Stresssituationen schnell in freies Cortisol umgewandelt werden, welches wiederum die aktive Form des Cortisols darstellt (Hochheuser et al., 1969). Das freie Cortisol gelangt durch Diffusion in das Zytoplasma der Zielzellen und bindet hier an den hochspezifischen Glucocorticoid-Rezeptor, welcher hier gebunden an ein Hitzeschockprotein 90 (Hsp 90) vorliegt. Durch dieses Andocken spaltet sich der Hsp 90-Teil des Rezeptors ab, wodurch er in den Zellkern einwandern kann. Hier dimerisiert der Rezeptor und bindet an spezifische DNA Sequenzen (glucocorticoid response elements, GRE). Diese Sequenzen befinden sich im Promotorbereich und stimulieren die Transkription von mRNA, was eine gesteigerte Synthese von z.B. Enzymen der Gluconeogenese oder antiinflammatorischen Proteinen bewirkt. Ein weiterer Ansatzpunkt der entzündungshemmenden Wirkung des Cortisols ist die Verringerung von proinflammatorischen Faktoren (z.B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle, proinflammatorische Enzymen) durch Inhibierung der jeweiligen Transkriptionsfaktoren an den dimerisierten Glucocorticoid-Rezeptoren (Barnes, 1998, Vogeser, 2003).

Die Sekretion von Cortisol folgt einer circadianen Rhythmik. In den frühen Morgenstunden sind die Serum-Cortisol-Spiegel am höchsten, abends kurz vor dem Schlafen am niedrigsten (Lommer et al., 1976). Die normale tägliche Sekretionsrate von Cortisol liegt bei ca. $6.8 \pm 1.9 \text{ mg/m}^2$ (Linder et al., 1990), kann unter Stress jedoch auf das 20-Fache ansteigen (Kraan et al., 1998, Vogeser et al., 1999). Eine übermäßige Ausschüttung von Cortisol wird durch negative Feedbackhemmung kontrolliert, indem Cortisol die Ausschüttung von CRH und ACTH inhibiert (Abb. 4).

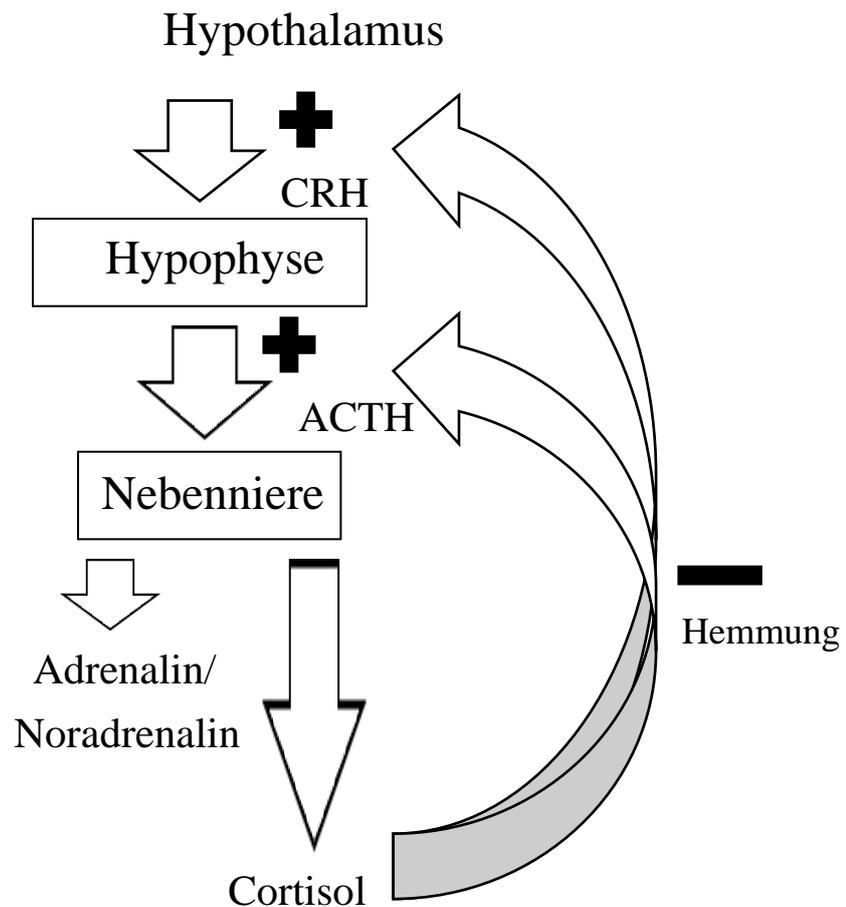


Abbildung 4: Darstellung der negativen Rückkopplung der Cortisolsynthese: Ein erhöhter Cortisolspiegel hemmt die Ausschüttung von CRH im Hypothalamus und von ACTH in der Hypophyse. Durch diese Rückkopplung wird unter normalen Umständen ein zu hoher Cortisolspiegel verhindert (Guerrero, 2017).

1.6 Das Stresshormon Cortison

Cortison zählt wie Cortisol zu den Glucocorticoiden, es besitzt im Gegensatz zu diesem jedoch keinerlei Wirkung auf den menschlichen Körper, da es weder an den Glucocorticoid-Rezeptor, noch an den Mineralocorticoid-Rezeptor binden kann. Es wird kaum in der Nebenniere synthetisiert und entsteht hauptsächlich in der Leber durch Oxidation von Cortisol. Diese Umwandlung von aktivem Cortisol zu inaktivem Cortison geschieht in beide Richtungen und wird durch die Isoenzyme der 11 β -

Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD1 und 11 β -HSD2) katalysiert. Synthetisch hergestelltes Cortison findet in der Arzneimitteltherapie als Prodrug des Cortisols breite Anwendung. Bei körperlicher Belastung kann es zu einer vermehrten Aktivität der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase kommen. Hierdurch wird vermehrt Cortison zu Cortisol umgewandelt (Bobbert et al., 2005, Dovio et al., 2010,).

1.7 Cortisol/Cortison Ratio

Die Umwandlung von Cortison zu Cortisol wird durch die 11 β -HSD1 katalysiert und findet hauptsächlich in der Leber, jedoch auch in anderen Zielgeweben des Glucokortikoidrezeptors und somit nahezu in allen Zellen des Körpers statt (Ferguson and Hoenig, 1995). Hier sorgt sie für eine ausreichende Konzentration des aktiven Hormons. Die Rückumwandlung von Cortisol zu Cortison hingegen wird durch die 11 β -HSD2 katalysiert und findet bevorzugt an Zielgeweben des Mineralocorticoidrezeptors (z.B. Niere, Dickdarm, Herz oder Hypothalamus) (White, 2018). Die Aktivität der 11 β -HSD-1 spiegelt sich somit im Verhältnis Cortisol zu Cortison wieder, welches unter anderem Hinweise auf Entzündungsreaktionen im Körper liefern kann (Vogesser et al., 2002, Zumoff et al., 1974, Ichikawa et al., 1977). Zudem zeigt ein Anstieg der Cortisol/Cortison Ratio körperlichen Stress an, wohingegen ein Abfall des Verhältnisses als Marker für Regeneration dient (Bouaziz et al., 2016).

1.8 Stress und Adipositas

Adipositas bezeichnet einen über die Norm hinausgehenden Anteil der Fettmasse des Körpers an der Gesamtmasse. Die genaue Messung des Körperfettanteils ist kostenintensiv und aufwändig. Um Adipositas nachzuweisen gibt es daher eine Reihe indirekter Tests. Der BodyMass-Index (BMI) hat sich über die Jahre als sehr gutes Mittel herausgestellt, welches bei sehr einfachen und untersucherunabhängigen Messungen (Messung von Gewicht und Körpergröße) für einen großen Teil der

Bevölkerung richtige Ergebnisse liefert (Kromeyer-Hauschild, 2005). Lediglich für sehr muskulöse Patienten, welche aufgrund erhöhter Muskelmasse und nicht aufgrund erhöhter Fettmasse ein hohes Körpergewicht aufweisen sowie Patienten mit von der Norm abweichenden Anatomie (z.B. nach Amputationen) liefert die Ermittlung des BMI irreführende Ergebnisse. Bei diesen Patienten sollte z.B. eine Messung des Taillenumfanges erfolgen, welche ein Mittel zur Beurteilung des viszeralen Fettes ist (Lean et al., 1995).

Die Formel zur Berechnung des BMI lautet:
$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in kg}^2}{\text{Körpergröße in m}}$$

Dieser Wert lässt sich dann mit Hilfe der folgenden Tabelle befunden und daraus der Grad der Adipositas ableiten:

BEZEICHNUNG:	BMI:
UNTERGEWICHT	< 18,5
NORMALGEWICHT	18,5 – 24,9
ÜBERGEWICHT	≥ 25,0
PRÄADIPOSITAS	25 – 29,9
ADIPOSITAS GRAD I	30 – 34,9
ADIPOSITAS GRAD II	35 – 39,9
ADIPOSITAS GRAD III	≥ 40

Table 1: Gegenüberstellung des BMI mit dem zugehörigen Grad der Adipositas (World Health Organization, 2000).

Stress kann die Entstehung von Adipositas begünstigen. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass viele Menschen nach Belastungen ein gesteigertes Essverhalten zeigen (Kruger et al., 2016). Stress steht zudem im Zusammenhang mit einem erhöhten Hungergefühl, was zu einer größeren Nahrungsaufnahme führt. Ebenfalls durch Stress bedingt ist die Aufnahme hochkalorischer Nahrung. Eine geringere Hemmung im Essverhalten verbunden mit der Aufnahme von mehr und kalorienreicherer Nahrung führen zu einer Zunahme von Körperfett und damit auch zu einem Anstieg des BMI (Joseph et al., 2018). Besonders ausgeprägt ist diese Aufnahme von größeren Mengen energiereicherer Nahrung bei Personen, welche bereits Übergewichtig sind und erhöhte

Cortisolkonzentration aufweisen. Die Stressbewältigung durch Essen scheint hier eine größere Rolle zu spielen als bei der normalgewichtigen Bevölkerung und übergewichtigen Personen mit niedrigen Cortisolspiegeln (Herhaus et al., 2020). Dabei muss berücksichtigt werden, dass adipöse Personen trotz des Zusammenhangs von Stress und Übergewicht nicht zwingend erhöhte Cortisolspiegel haben (Björntorp and Rosmond, 2000). Insbesondere bei stark übergewichtigen, jedoch auch bei stark untergewichtigen Personen konnten jedoch bereits erhöhte Cortisolkonzentrationen nachgewiesen werden (Schorr et al., 2015).

Zudem führt Stress häufig zu weniger Schlaf. Menschen mit zu wenig Schlaf wiederum tendieren zu Übergewicht (Patel and Hu, 2008). Stress zu reduzieren kann uns im Umkehrschluss dabei helfen Gewicht zu verlieren und Körperfett abzubauen (Isasi et al., 2015).

1.9 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden die Einflüsse von körperlicher Aktivität auf die Ausschüttung von Cortisol und Cortison dargestellt. Hierzu werden Auswirkungen eines 10wöchigen aeroben Ausdauertrainings, die Auswirkungen eines Marathons und die Auswirkungen eines Ultramarathons auf die Cortisolausschüttung untersucht. Außerdem wird der Einfluss weiterer Faktoren wie Alter, Laufgeschwindigkeit, Ernährungszustand und Fitnessgrad der Sportler miteinbezogen. Zudem sollen die verschiedenen Formen des Cortisols untersucht werden. Dieses kommt im Körper als an Proteine gebundenes Cortisol, als am Hormonrezeptor aktives, ungebundenes Cortisol und in Cortison umgewandelt vor. In dieser Arbeit wird zusätzlich zu den absoluten Werten in Ruhe und bei Belastung auch das Verhältnis dieser unterschiedlichen Zustände zueinander untersucht. Hierbei soll insbesondere geprüft werden, inwiefern die Messung eines einzelnen Wertes Rückschlüsse auf die anderen beiden Werte zulässt und welche Aussagekraft ein verändertes Verhältnis der Hormone über die aktuelle Situation des Körpers hat.

2. Material und Methoden

2.1 Software

Die Erstellung der Graphiken und Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Einfügen und Formatieren von Zitaten erfolgte mit EndNote X8 (Thomson Reuters, Philadelphia, PA).

2.2 Studien

2.2.1 München-Marathon 2007

2.2.1.1 Studiendesign

Der seit 2000 jährlich im Oktober stattfindende München-Marathon ist ein klassischer Marathon über die Strecke von 42,195 km. Im Jahr 2007 starteten 6795 Teilnehmer (davon 1203 Frauen) den Lauf durch die bayerische Hauptstadt.

Schon im Vorfeld des Marathons erklärten sich 60 Läufer bereit an einer Studie teilzunehmen, welche die Auswirkungen eines 10-wöchigen Trainings und des anschließenden Marathons auf ihren Körper untersuchte. Die Freiwilligen wurden mittels einer Zeitungsannonce und schriftlichen Einladungen an lokale Lauftreffs gefunden. Folgende Kriterien waren Voraussetzungen zur Studienteilnahme: Männlich, Alter zwischen 30 und 60 Jahre und keine kardiovaskulären Risikofaktoren, mit Ausnahme von Adipositas (Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$ bzw. einem Bauchumfang $\geq 102\text{cm}$) und die erfolgreiche Teilnahme an mindestens einem Marathon/Halbmarathon. Ausschlusskriterien waren die regelmäßige Einnahme von Medikamenten gegen Diabetes oder Bluthochdruck, koronare oder strukturelle Vorerkrankungen am Herzen, Hyperlipoproteinämie, Nierenschäden, chronische-entzündliche Erkrankungen, Erkrankungen des

Bewegungsapparates, psychiatrische Erkrankungen sowie Metallimplantate. Die Teilnehmer der Studie wurden anhand ihres Fitnesszustandes in Gruppen mit unterschiedlichem Trainingsaufwand aufgeteilt. Die Gruppe mit weniger Trainingsaufwand hatte ein Trainingsziel von ≤ 40 km/Woche und wurde wiederum in übergewichtige (obese nonelite runners/ONE) mit einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$ bzw. einem Bauchumfang $\geq 102\text{cm}$ und nicht übergewichtige Läufer (lean non-elite runners/LNE) aufgeteilt. Diese Gruppe trieb im Vorfeld der Studie nur unregelmäßig Sport. In der trainingsintensiveren Gruppe, mit einem Trainingsziel von ≥ 55 km/Woche wurde schon vorher das ganze Jahr über kontinuierlich trainiert. Da in dieser Gruppe keiner der Läufer übergewichtig war, entfiel eine weitere Einteilung in übergewichtig/nicht übergewichtig hier (lean elite runners/LE). Durch die Auswahl der genannten Kriterien und unter Berücksichtigung einer gleichmäßigen Altersverteilung ergaben sich drei Gruppen mit jeweils 20 Teilnehmern.

2.2.1.2 Ablauf der Studie

Ausgiebige Tests der Studienteilnehmer fanden zwei bis fünf Tage vor Beginn des Trainings statt. Darunter waren das Erfassen der medizinischen Vorgeschichte, ein allgemeiner Fragebogen, eine körperliche Untersuchung mit Körperfettbestimmung (Caliper Messung), Blutdruck Bestimmung und Blutabnahmen (zwei Tage kein intensives Training, über Nacht nüchtern). Während dieser Voruntersuchung wurden zum ersten von insgesamt vier Mal auch die auszuwertenden Parameter gemessen. Diese Messungen, welche als „Visiten“ (V1-V4) bezeichnet wurden, bestanden aus einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung sowie einer venösen Blutabnahme. Die Visiten fanden während der Eingangsuntersuchung zehn Wochen vor dem Marathon (V1), sechs bis vier Tage vor dem Marathon (V2), direkt nach dem Marathon (V3) und 24h nach dem Marathon (V4) statt. Um einen nicht von sportlicher Aktivität beeinflussten Ausgangswert zu erhalten, wurden die Studienteilnehmer angewiesen vor den Messungen V1 und V2 zwei Tage auf intensives Training zu verzichten. Die Visiten wurden entweder an der Poliklinik für Präventive und Rehabilitative

Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar (Connollystraße 32, 80809 München) oder am Klinikum rechts der Isar (Ismaninger Straße 22, 81675 München) durchgeführt.

Nach der Eingangsuntersuchung begann das auf den jeweiligen Fitnesszustand abgestimmte 10-wöchige aerobe Training. Der Fitnesszustand wurde durch eine standardisierte Laufbandergometrie mit anschließender Analyse der Laktatleistungskurven und Berechnung der Individuellen Anaeroben Schwellen (IATs) festgestellt. Diese Untersuchung wurde an Laufband-Ergometern vom Typ pulsar oder saturn (h/p/cosomos sports & medical GmbH, Nussdorf-Traunstein, Deutschland) mit ansteigender Belastung (Start 6 km/h, dann +1 km/h alle drei Minuten) durchgeführt. Anhand der festgestellten aeroben Leistungsfähigkeit wurden individuelle Trainingspläne zusammengestellt, welche sowohl aerobes Ausdauertraining als auch anaerobes Intervalltraining, sowie kontrolliertes Aufwärmen vor und Abkühlphasen nach dem Training beinhalteten. Das als Grundlagenausdauertraining konzipierte Training wurde je nach Trainingsgruppe wie folgt durchgeführt:

- LE: Viermal wöchentliches Einzeltraining unter Berücksichtigung des eigenen Trainingsplans.
- LNE: Dreimal wöchentliches Einzeltraining unter Berücksichtigung des eigenen Trainingsplans, sowie einmal pro Woche ein gemeinsames Training unter Anleitung eines Sportwissenschaftlers.
- ONE: Vor Beginn des 10-wöchigen Trainings eine 4-wöchige Vorbereitungsphase, dann: Dreimal pro Woche ein gemeinsames Training unter Anleitung eines Sportwissenschaftlers, sowie einmal wöchentliches Einzeltraining.

Das Training aller Sportler wurde von Sportwissenschaftlern und Ärzten beaufsichtigt. Nach jedem Training wurden schriftlich die Dauer, die gelaufenen Kilometer, sowie die Intensität des Trainings festgehalten. Die Intensität wurde anhand der Herzfrequenz, welche mit Laufcomputern der Firma Polar (Polar Electro GmbH Deutschland, Büttelborn, Deutschland) gemessen wurde, festgestellt.

Am Ende des Trainingsprogrammes wurde nochmals eine Leistungsdiagnostik durchgeführt, um anhand der persönlichen IATs die Veränderung der Leistungsfähigkeit der Läufer darzustellen.

Um trotz großer Probandenzahl alle Läufer zeitnah nach Abschluss des Marathons untersuchen zu können, wurden zusätzlich zum München-Marathon 2007 drei weitere, jeweils um eine Woche versetzte Marathons durchgeführt:

- Wissenschaftsmarathon 1 07.10.2007
- München-Marathon 2007 14.10.2007
- Wissenschaftsmarathon 2 21.10.2007
- Wissenschaftsmarathon 3 28.10.2007

Somit begann auch das 10-wöchige Training der Läufer um eine Woche versetzt, je nach Termin des abschließenden Marathons.

Die Sportler, welche direkt am München Marathon 2007 teilnahmen, Starteten ihren Lauf um 10:00 Uhr morgens. Direkt nach dem Zieleinlauf wurden sie zur Messung der Werte von V3 in das Klinikum rechts der Isar transportiert. Dieser Transport nahm etwa 15-20 Minuten in Anspruch.

Die Teilnehmer der drei Wissenschaftsmarathons starteten ab 8:00 Uhr morgens im Abstand von zehn Minuten. Ihr Marathon führte durch den Englischen Garten in München. Auch sie wurden direkt nach dem Zieleinlauf in das Klinikum rechts der Isar transportiert. Bei ihnen nahm dieser Transport etwa zehn Minuten in Anspruch.

Der Marathon, sowie die Messung der Daten in V3 und V4 stellten Phase 2 der Studie dar.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch einen einzigen ausgebildeten Mitarbeiter.

Die Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigte die Studie (Projektnummer 1807/07) in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2001).

2.2.1.3 Blutanalyse

Bei den Visiten V1-V4 wurde den Studienteilnehmern das Blut aus der Ellenbeuge entnommen. Dieses wurde in Serum-, EDTA- und Heparin-Röhrchen gefüllt (Serum-Gel 9ml Monovette; EDTA KE 9ml Monovette; Lithium-Heparin 9ml Monovette; Sarstedt AG & Co, NümbrechtRommelsdorf, Germany) und anschließend 15 Minuten lang bei 3000 x g zentrifugiert. Durch diesen Vorgang ließen sich die zellulären Bestandteile vom Blutserum trennen. Das Serum wurde daraufhin in separate Röhrchen pipettiert und zur Gewährleistung der Haltbarkeit bei -80 Grad Celsius eingefroren (Gefrierschrank -80°, Kendro Laboratory Products GmbH, Hanau, Deutschland). Zur Messung des Gesamtcortisols und des Cortisols wurde die LCMS/MS (Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie) wie von Vogeser et al. beschrieben angewendet. Hierzu wurden die Proben zuerst mittels Methanol/Zinksulfat (5 g/L) im Verhältnis 4/1 zur Ausfällung gebracht. Nach der anschließenden Zentrifugation wurde der Überstand durch Chromatographie getrennt. Hierzu wurde ein Waters Alliance 2695 HPLC (Hochleistungsflüssigchromatographie) Modul (Waters, Milford, USA) verwendet. Die Kalibrierung des Gerätes wurde für Cortisol und Cortison entsprechend des internen Standards mit 250 µg/L dreifach deuteriertem Cortisol (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, USA) durchgeführt. Die Massenspektrometrie erfolgte daraufhin in einem Micromass Quattro LC Tandemmassenspektrometrie System (Waters, Manchester, UK) (Vogeser et al., 2001). Zur Messung des freien Cortisols musste vorher eine Dialyse des Serums mittels Rapid Equilibrium Dialyse (Gerät von Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) erfolgen. Daraufhin wurde wie bereits beschrieben eine Messung des Cortisols mittels LC-MS/MS durchgeführt (Kirchhoff et al., 2011).

2.2.2 Der Transeuropalauf 2009 (Transeurope Footrace 2009)

2.2.2.1 Studiendesign

Der 2009 quer durch Europa verlaufende Transeuropalauf (TERF 09) war ein Etappen Ultramarathon. Der TEF 2009 war weltweit der 11. Transkontinentallauf und nach 2003 der zweite Transeuropalauf. Bis zum Jahr 2020 gab es nur einen weiteren Transeuropalauf im Jahr 2012. Von den 67 Teilnehmern des Transeuropalaufes nahmen 44 Personen (40 Männer, 4 Frauen) an einer Studie teil, welche die Läufer über den gesamten Zeitraum des Rennens begleitete. Da jeder der am TEF teilnehmenden Läufer die Einschlusskriterien der Studie erfüllte, erhielt jeder Läufer eine Anfrage zur Studienteilnahme. Diese Kriterien waren: Mindestalter von 18 Jahren, ein ärztliches Attest, welches die Eignung zu Hochleistungssport bestätigt und der Nachweis von erfolgreichen Teilnahmen an anderen Ultramarathons. Von der Studie ausgeschlossen wurden Läufer, welche aufgrund von Nichteinhalten der Laufstrecke, Benutzung von anderen Fortbewegungsmitteln oder Einnahme verbotener Substanzen zur Leistungssteigerung, disqualifiziert wurden. Dies war jedoch bei keinem der Studienteilnehmer der Fall. Im Laufe des Ultramarathons mussten 14 der 44 Studienteilnehmer (davon elf Männer und drei Frauen) verletzungsbedingt ausscheiden (Schütz et al., 2012).

2.2.2.2 Ablauf der Studie

Im Vorfeld des TEF 2009 musste jeder Teilnehmer einen spezifischen Fragebogen bezüglich seiner körperlichen Fitness ausfüllen. Dieser beinhaltete das Trainingsverhalten der letzten 16 bzw. zwei Monate vor dem TEF 2009, die Anzahl der bisherigen Laufjahre und die Anzahl der bereits vollendeten Läufe (Marathon, Ultramarathon, Mehrtägige-Ultramarathon, EtappenUltramarathon). Außerdem wurden persönliche Bestzeiten für 50 km bzw. 100 km und Rekorde für zurückgelegten Kilometer in sechs Stunden, bzw. 12 Stunden., bzw. 24 Stunden. Diese Rekorde

mussten innerhalb der letzten zehn Jahre erreicht worden sein und wurden, wie auch die Anzahl der vollendeten Läufe, mit der DUV (Deutsche Ultramarathon-Vereinigung) abgeglichen. Bei Angaben zu Lauferfahrung und Trainingsverhalten musste auf die wahrheitsgemäße Beantwortung vertraut werden.

Zudem musste jeder Studienteilnehmer eine Einverständniserklärung unterschreiben, in welcher er über Risiken aufgeklärt wurde und sein Einverständnis zu Blutabnahmen, Urinproben und körperlichen Untersuchungen sowie der Analyse der abgegebenen Proben gab. Die 23 Läufer, welche kein Interesse an einer Teilnahme zur Studie hatten, begründeten dies mit dem Zeitaufwand sowie der zusätzlichen Belastung durch die Blutabnahmen.

Der Startpunkt für die 67 Teilnehmer (56 Männer, 11 Frauen) befand sich in der süditalienischen Stadt Bari, das Ziel das Nordkap in Norwegen in 4487,7 Kilometer Entfernung, welches nur 45 von ihnen erreichen sollten. Auf diesem Weg durchquerten die Teilnehmer die Länder Italien, Österreich, Deutschland, Schweden, Finnland und Norwegen. Hierbei wurde lediglich die Strecke zwischen Kiel (Deutschland) und Göteborg (Schweden) aufgrund der hier notwendigen Meeresüberquerung mittels Fähre zurückgelegt. Die Gesamtstrecke wurde in 64 Tagesetappen zwischen 44,0 km und 95,1 km aufgeteilt. Die durchschnittliche tägliche Laufstrecke betrug 70,1 km, was etwa dem 1,66-fachen eines normalen Marathons entspricht.

Die während des Marathons durchgeführten Blutentnahmen wurden jeweils als Visiten ($V_{1TEFR} - V_{5TEFR}$) bezeichnet. Die erste fand innerhalb von vier Tagen vor dem Start des Marathons statt (V_{1TEFR}). Hierbei ging es um die Darstellung eines Ausgangswertes. Die Visiten $V_{2TEFR} - V_{5TEFR}$ erfolgten nach je 1000 Kilometern, abhängig von der Ankunftszeitzeit der Marathonläufer am jeweiligen Ziel zwischen 14:30 Uhr +/-90 min und 21:00 Uhr statt.

Am 19. April 2009 um 9:00 Uhr morgens starteten die Läufer zum ersten und einzigen Mal alle gemeinsam ihre erste Etappe. An den folgenden Tagen wurde je nach vorheriger Leistung um 6:00 Uhr (langsamere Läufer) bzw. um 7:00 Uhr (schnellere Läufer) gestartet. Ebenfalls geschwindigkeitsabhängig waren die täglichen Pausen, da schnellere Läufer abends früher am Tagesziel ankamen und folglich längere Erholungszeit hatten, welche abhängig von Etappe und Geschwindigkeit zwischen sieben und 13 Stunden täglich betrug. In dieser Zeit wurden die Läufer untersucht; sie

mussten essen und ihr Nachtlager in Zelten bzw. in Turnhallen aufschlagen. Somit hatten die Läufer mit zweierlei Belastung zu kämpfen. Einerseits die körperliche Belastung der etwa 106 Marathons, welche durch großer Höhenunterschiede bei der Alpenüberquerung und starke Temperaturschwankungen während des Rennens durch die verschiedenen Klimazonen Europas zusätzlich erschwert wurden. Andererseits die psychische Belastung, durch mangelnde Privatsphäre sowie schlechten Schlaf in den großen Massenunterkünften.

Die Ethikkommission der Universitätsklinik Ulm (UHU, No.: 270/08-UBB/se) genehmigte dieses Vorgehen in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2001) hinsichtlich Studiendesign, Risikomanagement und individuellen Protokollen (Schütz et al., 2012).

2.2.2.3 Blutanalyse

An den Visiten V_{1TEFR} - V_{5TEFR} wurde den Studienteilnehmern Blut aus der V. mediana cubiti in der Ellenbeuge abgenommen. Das gewonnene Blut wurde in EDTA-, Serum-, und Heparinröhrchen gefüllt (Serum-Gel 9ml Monovette; EDTA KE 9ml Monovette; LithiumHeparin 9ml Monovette; Sarstedt AG & Co, Nümbrecht-Rommelsdorf, Germany). Noch vor Ort wurden die zellularen Bestandteile durch Zentrifugieren vom Serum getrennt. Daraufhin wurden 500µl des gewonnenen Serums in Röhrchen pipettiert, welche initial auf unter -20 Grad Celsius heruntergekühlt wurden. Nach Abschluss des Rennens wurden die Blutproben aus V_{1TEFR} - V_{5TEFR} gesammelt und, um eine bessere Haltbarkeit zu erreichen, bei -80 Grad Celsius eingefroren und gelagert. Die Messung des Gesamtcortisols erfolgte analog zu den Proben des München Marathons mittels LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie) (Kirchhoff et al., 2011, Vogeser et al., 2001).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der in der München-Marathon-Studie 2007 und dem Transeurope Footrace 2009 gesammelten Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, USA). Die Durchführung des Kolmogorov-Smirnov Tests ergab, dass weder die Daten der München-Marathon-Studie 2007 noch die Daten des Transeurope Footrace 2009 der Normalverteilung entsprachen. Aus diesem Grund wurden sie durch nichtparametrische Tests analysiert. Für unabhängige Stichproben wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Bei abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Für Stichproben mit $n \geq 30$ wurde die asymptotische Signifikanz berechnet, für $n < 30$ die exakte Signifikanz. Das Signifikanzniveau lag in allen Fällen bei $\alpha=0.05$. Somit wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant angesehen.

Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu quantifizieren wurde der Spearman Test verwendet. Aus diesem ergeben sich für r_{sp} Werte von -1 (negative Korrelation) bis +1 (positive Korrelation). Sollte keine Korrelation zwischen den Variablen vorliegen so gilt $r_{sp}=0$.

Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse wurden Boxplots, Balkendiagramme, Kurvendiagramme und Streudiagramme verwendet. Bei den Boxplots repräsentieren die Balken alle Werte zwischen dem 25%-Quantil und dem 75%-Quantil. Der Median wird durch einen waagerechten Strich innerhalb des Balkens dargestellt. Die von der Box ausgehenden Striche (Whisker) repräsentieren mit ihren Endpunkten den größten bzw. kleinsten Wert. Hiervon ausgenommen sind Extremwerte, welche über das 1,5-fache des Innenquartilabstandes von der Box entfernt liegen. Diese Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet. Extreme Ausreißer, welche mehr als das Dreifache der Höhe der Box entfernt sind werden durch Sterne gekennzeichnet. Für die grafische Darstellung einer statistisch signifikanten Änderung zwischen zwei Messzeitpunkten wurden die jeweiligen Punkte unter einer Klammer zusammengefasst und mit * für $p<0,05$ bzw. ** für $p<0,01$ gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulationen

3.1.1 München-Marathon-Studie 2007

Die an der Studie teilnehmenden Sportler waren gemäß den Einschlusskriterien alle männlich. Ihr mittleres Alter betrug 40 ± 7 Jahre. Von vor der Studie rekrutierten 60 Sportlern konnten nur 47 das 10-wöchige Training abschließen und während des Marathons untersucht werden. Gründe für die Ausfälle in der Trainingsphase waren bei neun Probanden muskuloskeletale Verletzungen und in fünf Fällen virale Infektionen, welche ein weiteres Training unmöglich machten. Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, schieden während des Marathons zwei weitere

Sportler aus Gruppe ONE aus, somit konnten die Daten von 45 Probanden untersucht werden.

GRUPPE	PROBANDEN VOR PHASE 1	PROBANDEN NACH MARATHON
LE	20	16
LNE	20	16
ONE	20	13
GESAMMT	60	45

Tabelle 2: Darstellung der Probandenanzahl vor Absolvieren des 10-wöchigen Trainings, sowie nach dem Marathon.

Der Vergleich der Daten von V1 zu V2 dient der Untersuchung der Auswirkungen des 10wöchigen professionell überwachten Trainings. Hierbei wurde zusätzlich zum Blut auch Gewicht, BMI, Bauchumfang, Körperfett und IAT gemessen. Der Vergleich dieser Werte ergab bei allen Teilnehmern eine Reduktion des Körpergewichtes (ONE -1.4kg, LNE -1.1kg, LE 1.3kg; $p < 0.05$), des BMIs (ONE -1 kg/m^2 , $p < 0.05$; LNE -1 kg/m^2 , $p = 0.058$; LE -1 kg/m^2 , $p < 0.01$) des Bauchumfangs (ONE -3 cm , $p < 0.05$; LNE -1 cm , $p = 0,468$; LE -2 cm , $p < 0.05$) und des Körperfettanteils (ONE -3% , $p = 0.058$;

LNE -2%, $p < 0.01$; LE -2%, $p < 0.05$). Die individuelle anaerobe Schwelle wurde nach dem Training bei allen Sportlern im Mittel erst bei einer um 0.5 km/h höheren Laufgeschwindigkeit erreicht ($p < 0.01$) (Tabelle3).

	ONE (n=15)			LNE (n=16)			LE (n=16)		
	Alter: 40±6 Jahre			Alter 40±6 Jahre			Alter 40±7 Jahre		
	Laufstrecke: 35±8km/Woche			Laufstrecke: 37±13km/Woche			Laufstrecke: 57±17km/Woche		
	V1	V2	p	V1	V2	p	V1	V2	p
Gewicht (kg)	99.0±11.9	97.6±12.2	<0.05	79.6±8.0	78.5±8.8	<0.05	75.7±11.5	74.4±11.0	<0.05
BMI (kg/m²)	30±2	29±2	<0.05	25±2	24±2	0.058	23±2	22±1	<0.01
Bauchumfang (cm)	106±5	103±7	<0.05	87±8	86±7	0.468	83±8	81±7	<0.05
Körperfett (%)	27±3	24±3	0.058	17±5	15±4	<0.01	13±4	11±2	<0.05
IAT= individuelle anaerobe Schwelle (km/h)	10.6±0.8	11.1±1	<0.01	11.6±0.9	12.1±0.7	<0.01	13.6±1.4	14.1±1	<0.01

Tabelle 3: Vergleich der Werte für Körpergewicht, BMI, Körperfett und IAT vor und nach Absolvieren des 10-wöchigen Trainings. Die Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung mit den p-Werten der Änderung nach dem Wilcoxon Test angegeben (Emslander, 2013)

3.1.2 Transeurope Footrace 2009

Die 44 an der TEFR-Studie teilnehmenden Sportler kamen aus 12 verschiedenen Nationen (Deutschland, Japan, Frankreich, Niederlande, Schweiz, Norwegen, Schweden, Finnland, Korea, USA, Taiwan und der Türkei) und waren im Durchschnitt 49,7 Jahre (26 Jahre bis 68 Jahre) alt. Von den 44 an der Studie teilnehmenden Sportlern mussten 14 das Rennen vorzeitig abbrechen (31.8%). Dies entspricht in etwa der Abbruchquote der 67 gestarteten Marathonläufer (33%). Die häufigsten Abbruchgründe der 14 an der Studie teilnehmenden Sportler waren der Überbeanspruchung geschuldete muskuloskelettale Verletzungen (Tabelle 4).

Basis Informationen TEFR-Studien	Teilnehmer Mittelwert (\pmSD)
Teilnehmer	
Total	44
Männlich	40 (91%)
Weiblich	4 (9%)
Finisher (F)	30 (68%)
Non Finisher (NF)	14 (32%)
Altersdurchschnitt	49,3 (\pm 10,5)
Beendete Marathons	89,4 (\pm 167)
Beendete Ultra-Marathons	85,4 (\pm 63,6)
Beendete Etappen-Ultramarathons	3,41 (\pm 2,2)
Jahre des regulären Ausdauerlaufens	17,9 (\pm 7,5)

Tabelle 4: Darstellung der Basiswerte der TEFR-Teilnehmer mit Mittelwert und Standardabweichung

In einer von Liu et al. an 640 Frauen und 710 Männern durchgeführten Metaanalyse zeigte sich, dass Männer und Frauen in Stresssituationen womöglich mit einer unterschiedlichen Ausschüttung von Cortisol reagieren. Hier wurde Stress im Rahmen eines Trier Social Stress Test (TSST) erzeugt, wobei die Probanden im Rahmen eines simulierten Vorstellungsgesprächs stressgesetzt wurden. (Liu et al., 2017). Bei dem

hier erzeugten Stress handelte es sich hier somit emotionalen und nicht körperlichen Stress. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit der München Marathon Studie zu erreichen wurden dennoch nur die Cortisol-Daten der 40 an der TEFR-Studie teilnehmenden Männer untersucht.

3.2 Freies Cortisol und Gesamtcortisol während des München Marathons

3.2.1 Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol aller Studienteilnehmer

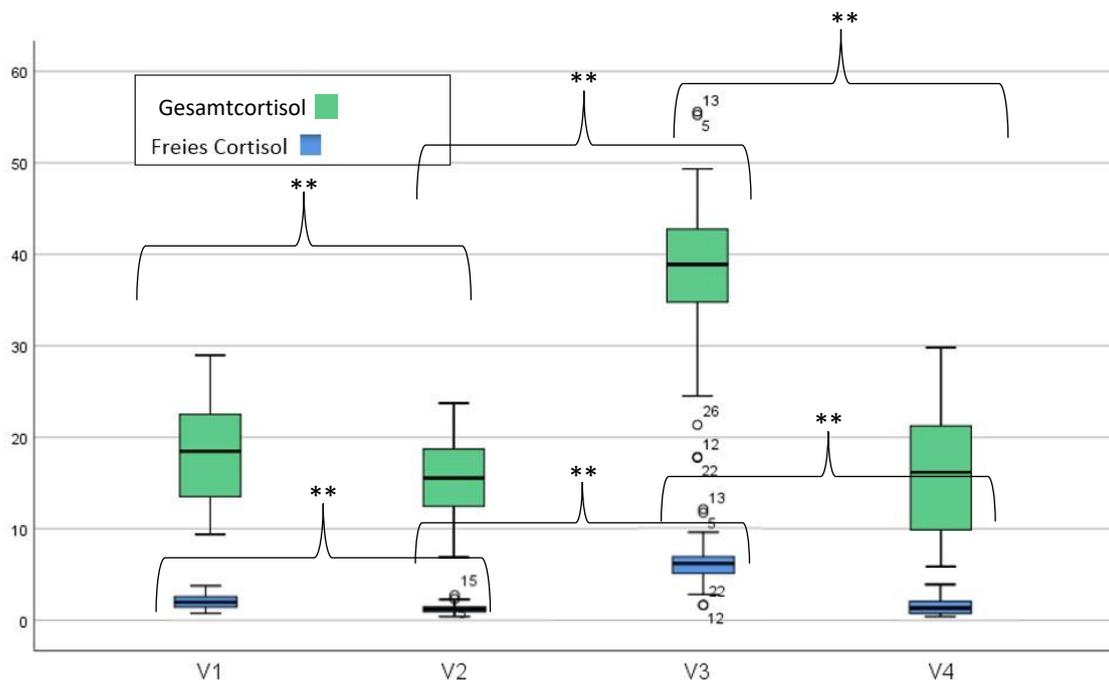


Abbildung 5: Vergleich der Blutkonzentration von freiem Cortisol und Gesamtcortisol ($\mu\text{g/dl}$) aller Studienteilnehmer zu Beginn der Studie (V1), sowie vor (V2), nach (V3) und 24 Stunden nach (V4) dem Marathon. Sowohl bei freiem, als auch beim Gesamtcortisol konnten mit Hilfe des Wilcoxon-Testes zwischen V1-V2 ($p < 0,01$ gesamt; $p < 0,01$ frei), V2-V3 ($p < 0,01$ gesamt; $p < 0,01$ frei) und V3-V4 ($p < 0,01$ gesamt; $p < 0,01$ frei) hoch signifikante Änderungen nachgewiesen werden. Lediglich zwischen V2-V4 ließen sich keine signifikanten Änderungen nachweisen ($p < 0,916$ gesamt; $p < 0,641$ frei)

Nach absolvieren des 10-wöchigen Trainingsprogramms, wurden niedrigere Werte freiem (fC) und Gesamtcortisols (GC) gemessen. Die Konzentration des Stresshormons fiel von 18,4 µg/dl(V1) auf 15,7 µg/dl (V2) (GC) bzw. von 2,0 µg/dl auf 1,3µg/dl (fC). Diese Werte spiegeln die Auswirkungen des leichten Trainingsprogrammes wieder. Die Änderungen der Werte wurde mittels Wilcoxon-Test als hoch signifikant eingestuft (Gesamtcortisol: $p = <0.05$, $n=42$; freies Cortisol: $p = <0.01$, $n=42$).

In Phase zwei der Studie zeigten sich von V2 auf V3 steigende Werte von Cortisol. So wiesen die Läufer direkt nach dem Marathon mit 38,1 µg/dl (GC) / 3,1 µg/dl (fC) höhere Werte auf als vor dem Marathon. Die Differenz betrug somit 22,4 µg/dl (GC) bzw. 1,8 µg/dl (fC). Diese wurde mittels Wilcoxon-Test als hoch signifikant eingestuft (Asymptotischer Wilcoxon-Test: Gesamtcortisol: $p = <0.01$, $n=42$; freies Cortisol: $p = <0.01$, $n=42$). Am Tag nach dem Marathon sanken die Cortisol Werte um 22,5 µg/dl bzw. 1,7 µg/dl auf die Werte 15,6 µg/dl bzw 1,4 µg/dl. Diese Werte aus V4 entsprechen nahezu den Werten, welche vor dem Marathon während V2 gemessen wurden. Im Vergleich der Werte von V2 vor dem Marathon mit V4, 24 Stunden nach dem Marathon, konnte keine signifikante Änderung nachgewiesen werden (Asymptotischer Wilcoxon-Test: Gesamtcortisol: $p = 0.916$, $n=42$; freies Cortisol: $p = 0.636$, $n=42$).

3.2.2 Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol nach Gruppen

3.2.2.1 Gesamtcortisol über den gesamten Zeitraum

	ONE (n=13)				LNE (n=16)				LE (n=16)			
	Alter: 40±6 Jahre				Alter 40±6 Jahre				Alter 40±7 Jahre			
	Laufstrecke: 35±8km/Woche				Laufstrecke: 37±13km/Woche				Laufstrecke: 57±17km/Woche			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Gesamt-cortisol in µg/dl	15.96 ±5,69	12.96 ±4.01	33.05 ±8.92	11.44 ±5.53	20.03 ±6.05	16.74 ±4.05	41.02 ±5.93	15.24 ±6.42	19,15 ±4.20	17.25 ±3.82	39.86 ±8.24	19.75 ±5.65

Table 5: Verlauf der Werte von Gesamtcortisol nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung in µg/dl angegeben

Zu Beginn der Studie zeigten die Gruppe der ONE mit 15,96 ±5,69 µg/dl die niedrigsten Werte von Gesamtcortisol. An zweiter Stelle folgte die Gruppe der LE mit 19,15 ±4,20 µg/dl. Die höchsten Werte von Gesamtcortisol wies die Gruppe der LNE mit 20,03 ±6,05 µg/dl auf. Während V1 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (LE-LNE: $p = 0,616$; LNE-ONE: $p = 0,086$; LE-ONE: $p = 0,101$).

Auch in V2, nach Abschluss des 10-wöchigen Trainingsprogrammes, zeigte die Gruppe der ONE mit 12,96 ±4,01 µg/dl die niedrigsten Werte. An zweiter Stelle folgte hier jedoch die Gruppe der LNE mit einem Wert von 16,74 ±4,05 µg/dl. Die höchsten Werte wurden mit 17,25 ±3,82 µg/dl bei der Gruppe der LE gemessen. In V2 zeigte die Gruppe der ONE sich von den anderen beiden Gruppen signifikant unterscheidende Werte (LNE-ONE: $p < 0,01$; LE-ONE: $p < 0,01$). Zwischen LE und LNE konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,918$).

Direkt nach dem Marathon zeigte die Gruppe der ONE mit 33,05 ±8,92 µg/dl signifikant niedrigere Werte als die anderen Gruppen (LE 39,86 ±8,24 µg/dl, LE-ONE: $p < 0,05$; LNE 41,02 ±5,93 µg/dl, LNE-ONE: $p < 0,05$). Zwischen LE und LNE konnte erneut kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,918$).

Bei der letzten Messung V4 zeigte sich erwartungsgemäß bei allen Gruppen eine Reduktion der Messwerte. Die Gruppe der ONE wies mit $11,44 \pm 5,53 \mu\text{g/dl}$ die kleinsten Werte auf. Die höchsten Werte 24 Stunden nach dem Marathon hatte die Gruppe der LE mit $19,75 \pm 5,65 \mu\text{g/dl}$. Die Gruppe der LNE lag mit $15,24 \pm 6,42 \mu\text{g/dl}$ dazwischen. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der ONE und der Gruppe der LE errechnet werden ($p < 0,05$). Die restlichen Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede (LE-LNE: $p = 0,061$; LNEONE: $p = 0,086$).

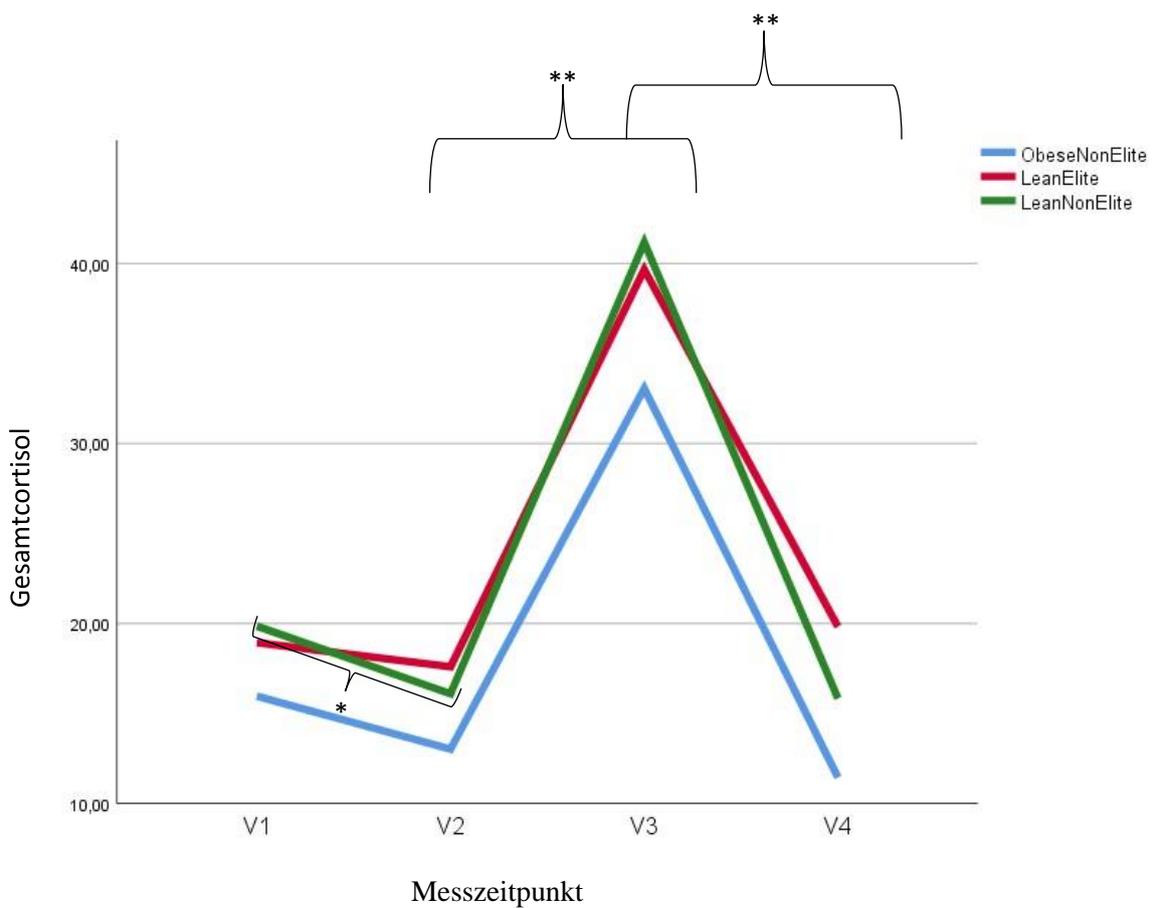


Abbildung 6: Darstellung der Werte für Gesamtcortisol, geordnet nach Gruppen. Die Linien zeigen den Verlauf Werte des Gesamtcortisols über alle vier Messzeitpunkte hinweg. Hierfür wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen (ONE=blau, LE=rot, LNE=grün) zum jeweiligen Zeitpunkt miteinander verbunden. Die Angabe der Werte erfolgte in $\mu\text{g/dl}$.

3.2.2.2 Freies Cortisol über den gesamten Zeitraum

	ONE (n=13)				LNE (n=16)				LE (n=16)			
	Alter: 40±6 Jahre				Alter 40±6 Jahre				Alter 40±7 Jahre			
	Laufstrecke: 35±8km/Woche				Laufstrecke: 37±13km/Woche				Laufstrecke: 57±17km/Woche			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Freies Cortisol in µg/dl	1.76 ±0.69	1.12 ±0,40	5.04 ±2.26	1.05 ±0.65	2.27 ±0.96	1.36 ±0.60	6.82 ±2.02	1.40 ±0.92	2.04 ±0.58	1.44 ±0.53	6.23 ±2.19	1.67 ±0.74

Table 6: Verlauf der Werte von freiem Cortisol nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung in µg/dl angegeben.

Zu Visite 1 zeigte die Gruppe der ONE mit 1.76 ± 0.69 µg/dl die niedrigsten Werte von freiem Cortisol. An zweiter Stelle folgte die Gruppe der LE mit 2.04 ± 0.58 µg/dl. Die höchsten Werte von freiem Cortisol wies die Gruppe der LNE mit 2.27 ± 0.96 µg/dl auf. Während V1 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (LE-LNE: $p=0,402$; LNE-ONE: $p=0,202$; LE-ONE: $p=0,264$).

Nach Abschluss des 10-wöchigen Trainingsprogrammes zeigten sich in allen Gruppen niedrigere Werte von freiem Cortisol in der Blutuntersuchung V2. Die Gruppe der ONE hatte auch hier wieder mit $1.12 \pm 0,40$ µg/dl die niedrigsten Werte. An zweiter Stelle folgte hier jedoch die Gruppe der LNE, welche mit einer Differenz von 0,91 µg/dl auf einen Wert von 1.36 ± 0.60 µg/dl den größten Abfall des freien Cortisols hatte. Die höchsten Werte wurden mit 1.44 ± 0.53 µg/dl bei der Gruppe der LE gemessen. Auch in V2 unterschieden sich die Werte der Gruppen nicht signifikant voneinander (LE-LNE: $p=0,667$; LNE-ONE: $p=0,131$; LE-ONE: $p=0,077$).

Auch nach Absolvieren des Marathons und des damit in Verbindung stehenden Anstieges des Cortisol Levels in V3, blieben die Werte der ONE Gruppe mit 5.04 ± 2.26 µg/dl im Vergleich zu den anderen Gruppen die niedrigsten. Hier folgte mit 6.23 ± 2.19 µg/dl die Gruppe der LE vor der Gruppe der LNE, welche mit 6.82 ± 2.02 µg/dl die höchsten Messwerte zeigten. Dieser Unterschied der Werte war jedoch nicht signifikant (LE-LNE: $p=0,696$; LNE-ONE: $p=0,066$; LE-ONE: $p=0,232$).

Bei der Messung 24 Stunden nach dem Marathon ließ sich in V4 wiederum eine Reduktion der Werte des freien Cortisols feststellen. Diese fiel mit $-5,42 \mu\text{g/dl}$ bei der Gruppe der LNE am stärksten aus. Mit somit $1,40 \pm 0,92 \mu\text{g/dl}$ freiem Cortisol im Blut hatte diese Gruppe jedoch wieder nur den zweit kleinsten Wert hinter der Gruppe der ONE mit $1,05 \pm 0,65 \mu\text{g/dl}$. Die höchsten Werte 24 Stunden nach dem Marathon hatte die Gruppe der LE mit $1,67 \pm 0,74 \mu\text{g/dl}$. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der ONE und der Gruppe der LE errechnet werden ($p < 0,05$). Die restlichen Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede (LE-LNE: $p = 0,254$; LNE-ONE: $p = 0,264$).

3.2.2.3 Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol von V1 auf V2

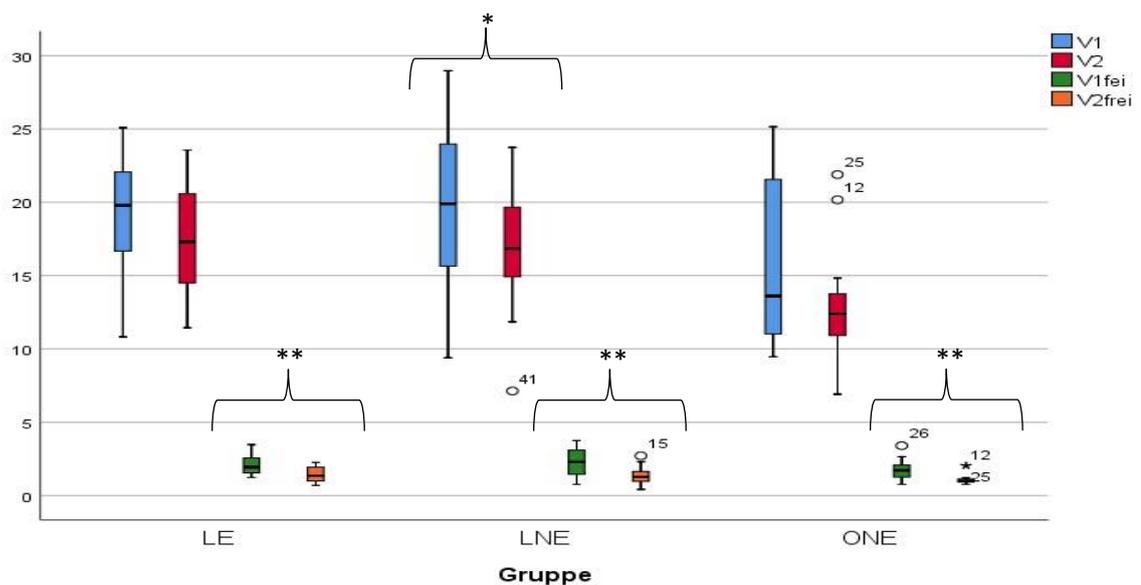


Abbildung 7: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g/dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor und nach dem 10-wöchigen Trainingsprogramm. Blaue Boxplots: V1 GC; rote Boxplots V2 GC; grüne Boxplots V1 fC; orange Boxplots V2 fC.

Vergleicht man die Cortisol Werte von V1 auf V2 so lässt sich bei allen Sportlergruppen ein Abfall der Werte von freiem Cortisol und Gesamtcortisol beobachten (frei: ONE $-0,64 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 12$; LNE $-0,91 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 16$; LE $-0,60 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 14$; gesamt: ONE $-3,00 \mu\text{g/dl}$, $p = 0,182$, $n = 12$; LNE $-3,29 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,05$, $n = 16$; LE $-1,90 \mu\text{g/dl}$, $p = 0,233$, $n = 14$).

3.2.2.4 Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtcortisol von V2 auf V3

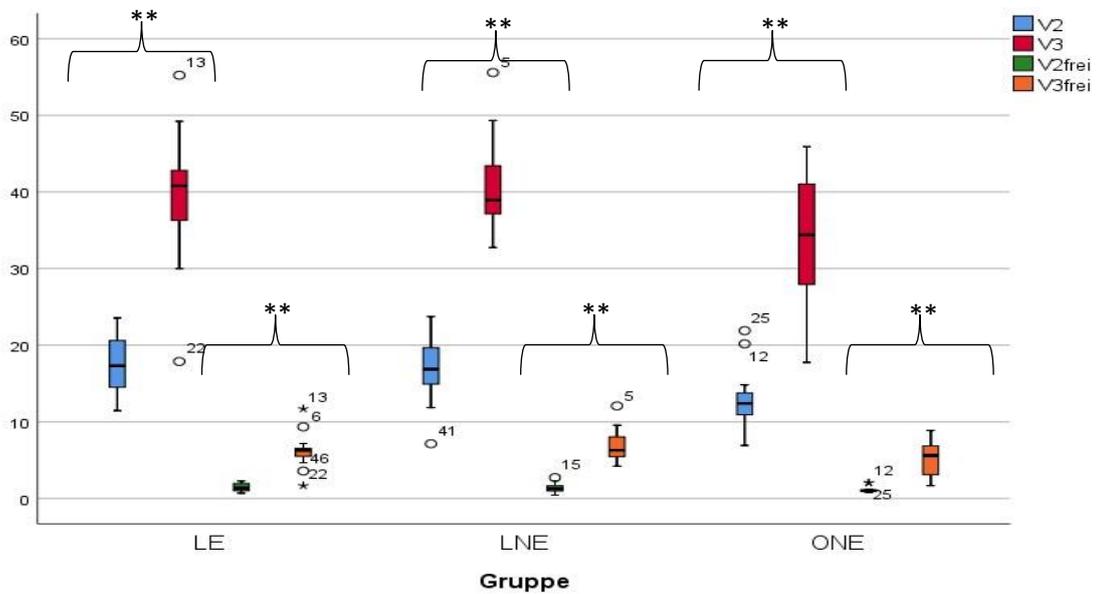


Abbildung 8: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in µg/dl) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor und nach dem Marathon. Blaue Boxplots: V2 fC; rote Boxplots V3 GC; grüne Boxplots V2 frei; orange Boxplots V3 GC.

Der Vergleich von V2 mit V3 wiederum dient zur Untersuchung der durch den Marathon ausgelösten körperlichen Belastung. Hier sieht man in allen Gruppen einen Anstieg der Werte von freiem Cortisol und Gesamtcortisol (frei: ONE +3,92 µg/dl, $p < 0,01$, $n = 12$; LNE +5,46 µg/dl, $p < 0,01$, $n = 16$; LE +4,79 µg/dl, $p < 0,01$; $n = 14$; gesamt: ONE +20,09 µg/dl; $p < 0,01$, $n = 12$; LNE +24,28 µg/dl, $p < 0,01$, $n = 16$; LE +22,61 µg/dl, $p < 0,01$, $n = 14$).

3.2.2.5 Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtortisol von V3 auf V4

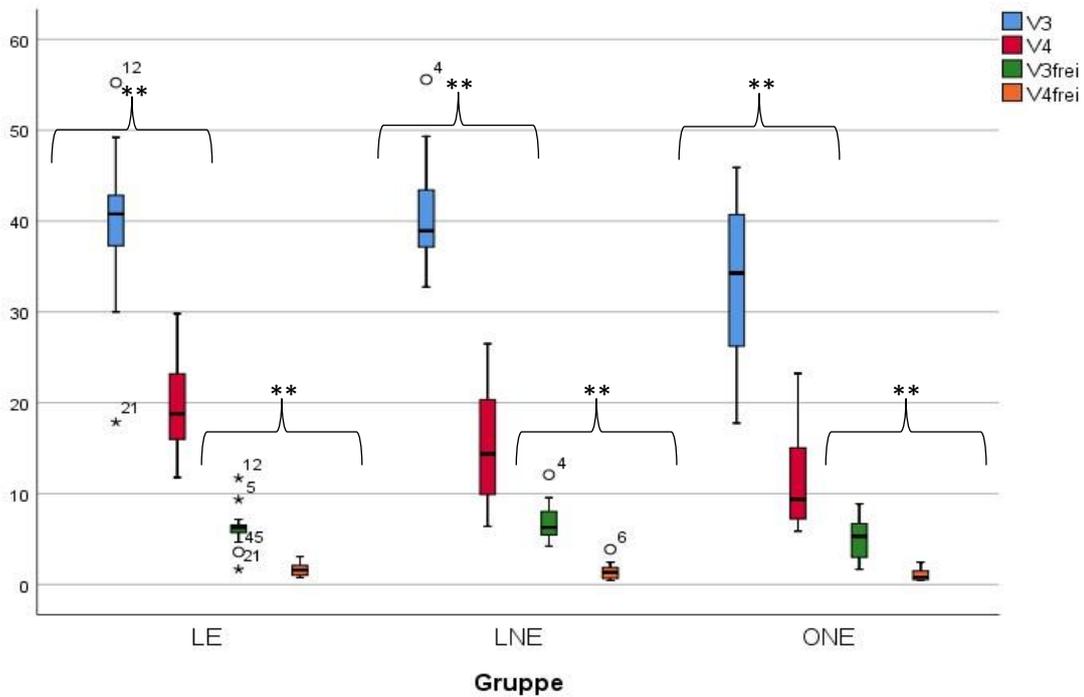


Abbildung 9: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g/dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor und nach der 24-stündigen Regenerationsphase. Blaue Boxplots: V3 GC; rote Boxplots V4 GC; grüne Boxplots V3 fC; orange Boxplots V4 GC.

Um die Regenerationsphase nach dem Marathon zu messen, wurden die V3 direkt nach dem Marathon mit den Werten von V4 am Tag nach dem Marathon verglichen. Hierbei zeigen sich in allen Gruppen sowohl bei Gesamtcortisol als auch bei freiem Cortisol signifikant sinkende Werte. (ONE: gesamt: $-21,61 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 13$; frei: $-3,99 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 13$; LNE: gesamt: $25,78 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 16$; frei: $5,42 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 16$; LE: gesamt: $20,11 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 16$; frei: $4,56 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,01$, $n = 16$).

3.2.2.6 Der Verlauf von freiem Cortisol und Gesamtortisol von V2 auf V4

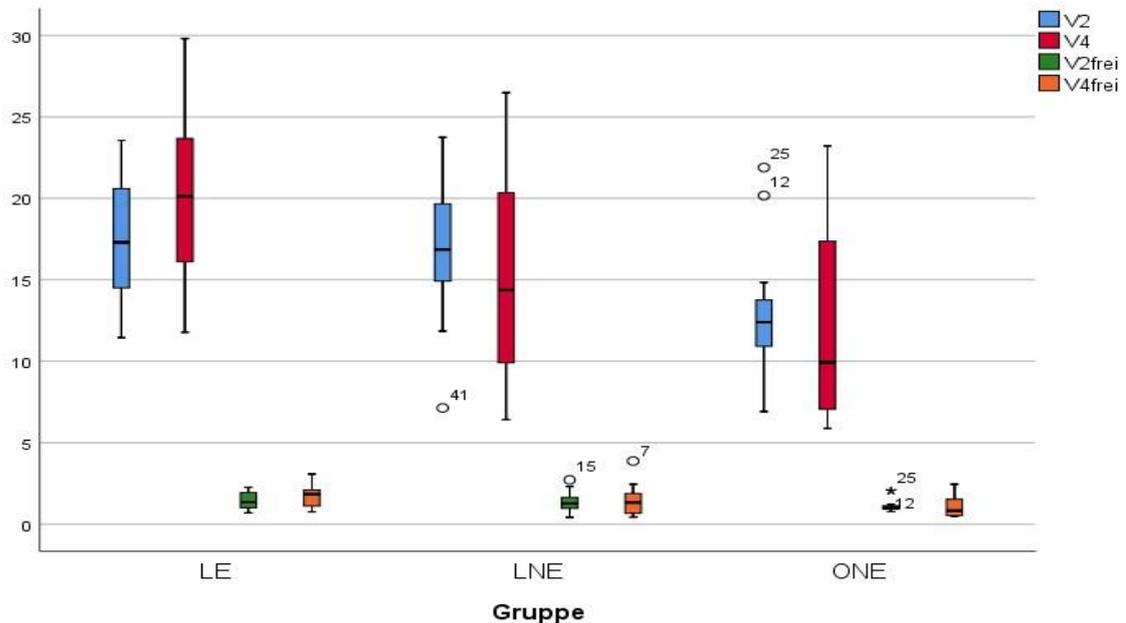


Abbildung 10: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor dem Marathon und nach der 24-stündigen Regenerationsphase. Blaue Boxplots: V2 GC; rote Boxplots V4 GC; grüne Boxplots V2 fC; orange Boxplots V4 fC.

Die Messung der Werte V4 diente zur Darstellung der Regeneration nach dem Marathon. Daher wird hier der Vergleich mit den Werten von V2, also den Werten vor dem Marathon herangezogen. Hierbei lässt sich beobachten, dass die Werte von freiem Cortisol und Gesamtcortisol bei den übergewichtigen, nicht Leistungssportlern 24 Stunden nach dem Marathon niedriger waren als direkt vor dem Marathon (frei: $-0,07 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0,583$, $n=12$; gesamt: $-1,52 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0,638$, $n=12$). Bei den normalgewichtigen, nicht Leistungssportlern lagen die Werte von freiem Cortisol leicht über den Ausgangswerten, die des Gesamtcortisols hingegen darunter (frei: $+0,04 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0,918$, $n=16$; gesamt: $-1,50 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0,438$, $n=16$). Bei den Leistungssportlern ergaben sich sowohl für das freie Cortisol, als auch für Gesamtcortisol in V4 höhere Werte als in V3 (frei: $+0,23 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0,221$, $n=14$; gesamt: $+2,50 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0,096$, $n=14$). Die Veränderung der Werte von V2 zu V4 war somit bei keiner der Versuchsgruppen signifikant.

3.2.3 Untersuchung der Korrelation von freiem Cortisol und Gesamtcortisol

Zu allen Messzeitpunkten zeigten sich zwischen freiem Cortisol und Gesamtcortisol starke Korrelationen. In V3 fielen diese mit $r_{sp}=0,949$; $p<0,001$; $n=47$, gefolgt von V4 mit $r_{sp}=0,920$; $p<0,001$; $n=47$ am stärksten aus. Vor dem Marathon erwies sich die Korrelation zwischen freiem Cortisol und Gesamtcortisol mit $r_{sp}=0,805$; $p<0,001$; $n=44$ in V2 als am geringsten, obwohl nach wie vor eine starke Korrelation nachzuweisen war. Auch vor dem 10-wöchigen Training V1 zeigte sich mit $r_{sp}=0,893$; $p<0,001$; $n=47$ eine starke Korrelation der Werte von freiem Cortisol und Gesamtcortisol.

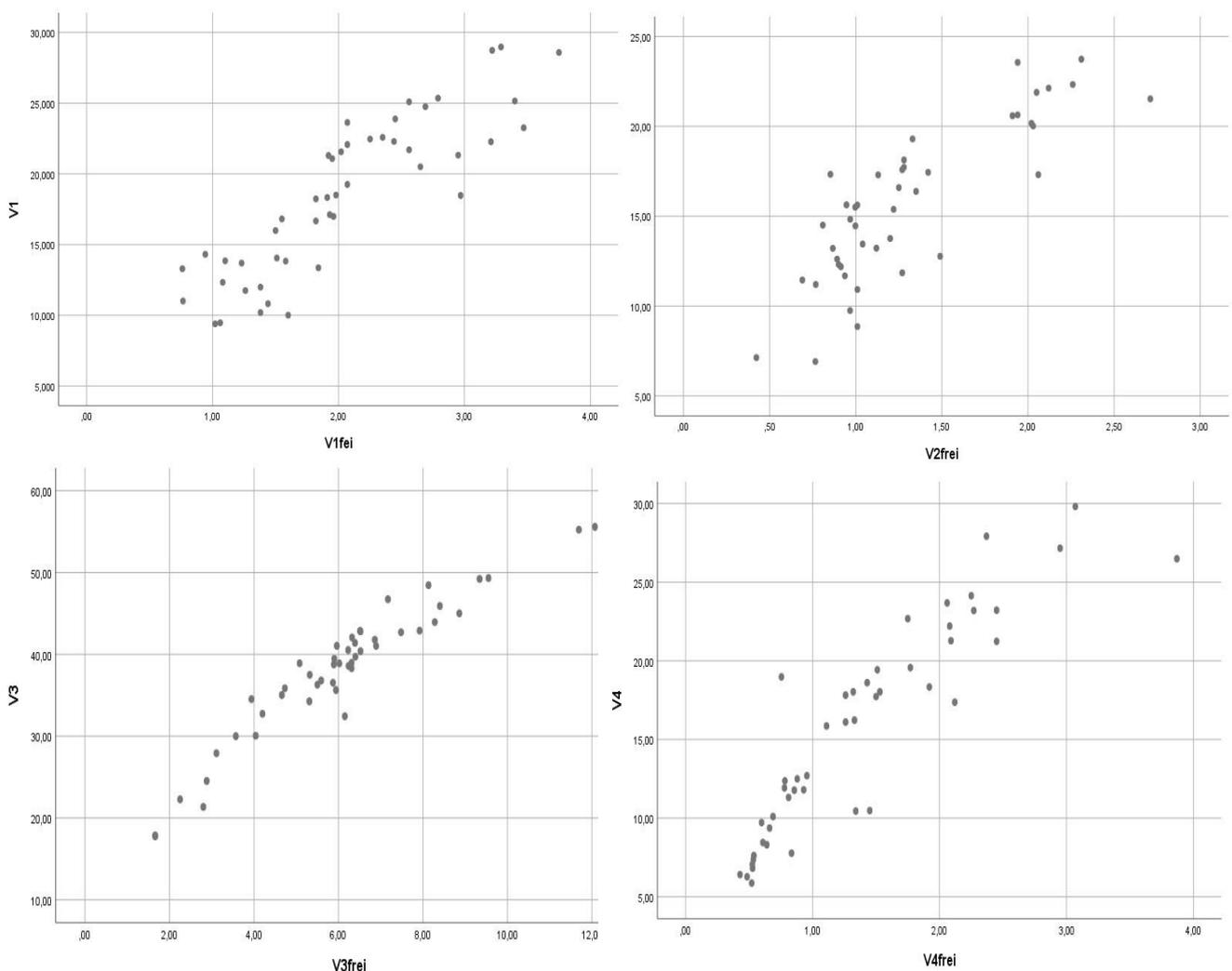


Abbildung 11: Darstellung der Korrelation von freiem Cortisol und Gesamtcortisol in einem einfachen Streudiagramm. Die X-Achse wird von den Werten von freiem Cortisol gebildet. Diesen werden die entsprechenden Werte des Gesamtcortisols auf der Y-Achse zugeordnet. Wie bereits im Spearman Test nachgewiesen zeigten sich in V3 und V4 stärkere Korrelationen als in V1 und V2.

3.2.4 Die Korrelation von Laufzeiten und Cortisol

Es wurden die in V3 gemessenen Werte von freiem Cortisol und Gesamtcortisol mit den Laufzeiten, in denen der Marathon abgeschlossen wurde, mittels Spearman-Test untersucht. In keiner der Gruppen ließ sich eine signifikante Korrelation von Laufzeit und freiem Cortisol und Gesamtcortisol nachweisen.

ONE: Gesamt: $r_{sp} = -0,380$; $p = 0,201$; $n = 13$; Frei: $r_{sp} = -0,429$; $p = 0,143$; $n = 13$

LNE: Gesamt: $r_{sp} = -0,038$; $p = 0,888$; $n = 16$ Frei: $r_{sp} = 0,047$; $p = 0,863$; $n = 16$

LE: Gesamt: $r_{sp} = -0,299$; $p = 0,261$; $n = 16$; Frei: $r_{sp} = -0,205$; $p = 0,447$; $n = 16$

3.2.5 Die Korrelation von Gesamtcortisol und dem Alter der Leistungssportler

Zu keinem der Zeitpunkte V1-V4 konnte eine Korrelation zwischen dem Alter der Leistungssportler aus der Gruppe LE und den jeweiligen Werten des Gesamtcortisols festgestellt werden. (V1: $r_{sp} = -0,236$; $p = 0,378$; $n = 16$, V2: $r_{sp} = -0,377$; $p = 0,184$; $n = 14$, V3: $r_{sp} = 0,074$; $p = 0,786$; $n = 16$, V4: $r_{sp} = -0,235$; $p = 0,381$; $n = 16$).

3.3 Cortison und Cortisol/Cortison Ratio während des München Marathons

3.3.1 Der Verlauf von Cortison aller Studienteilnehmer

Zu Beginn der Studie wurden mit $17,64 \pm 3,50$ $\mu\text{g/dl}$ die höchsten Cortisonwerte gemessen. Über die weiteren Messzeitpunkte nahmen diese kontinuierlich ab. So betragen sie vor dem Marathon noch $11,85 \pm 2,77$ $\mu\text{g/dl}$. Direkt nach dem Marathon waren sie auf $9,97 \pm 2,03$ $\mu\text{g/dl}$ gesunken und 24-Stunden nach dem Marathon auf $7,52 \pm 2,90$ $\mu\text{g/dl}$. Die Änderungen der Werte wurden jeweils mittels Wilcoxon-Test als hoch signifikant eingestuft ($p = 0.00$).

3.3.2 Der Verlauf der Cortison/Cortisol Ratio aller Studienteilnehmer

Vor Beginn des aeroben Ausdauertrainings betrug die Cortison/Cortisol Ratio aller Gruppen $7,1 \pm 2,4$. Durch das 10-wöchige Training erhöhte sich dieses Verhältnis der beiden Stresshormone auf $11,0 \pm 4,1$ (signifikante Änderung nach Wilcoxon: $p < 0.01$). Durch den Marathon stieg das Verhältnis von Cortisol zu Cortison auf 30.20 ± 9.29 an (signifikante Änderung nach Wilcoxon: $p < 0.01$). Nach der 24-stündigen Regenerationsphase sank das Verhältnis der Stresshormone auf $13,15 \pm 5,08$. Dieser Wert unterscheidet sich sowohl zu dem Wert von V2, als auch zum Wert von V3 signifikant (V3-V4: $p < 0.001$; V2-V4: $p < 0.05$).

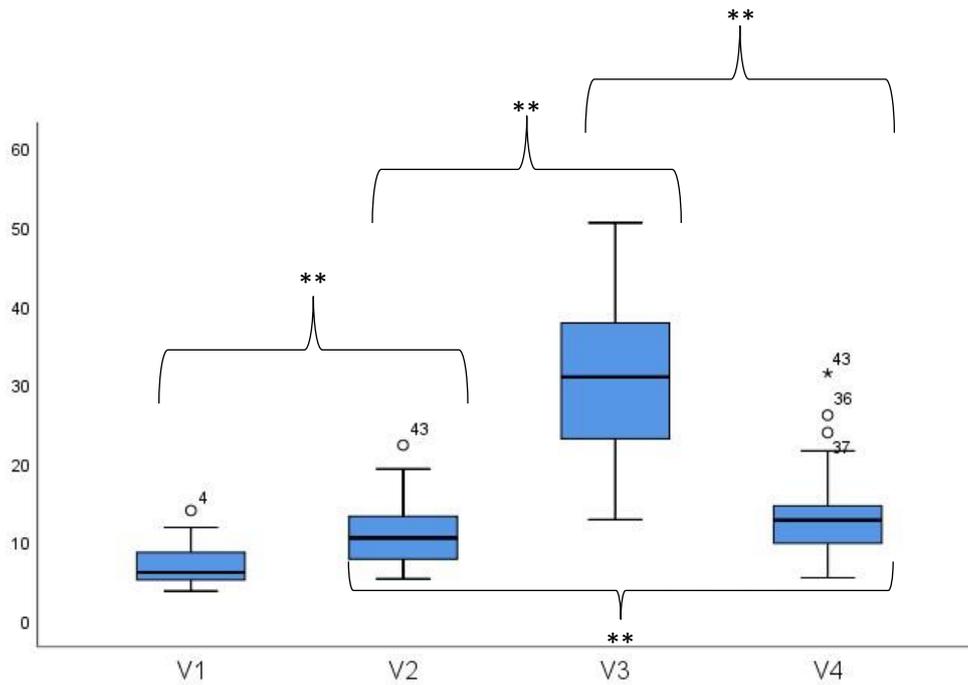


Abbildung 12: Darstellung der Cortisol/Cortison Ratio. Die Boxplots zeigen den Verlauf der Cortisol/Cortison Ratio aller Probanden über alle vier Messzeitpunkte hinweg. Zwischen V1-V2, V2-V3, V3-V4 und V2-V4 ließen sich signifikanten Änderungen nachweisen ($p < 0,01$).

3.3.3 Der Verlauf des Cortisons nach Gruppen

	ONE (n=13)				LNE (n=16)				LE (n=16)			
	Alter: 40 ± 6 Jahre				Alter 40 ± 6 Jahre				Alter 40 ± 7 Jahre			
	Laufstrecke: 35 ± 8 km/Woche				Laufstrecke: 37 ± 13 km/Woche				Laufstrecke: 57 ± 17 km/Woche			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Cortison in $\mu\text{g/dl}$	17,93 $\pm 2,95$	12,07 $\pm 3,28$	10,01 $\pm 1,72$	5,90 $\pm 2,46$	17,01 $\pm 3,59$	11,41 $\pm 2,53$	9,71 $\pm 2,58$	7,93 $\pm 3,06$	17,97 $\pm 4,03$	12,14 $\pm 2,60$	10,18 $\pm 1,79$	8,64 $\pm 2,57$

Tabelle 7: Verlauf der Werte des Cortisonspiegels im Blut nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Zwischen den einzelnen Gruppen konnten zu den Messzeitpunkten V1 bis V3 keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Lediglich in V4 zeigten sich Unterschiede zwischen den ONE und den LNE, sowie den ONE und den LNE (LNE-ONE: $p < 0,05$; LEONE: $p < 0,005$).

3.3.4 Der Verlauf der Cortison/Cortisol Ratio nach Gruppen

	ONE (n=13)				LNE (n=16)				LE (n=16)			
	Alter: 40 ± 6 Jahre				Alter 40 ± 6 Jahre				Alter 40 ± 7 Jahre			
	Laufstrecke: 35 ± 8 km/Woche				Laufstrecke: 37 ± 13 km/Woche				Laufstrecke: 57 ± 17 km/Woche			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Cortisol/	6.24	9.08	25.00	11.89	8.08	12.13	33.06	12.86	7.02	11.59	32,08	14,63
Cortison	± 2.00	± 3.88	± 9.18	± 5.73	$\pm 3,00$	± 3.90	± 7.10	± 3.78	± 1.95	± 4.00	± 9.80	± 5.51
Ratio												

Table 8: Verlauf der Cortisol/Cortison Ratio nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Vor Beginn des aeroben Ausdauertrainings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (LE-LNE: $p = 0,361$; LNE-ONE: $p = 0,081$; LE-ONE: $p = 0,206$).

Nach dem 10-wöchigen Training zeigte sich, dass bei der Gruppe ONE das Verhältnis von Cortison/Cortisol im Vergleich zu den Gruppen LE und LNE weniger stark anstieg, wodurch sich in V2 signifikante Unterschiede zwischen ONE und den anderen Gruppen nachweisen ließen (LNE-ONE: $p < 0,05$; LE-ONE: $p = < 0,01$). Zwischen LE und LNE ließ sich weiterhin kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,603$). Während nach dem Marathon zwischen den LNE und den ONE auch in V3 signifikante Unterschiede messbar waren ($p < 0,05$), ließen sich beim restlichen Vergleich der Gruppen untereinander keine signifikanten Unterschiede feststellen (LE-LNE: $p = 0,828$; LE-ONE: $p = 0,053$). Nach der 24-stündigen Regenerationsphase ließ sich ein signifikanter Unterschied nur zwischen LE und ONE nachweisen ($p < 0,05$).

3.3.5 Die Korrelation von Laufzeiten und Cortison bzw. der Cortison/Cortisol Ratio

Es wurden die in V3 gemessenen Werte von Gesamtcortisol und freiem Cortisol mit den Laufzeiten, in denen der Marathon abgeschlossen wurde, mittels Spearman-Test untersucht. In keiner der Gruppen ließ sich eine signifikante Korrelation von Laufzeit und freiem Cortisol oder Gesamtcortisol nachweisen.

ONE: -Cortison: $r_{sp} = 0,177$; $p = 0,564$; $n = 13$

-Cortison/Cortisol Ratio: $r_{sp} = 0,137$; $p = 0,655$; $n = 13$

LNE: -Cortison: $r_{sp} = -0,096$; $p = 0,724$; $n = 16$

-Cortison/Cortisol Ratio: $r_{sp} = -0,010$; $p = 0,970$; $n = 16$

LE: -Cortison: $r_{sp} = 0,000$; $p = 1,000$; $n = 14$

-Cortison/Cortisol Ratio: $r_{sp} = -0,420$; $p = 0,135$; $n = 14$

Die Korrelation von Cortison bzw. der Cortison/Cortisol Ratio und dem Alter der Leistungssportler

Zu keinem der Zeitpunkte V1-V4 konnte eine Korrelation zwischen dem Alter der Leistungssportler aus der Gruppe LE und den jeweiligen Werten des Cortisons festgestellt werden (V1: $r_{sp} = -0,263$; $p = 0,385$; $n = 13$, V2: $r_{sp} = 0,133$; $p = 0,651$; $n = 14$, V3: $r_{sp} = -0,338$; $p = 0,237$; $n = 14$, V4: $r_{sp} = -0,444$; $p = 0,097$; $n = 15$). Zudem konnte zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zwischen dem Alter der Leistungssportler aus der Gruppe LE und der jeweiligen Cortison/Cortisol Ratio festgestellt werden (V1: $r_{sp} = -0,122$; $p = 0,664$; $n = 15$, V2: $r_{sp} = -0,314$; $p = 0,275$; $n = 14$, V3: $r_{sp} = 0,351$; $p = 0,219$; $n = 14$, V4: $r_{sp} = -0,404$; $p = 0,136$; $n = 15$).

3.4 Auswertung Transeurope Footrace

3.4.1 Zusammenhang des Gesamtcortisols und dem Alter der Probanden

Beim Vergleich zwischen den Cortisolkonzentrationen und dem Alter der Probanden zeigte sich lediglich während $V2_{TEFR}$ also 1000 km nach dem Start, eine Korrelation zwischen den Werten ($r_{Sp}=0,424$; $p<0,01$ $n=39$).

Zu den anderen Zeitpunkten ($V1_{TEFR}$, $V3_{TEFR}$, $V4_{TEFR}$ und $V5_{TEFR}$) konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und Cortisolspiegel festgestellt werden .

3.4.2 Der Verlauf des Gesamtcortisols

Der von Liu et al. beschriebene Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und höheren Cortisolspiegeln konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. (Liu et al., 2017). Um jedoch eine bessere Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der München Marathon Studie zu erreichen, werden im Folgenden nur die Daten der 40 Männer analysiert.

	$V1_{TEFR}$	$V2_{TEFR}$	$V3_{TEFR}$	$V4_{TEFR}$	$V5_{TEFR}$
Gesamtcortisol in $\mu\text{g}/\text{dl}$ nur Männer (n=40)	11,65 \pm 4,76	13,09 \pm 5,04	13,34 \pm 5,36	14,35 \pm 11,21	14,68 \pm 9,35

Tabelle 9: Verlauf der Werte von Gesamtcortisol der am TEFR teilnehmenden Männer. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung in $\mu\text{g}/\text{dl}$ angegeben.

Im Vergleich der Werte vor Start des Marathons ($V1_{TEFR}$) mit den Werten nach 1000 km ($V2_{TEFR}$) konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Der Wert des Gesamtcortisols erhöhte sich hierbei um $1,44\mu\text{g/dl}$ ($V2_{TEFR}-V1_{TEFR}$, $p=0,278$; $N=37$). Auch im Vergleich $V1_{TEFR}$ nach 1000 Km mit $V3_{TEFR}$ nach 2000 Km konnte kein signifikanter Anstieg des Cortisolspiegels festgestellt werden ($V3_{TEFR}-V2_{TEFR}$: $+0,25\mu\text{g/dl}$; $p=0,751$; $N=26$). Zwischen $V3_{TEFR}$ und $V4_{TEFR}$ zeigte sich ebenfalls ein leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg ($V4_{TEFR}-V3_{TEFR}$: $+0,99\mu\text{g/dl}$; $p=0,162$; $N=23$). Ähnlich verlief es zwischen den beiden letzten Messzeitpunkten $V4_{TEFR}$ und $V5_{TEFR}$ ($V5_{TEFR}-V4_{TEFR}$: $+0,33\mu\text{g/dl}$; $p=0,914$; $N=27$). Auch beim Vergleich der Ausgangswerte vor dem Start mit den jeweiligen Messungen $V2_{TEFR}$ bis $V5_{TEFR}$ zeigte sich während des Marathons zwar immer ein erhöhter Wert, dieser Unterschied war jedoch in keinem der Fälle signifikant.

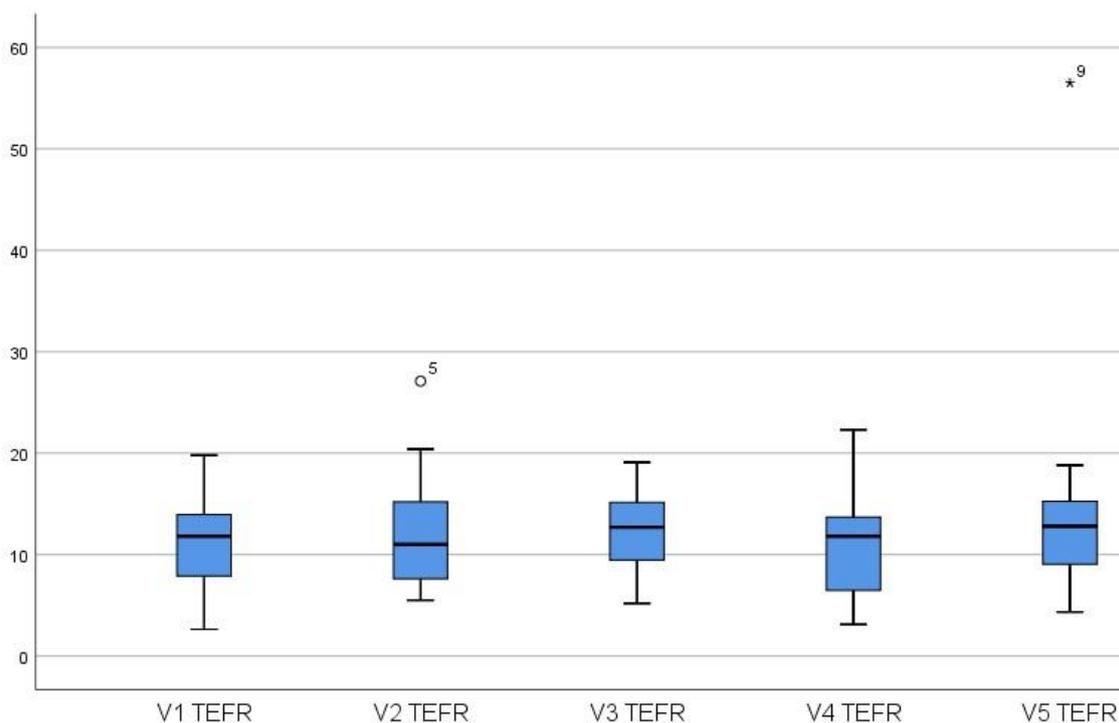


Abbildung 13: Darstellung des Verlaufes des Gesamtcortisols über den gesamten Ultramarathon hinweg. Zu keinem der Messzeitpunkte zeigten sich zu $V1$ signifikant unterscheidende Werte. Auch im Verlauf wiesen die Läufer zwischen den Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zum jeweils vorherigen Messzeitpunkt auf.

3.4.3 Vergleich von Gesamtcortisol TEFR mit Gesamtcortisol München Marathon

Bereits vor dem Start weisen die Athleten des TEFR mit $11,65 \pm 4,76 \mu\text{g/dl}$ signifikant niedrigere Werte auf als die Gruppe der LE Sportler des München Marathons mit $17,25 \pm 3,82 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0,01$). Ebenso verhält es sich beim Vergleich der Werte während $V_{2\text{TEFR}}$, $V_{3\text{TEFR}}$, $V_{4\text{TEFR}}$ und $V_{5\text{TEFR}}$ ($V_{2\text{TEFR}} = 13,09 \pm 5,04$; $V_{3\text{TEFR}} = 13,34 \pm 5,36 \mu\text{g/dl}$; $V_{4\text{TEFR}} = 14,35 \pm 11,21 \mu\text{g/dl}$; $V_{5\text{TEFR}} = 14,68 \pm 9,35 \mu\text{g/dl}$) des TEFR mit den Werten der LE direkt nach dem München Marathon ($\text{LE} = 39,86 \pm 8,24 \mu\text{g/dl}$). Die Unterschiede sind jeweils mit $p < 0,01$ signifikant.

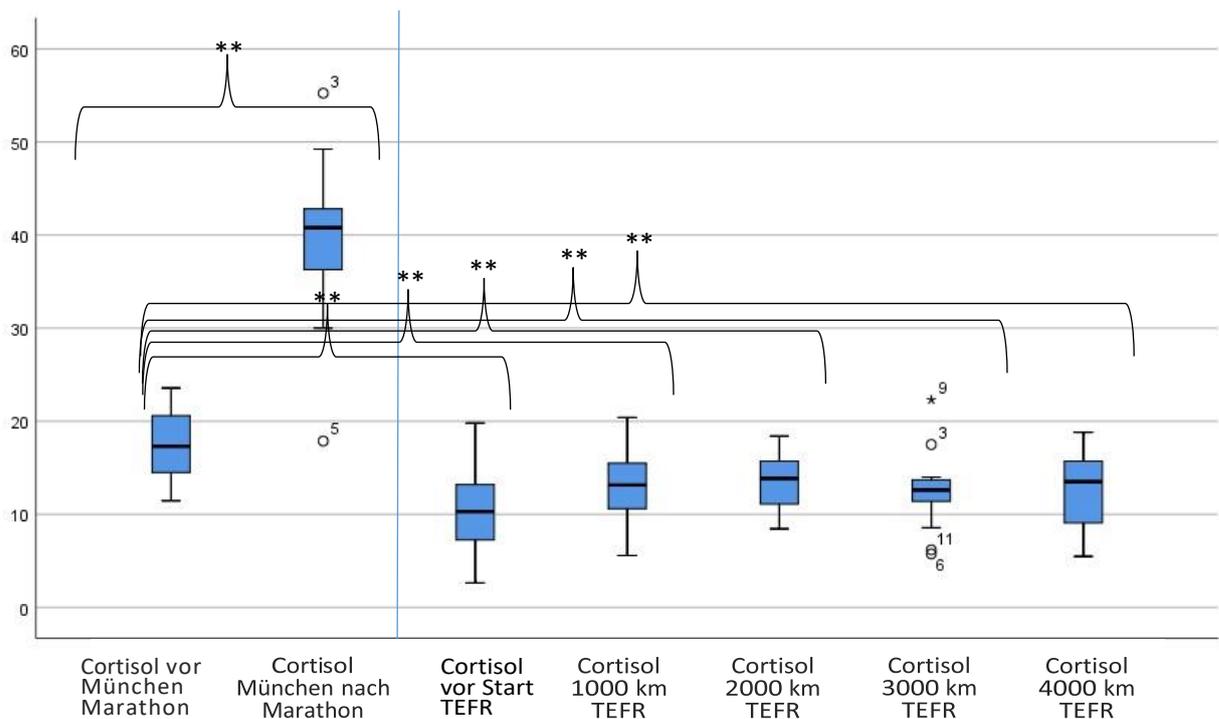


Abbildung 14: Darstellung des Verlaufes des Gesamtcortisols über den gesamten Ultramarathon hinweg sowie der Cortisolverlauf der Leistungssportler des München Marathons. Während der Cortisolspiegel der München Marathon Sportler einen deutlichen Anstieg erkennen lassen erhöhen die Werte der TEFR Sportler sich nicht.

3.4.4 Vergleich von Gesamtcortisol mit der durchschnittlichen Geschwindigkeit

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Laufgeschwindigkeit und dem Gesamtcortisol der Läufer während $V1_{TEFR}$ festgestellt werden ($r_{Sp}=0,034$; $p=0,838$; $n=38$). In $V2_{TEFR}$ hingegen zeigte sich eine negative Korrelation der beiden Werte ($r_{Sp}=-0,384$; $p<0,05$; $n=39$). Je höher die Cortisolkonzentration hier war, desto niedriger war die durchschnittliche Laufgeschwindigkeit. In den darauffolgenden Messungen konnte dieser Trend nicht mehr nachgewiesen werden. In $V3_{TEFR}$ ($r_{Sp}=0,07$; $p=0,735$ $n=26$), $V4_{TEFR}$ ($r_{Sp}=0,217$; $p=0,241$ $n=31$) und $V5_{TEFR}$ ($r_{Sp}=0,129$; $p=0,504$ $n=29$) zeigte sich keine signifikante Korrelation der Werte. Die Streudiagramme von Abbildung 19 verdeutlichen visuell die mittels Spearman Test errechneten Korrelationen.

4. Diskussion

4.1 Unterschiede der Ausschüttung von Cortison, freiem Cortisol und Gesamtcortisol

Neben den beeinflussenden Faktoren auf die Ausschüttung von Cortisol wurde untersucht, ob sich durch die Messung von Gesamtcortisol eine gleichwertige Aussage über das Stresslevel eines Patienten treffen lässt, als durch die Messung von freiem Cortisol, welche aufwändiger und kostenintensiver ist. Da im Normalfall über 90% des Cortisols gebunden vorkommt, war auch in der München-Marathon-Studie das Gesamtcortisol zwischen sieben und zwölfmal so hoch wie das freie Cortisol. Bei der Analyse der beiden Werte ließ sich ein ähnlicher Verlauf der beiden Graphen über die Messzeitpunkte V1-V4 feststellen. Vorausgegangene Studien beschrieben zwar ebenfalls eine Korrelation der beiden Werte, der Wert des freien Cortisols wies hier aber insbesondere in der Akutphase-Reaktion eine verglichen mit dem Gesamtcortisol erhöhte Dynamik auf. Eine Berechnung des freien Cortisols auf Grundlage des Gesamtcortisols führt somit bei einigen Patienten unter extremen Stresssituationen zu Ungenauigkeiten und falschen Ergebnissen. Diese Studien wurden jedoch nicht an gesunden Probanden durchgeführt, sondern an schwer kranken Intensivpatienten (Vogeser, 2003).

Anders als die Werte von freiem Cortisol und Gesamtcortisol nahm die Cortisolkonzentrationen über den Verlauf der München Marathon Studie kontinuierlich ab. Die Cortisol/Cortison Ratio stieg somit im Vergleich zur reinen Cortisolkonzentration an. Dies könnte mit dem Umstand zusammenhängen, dass Cortison im Körper nicht selbst synthetisiert wird, sondern Cortisol durch die 11β -HSD-2 zu Cortison umgewandelt wird. In akuten Stresssituationen reduziert der Körper die Aktivität dieses Enzyms und reduziert somit die Umwandlung von Cortisol zu Cortison. Gleichzeitig wird Aktivität der 11β -HSD-1 erhöht, um ausreichend aktives Cortisol zu Verfügung zu haben. Dadurch nimmt die Cortisonkonzentration in Belastungssituationen kontinuierlich ab (Bobbert et al., 2005). Das Verhältnis aus Cortisol und Cortison bildet das akute Stressereignis des Marathons weniger genau ab als die alleinige Messung des Cortisols. Die kumulative Belastung über einen längeren

Zeitpunkt wird jedoch besser dargestellt, da nicht nur die Erhöhung des aktiven Cortisols, sondern auch der Verbrauch des gespeicherten Cortisols miteinbezogen wird. Bereits in vorherigen Studien wurde die Möglichkeit der Überwachung von Trainingsprogrammen mittels Cortisol/Cortison Ratio diskutiert (Bouaziz et al., 2016, Atlaoui et al., 2004).

4.2 Auswirkungen von Ernährungszustand, Trainingszustand, Alter und Laufgeschwindigkeit auf die Ausschüttung von Cortisol

Neben der Wechselwirkung von Stress und Erholung gibt es weitere Einflussfaktoren auf die Cortisolkonzentration. Die Einteilung der Probanden der München Marathon Studie in übergewichtige nicht-Leistungssportler (ONE), nicht übergewichtige nicht Leistungssportler (LNE) und in Leistungssportler (LE), diente dazu diese Faktoren und ihren Einfluss zu untersuchen. Das Körpergewicht hatte sowohl Einfluss auf den Wert des Gesamtcortisol in Ruhe, als auch unter Belastung. Die übergewichtigen Sportler (ONE: BMI > 30kg/m²) zeigten im Vergleich zu den ihrem Trainingszustand entsprechenden Personen (LNE: BMI < 30kg/m²) signifikant niedrigere Werte von Gesamtcortisol während aller Messzeitpunkte V1-V4. In vorherigen Studien wurde nachgewiesen, dass bei übergewichtigen Personen die Cortisolausschüttung zwar erhöht ist, die Blutkonzentration aber normal, bzw. wie das Gesamtcortisol in der München Marathon Studie, sogar niedriger als in der Vergleichsgruppe (Björntorp and Rosmond, 2000). Eine Erklärung hierfür ist zum einen ein schnellerer Abbau durch eine höhere Aktivität der 5 α -Reduktase und zum anderen eine verminderte Umwandlung von Cortison in Cortisol durch die 11 β -HSD1 in der Leber (Rask et al., 2001).

Bei der Betrachtung des biologisch aktiven, freien Cortisols hingegen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Hier könnte die Rolle des gebundenen Cortisols als Reserve zum Tragen kommen. So hat der Körper der am Marathon teilnehmenden übergewichtigen Sportler zwar insgesamt mehr Cortisol verbraucht, dieses konnte jedoch ausreichend schnell aus dem Speicher des

gebundenen Cortisols regeneriert werden sodass beim aktiven Cortisol kein Unterschied festgestellt werden konnte.

Anders als das Körpergewicht hatte der Trainingszustand der Sportler keinen signifikanten Einfluss auf die Cortisolkonzentration. Hierzu wurden die Daten der normalgewichtigen nicht Leistungssportler (LNE) und der Leistungssportler (LE) verglichen. Zu keinem der Messzeitpunkte konnten hierbei signifikante Unterschiede der Cortisolspiegel festgestellt werden. Bei genauerer Betrachtung der absoluten Werte fällt jedoch auf, dass das 10-wöchige Trainingsprogramm in der Gruppe der LE mit einer Reduktion der Cortisolkonzentration von $1,90 \mu\text{g/dl}$ einen geringeren Effekt hatte als auf die Gruppe der LNE mit einer Reduktion von $3,29 \mu\text{g/dl}$. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Leistungssportler schon vor der Teilnahme an der München Marathon Studie regelmäßig Trainingsprogramme absolviert haben und die Effekte somit weniger stark ausgeprägt waren als bei den weniger trainierten Sportlern der LNE Gruppe. Während des Marathons hingegen erhöhten sich die Werte des Gesamtcortisols mit $24,28 \mu\text{g/dl}$ (LNE) bzw. $22,61 \mu\text{g/dl}$ (LE) nahezu gleichermaßen. Dies wiederum könnte mit der Belastung des Marathons an sich zusammenhängen. Anders als bei psychischen Stressoren oder festgelegten körperlichen Belastungen, auf die jeder Mensch individuell reagieren kann, bringt die Teilnahme an einem Marathon jeden Sportler an seine persönlichen Grenzen. Nicht Leistungssportler absolvierten den Marathon zwar langsamer, die Belastung/Überlastung war für sie jedoch genauso einzustufen wie für Leistungssportler. Diese waren zwar besser trainiert, erreichten jedoch durch höhere Laufgeschwindigkeiten dasselbe Stresslevel. Dies ist vermutlich auch der Grund, warum die Laufgeschwindigkeit weder innerhalb der München Marathon Studie noch innerhalb der TEFR Studie eine signifikante Auswirkung auf die Cortisolspiegel der Läufer zeigte. In einer Studie 2019 von Bae et al. Veröffentlichten Studie wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen der Laufzeit von männlichen Marathonläufern und der Ausschüttung von Stresshormonen untersucht. Hier zeigte sich zwar eine Korrelation zwischen der Laufzeit und Aldosteron sowie Progesteron, es wurden jedoch ebenfalls keine Korrelation mit der Cortisolkonzentration festgestellt (Bae et al., 2019).

Neben Laufgeschwindigkeit, Ernährungs- und Trainingszustand wurden auch die Einflüsse des Alters der Probanden auf die Cortisolkonzentration untersucht. Hierbei zeigten sich weder bei den Teilnehmern des TEFR, noch bei den Leistungssportlern des München Marathons eine durch das Alter der Probanden beeinflusste

Cortisolkonzentration. In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Alter und erhöhten Cortisolspiegeln festgestellt. Diese wurden jedoch an durchschnittlich fitten Personen durchgeführt und signifikante Unterschiede der Cortisolspiegel waren erst ab einem Alter von 50 Jahren nachweisbar. (Fineschi et al., 2010, Van Cauter et al., 1996, Van Cauter et al., 2000). Die Sportler des München Marathons waren mit 40 ± 7 Jahren unter dieser Grenze. Die Teilnehmer der TEFR-Studie hingegen waren im Durchschnitt $49,3 \pm 10,5$ Jahre alt, wobei 22 Personen ≥ 50 Jahre alt waren. Trotzdem ließ sich auch hier keine Korrelation zwischen Alter und Cortisolkonzentration nachweisen. Dies könnte an der weit überdurchschnittlichen Fitness der Teilnehmer liegen. In der München Marathon Studie konnten an unter 50-jährigen Probanden keine signifikant veränderten Werte zwischen Leistungssportlern und nicht Leistungssportlern festgestellt werden. In weiteren Studien wäre somit eine Untersuchung von den Einflüssen der körperlichen Fitness auf die Ausschüttung von Cortisol im Alter über 50 interessant. In den beiden untersuchten Studien beeinflusste neben der Belastungsintensität (Training vs. Marathon vs. Ultramarathon) somit lediglich der Ernährungszustand (ONE vs. LNE) der Teilnehmer die Ausschüttung des Cortisols signifikant.

4.3 Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Ausschüttung Cortisol

Die gemäßigte körperliche Belastung, in Form des 10-wöchigen Trainings, führte zu einer Reduzierung des freien Cortisols und des Gesamtcortisols in allen Gruppen des München Marathons. Ebenso nahmen Gewicht, Bauchumfang und Körperfett der an der Studie Teilnehmenden Sportler ab und die individuelle anaerobe Schwelle zu.

Diese Ergebnisse lassen zu dem Schluss kommen, dass bereits 10 Wochen leichtes Ausdauertraining einen modulatorischen Effekt auf die Ausschüttung oder den Abbau der Stresshormone haben und diese Werte senken können. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer von

Heidarianpour et al. durchgeführten Studie. Hier konnte zusätzlich festgestellt werden, dass ein Abbruch des regelmäßigen Trainings zu einer erneuten Zunahme des Cortisols führte (Heidarianpour et al., 2019). In einer zuvor von Hill et al. durchgeführten Studie konnte ein ähnlicher Effekt nachgewiesen werden. Hier erhöhte Training, welches mit 60% der maximalen Leistungsfähigkeit absolviert wurde, den Cortisolspiegel der Probanden, während Training, welches mit 40% der maximalen Leistungsfähigkeit absolviert wurde, diesen reduzieren konnte (Hill et al., 2008).

Insbesondere chronische Krankheiten wie Depressionen, welche mit erhöhten Cortisolspiegeln in Verbindung gebracht werden, könnten von einer Senkung der Stresshormone durch leichtes Training profitieren (Rahman et al., 2018). Zusätzlich kann mit Senkung des Cortisolspiegels das Risiko für Krankheiten wie Diabetes, Krebserkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen gesenkt werden (Zamani-Alavijeh et al., 2018, Mitra et al., 2018, Fineschi et al., 2010). Vor allem im Beruf stellt Stress ein gesellschaftliches Problem der gegenwärtigen Zeit dar. In der „Finnish Health 2000 Study“ gaben 25,2% der Arbeitnehmer Symptome für ein moderates und 2,4% für ein schweres Burnout an (Ahola et al., 2005). Das Burnout-Syndrom steht, wie viele andere chronische Krankheiten, mit erhöhten Cortisolspiegeln in Verbindung (Melamed et al., 1999). In anderen, an Parkinsonpatienten durchgeführten Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass Ausdauertraining dabei helfen kann, die bei Parkinson erhöhten morgendlichen Cortisolspiegel zu senken (Smyth et al., 2019). Ebenso könnten vom Burnout-Syndrom betroffene Patienten von einer Reduktion der Cortisolspiegel durch leichtes Ausdauertraining profitieren und ihren Stress besser bewältigen. Im besten Falle könnte ein Ausbruch der Symptome sogar gänzlich verhindert werden.

Eine von dem gewohnten Training abweichende, stärkere Trainingsbelastung führt hingegen zu physischem Stress und damit zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol (Rowell et al., 2018). So auch im München-Marathon, dessen Auswirkungen in Phase 2 der Studie untersucht wurden. Hier konnte in allen Gruppen ein signifikanter Anstieg des Cortisols nachgewiesen werden. Dieser Anstieg spiegelt die physiologische Reaktion des Körpers auf Stress wieder (Skoluda et al., 2012, Wheeler et al., 1994). Die Ausschüttung von Stresshormonen soll dem Körper dabei helfen Energie bereitzustellen und leistungsfähiger zu werden. Zudem hilft Cortisol dem Körper eine im Zuge der Überbelastung auftretende Überreaktion des Immunsystems einzudämmen (Bonifazi et al., 2009). Normalerweise findet nach Ende der Belastung

eine Normalisierung der Cortisolkonzentration statt (Karkoulias et al., 2008). In der München Marathon Studie konnte diese Normalisierung schon 24 Stunden nach dem Marathon bei allen drei Gruppen beobachtet werden. Dies betraf sowohl das freie als auch das Gesamtcortisols. Der Körper ist also mit ausreichend Ruhe in der Lage sich rasch von stressreichen Ereignissen zu erholen. Somit ist nicht von bleibende Schäden auszugehen.

Die Reaktion des Körpers auf große Belastungen ohne ausreichende Erholungsphasen wurde in der TEFR Studie untersucht. Betrachtet man die Werte des Gesamtcortisols der Leistungssportler des TEFR zeigt sich, dass diese vor dem Rennen signifikant niedrigere Werte hatten als die Gruppe der Leistungssportler des München Marathons (LE). Die Werte lagen jedoch mit $11,65 \pm 4,76 \mu\text{g/dl}$ (TEFR) bzw. $17,25 \pm 3,82$ (LE) innerhalb des Referenzbereiches von Gesamtcortisol ($10\text{--}25 \mu\text{g/dl}$) (Luppa and Steimer, 2019) und die Schwankung könnte auf die kleinen Probandengruppen in Verbindung mit physiologischen Schwankungen zurückzuführen sein. Während des TEFR und des zweifelsohne damit in Verbindung stehenden körperlichen Stresses erfolgte darauf jedoch keine Erhöhung der Cortisolkonzentration. Über alle fünf Messzeitpunkte hinweg ließ sich kein signifikanter Anstieg des Gesamtcortisols nachweisen. Dieses Ergebnis steht nicht nur im Gegensatz zu der München Marathon Studie, sondern auch zu einer von Pestell et al. durgeführten Studie. Hier wurde die Cortisolkonzentration von Läuferinnen und Läufern vor und nach eines sieben Tage und 23 Stunden andauernden und 1000 km langen Ultramarathons durch Australien untersucht. Wie in der München Marathon Studie konnte dabei ein signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Cortisolkonzentration von normalen Werten vor dem Marathon, auf erhöhte danach festgestellt werden (Pestell et al., 1989). Bei genauerer Betrachtung der Einzelwerte zeigte sich in dieser Studie jedoch nur bei drei von acht Läufern ein Anstieg auf Werte über die Norm, während sich bei ebenfalls drei Läufern kein signifikanter Anstieg des Cortisols feststellen ließ. Der Anstieg der Cortisolkonzentration war somit deutlich weniger aussagekräftig als der Anstieg der Cortisolkonzentration der München Marathon Sportler.

In vorherigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass nicht nur sportliche Extrembelastung, sondern auch andere körperliche Belastungen wie zu geringe Nahrungsaufnahme oder schwere Krankheit die zyklische Cortisolausschüttung aus dem Gleichgewicht bringen können (dos Santos et al., 2007). Hierbei konnte jedoch meist eine Erhöhung der Cortisolkonzentration festgestellt werden (Ritschel et al.,

2018). Lediglich eine zu geringe Aufnahme von Proteinen scheint im Versuch mit Mäusen die Produktion von Cortisol zu stören und könnte für niedrige Cortisolspiegel mit verantwortlich sein (Tsuda et al., 2019).

In einer Studie von Peeters et al wurden die Cortisolspiegel von schwer kranken Patienten auf Intensivstationen verfolgt. Diese wiesen in den ersten 28 Tagen, entsprechend ihrer Stressexposition, erhöhte Cortisolkonzentrationen auf. Bei Patienten, deren kritischer Zustand jedoch über 28 Tage hinausging, konnten in den folgenden Tagen keine erhöhten Cortisolkonzentration festgestellt werden (Peeters et al., 2018). Ebenso konnten in einer früheren Studie an einigen Schock-Patienten niedrige Cortisolkonzentrationen nachgewiesen werden (Gannon et al., 2006). Der Zustand, in dem der Körper durch Schock oder lange andauernde schwere Krankheit nicht mehr ausreichend hohe Cortisolspiegel aufrechterhalten kann, wird von Experten als „critical illnessrelated corticosteroid insufficiency“ bezeichnet.

Der Stress und die körperliche Belastung der Läufer des TEFR begannen nicht erst mit dem Start des Marathons. Monatelanges Training könnte für einen ähnlichen Effekt gesorgt haben, wie die über 28 Tage andauernde Krankheit bei Intensivpatienten und auch hier das Ausbleiben der erhöhten Cortisolspiegel verursachen. Dies könnte wiederum auf eine zentrale adrenokortikale Suppression hindeuten, welche erst bei lang andauernden und starken Belastungen auftritt. Die Werte der Stresshormone CGA, Copeptin sowie der kardialen Stressmarker cTnI und NT-pro-BNP stiegen während der ersten 1000 km des Rennens signifikant an und blieben bis zum Ende des Marathons gegenüber dem Startwert ($V1_{TEFR}$) konstant erhöht (Schwer, 2018). Diese Stressmarker werden jedoch nicht über den Hypothalamus und die Hypophyse reguliert. Somit nimmt Cortisol eine Sonderstellung unter den Stresshormonen ein und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse scheint durch lang andauernden und extremen Stress aus dem Gleichgewicht gebracht werden zu können. Diese Dysregulation durch zu viel Stress kann je nach Dauer und Intensität sowohl Hypo-, als auch Hypercortisolismus verursachen (Heim et al., 2000).

Bei den Läufern des München Marathons zeigte sich, dass sich die Cortisolkonzentration der Gruppe der Leistungssportler im Laufe des Marathons mehr als verdoppelten. Hier scheint die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu funktionieren und der Körper physiologisch auf die Belastung zu reagieren. Die Belastung eines Ultramarathons hingegen geht weit über die Belastung eines einfachen Marathons hinaus. Hier zeigten sich ähnlich wie bei Schock-Patienten und

Patienten mit lang andauernden kritischen Krankheiten normale oder sogar niedrige Cortisolspiegel. Ohne die physiologische Reaktion auf einen Stressor, mit dem Anstieg des Cortisols bei Stress und Abfall in der Zeit danach, fehlt dem Körper jedoch ein wichtiger Mechanismus den Stress zu verarbeiten. So konnten bei Burnout Patienten mit einem physiologischen stressbezogenen Anstieg des Cortisols mildere Symptome festgestellt werden, als bei Burnout Patienten mit geringem Anstieg des Cortisols (Lennartsson et al., 2015). Außerdem konnte in einer von Lin et al. durchgeführten Studie ein Zusammenhang zwischen adäquater Cortisolausschüttung und verbesserter Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden (Lin et al., 2020).

4.4 Grenzen der Studien

Mit 20 Teilnehmern pro Studiengruppe des München Marathons stand eine vergleichsweise niedrige Anzahl an Versuchspersonen zur Verfügung. Durch den Ausfall 13 weiterer Sportler infolge muskuloskelettaler Verletzungen oder viraler Infektionen während der Trainingsphase, sank die Anzahl der Probanden zusätzlich. Eine größere Probandenzahl wäre für eine bessere statistische Aussagekraft wünschenswert gewesen.

Die durch das 10-wöchige Training repräsentierte leichte körperliche Belastung war mit drei bzw. vier Trainingseinheiten pro Woche professionell geleiteten Trainings vermutlich härter als das typische leichte Training der breiten Bevölkerung. Zudem hatten alle Versuchspersonen bereits mindestens einen Halbmarathon oder Marathon absolviert und starteten schon vor dem Trainingsprogramm mit einem gegenüber der normalen Bevölkerung erhöhten Fitnessgrad. Der Startzeitpunkt der Wissenschaftsmarathons war mit 8:00 Uhr zwei Stunden früher als der des eigentlichen München Marathons mit 10:00 Uhr. Somit war auch die vor dem Marathon durchgeführte Blutentnahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Aufgrund der circadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung könnte es hier zu verfälschten Werten gekommen sein.

Die Leistungssportler der München Marathon Studie waren mit 40+7 Jahren im Durchschnitt ca. 9,3 Jahre jünger als die Teilnehmer der TEFr-Studie mit $49,3 \pm 10,5$

Jahren. Da sich in keiner der beiden Studien eine Korrelation zwischen Alter und Cortisolkonzentration nachweisen ließ, ist dies jedoch zu vernachlässigen. Zudem ist der Effekt, dass ältere Männer erhöhte Cortisolspiegel aufweisen, erst ab einem Alter von 50 Jahren signifikant nachweisbar (Fineschi et al., 2010, Van Cauter et al., 1996, Van Cauter et al., 2000).

Auch die TEFR-Studie verfügte mit 44 Teilnehmern über eine vergleichsweise kleine Anzahl an Versuchspersonen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der München Marathon Studie wurden zudem die vier Frauen in der Auswertung nicht berücksichtigt, sodass nur die Daten von 40 Versuchspersonen untersucht wurden. Leider konnten zusätzlich nicht zu jedem Messzeitpunkt von allen noch am Lauf teilnehmenden Läufern Blutproben gewonnen werden ($V1_{TEFR}$: N=38; $V2_{TEFR}$: N=39; $V3_{TEFR}$: N=26; $V4_{TEFR}$: N=31; $V5_{TEFR}$: N=29), sodass nur von 19 Läufern Cortisolkonzentrationen aller fünf Messzeitpunkte vorlagen. Auch hier wäre ein größeres Kollektiv wünschenswert gewesen. Aufgrund des internationalen Läuferkollektivs war im Rahmen der TEFR-Studie keine Messung des Cortisols in der Trainingsphase sowie 24 Stunden nach dem Marathon umsetzbar.

Bei den Teilnehmern der München Marathon Studie erfolgte lediglich die Bestimmung der Serumwerte des Gesamtcortisols, des freien Cortisols und des Cortisons. Bei den Teilnehmern der TEFR-Studie nur die Bestimmung des Gesamtcortisols im Serum. In beiden Studien wäre eine Untersuchung weiterer Parameter aus dem Serum (adrenocorticotropes Hormon, Cortisolbindendes Globulin, die Bestimmung der Aktivität der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 und 2 und der Glukokortikoidrezeptor-Expression) wünschenswert gewesen. Zudem hätte eine Bestimmung der jeweiligen Werte im Speichel und der Abbauprodukte im Urin weitere Rückschlüsse erlauben können.

5. Zusammenfassung

Stress gilt als einer der der fünf großen lebensverkürzenden Faktoren (Manuel et al., 2009). Stress zu reduzieren oder dem Körper dabei zu helfen Stress zu bewältigen sind also essenziell für ein langes und gesundes Leben. Die Ausschüttung von Cortisol ist ein wichtiger Mechanismus des Körpers in Stresssituationen (Sapolsky et al., 2000). Cortisol vermittelt unter anderem die Erhöhung des Blutdrucks und Blutzuckers und führt somit zu einer erhöhten Nährstoffkonzentration in Muskeln und im Gehirn, also in den Geweben welche wir in gefährlichen Situationen am dringendsten brauchen (Walker et al., 1998). Im Umkehrschluss lässt sich aus der Cortisolkonzentration im Blut bis zu einem gewissen Grad ableiten, ob und wie sehr eine Versuchsperson durch eine bestimmte Belastung gestresst ist (Skoluda et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der München-Marathon Studie 2007 und der Transeurope Footrace Studie 2009 untersucht, wie sich unterschiedlich starke körperliche Aktivität auf die Ausschüttung der Stresshormone Cortison und Cortisol auswirken. Hierbei konnten die Cortisolspiegel senkenden und stressabbauenden Effekte eines 10-wöchigen gemäßigten Ausdauertrainings dargestellt werden. Im Gegensatz dazu stand der darauffolgende Marathon, durch den ein Anstieg der Cortisolkonzentration ausgelöst wurde. Bereits 24 Stunden nach der Belastung konnte kein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten vor dem Marathon festgestellt werden.

Ein anderer Verlauf ließ sich hingegen bei den Cortisonkonzentrationen der Sportler beobachten. Diese nahmen anders als die Cortisolkonzentration, welche eine deutliche Erhöhung nach der Belastung des Marathons zeigten, über den Verlauf der Studie kontinuierlich ab. Eine Erklärung hierfür wäre, dass das Cortison als eine Art Speicher für Cortisol fungierte, auf den der Körper in der Belastungsphase zugreifen konnte. In der beobachteten Trainingsphase und dem darauffolgenden Marathon wurde das Cortison so kontinuierlich abgebaut und aufgrund der möglicherweise unzureichenden Regeneration konnte es während des untersuchten Zeitraums nicht nachgebildet werden.

Entsprechend der Gruppeneinteilung der München-Marathon Studie wurde zudem der Einfluss von Ernährungszustand und Trainingszustand auf die Ausschüttung der Stresshormone untersucht. Außerdem wurden die Auswirkungen von Alter und Laufgeschwindigkeit der Marathonläufer auf den Gesamtcortisolspiegel untersucht. Hierbei hatte nur der Ernährungszustand einen signifikanten Einfluss auf die Cortisolkonzentration. Bei den adipösen Sportlern zeigten sich im Gesamtcortisol gegenüber der normalgewichtigen Vergleichsgruppe niedrigere Werte.

Das freie Cortisol und das Gesamtcortisol korrelierten in der München Marathon Studie zwar zu jedem der vier Messzeitpunkte signifikant, eine alleinige Messung des freien Cortisols hätte in diesem Fall jedoch die signifikanten Unterschiede zwischen normalgewichtigen Sportlern und übergewichtigen Sportlern nicht aufgezeigt. Wenn eine ungefähre Einordnung der Cortisolkonzentrationen ausreicht, so genügt eine Messung des Gesamtcortisols oder des freien Cortisols. Ist jedoch eine genaue Messung notwendig, empfiehlt sich eine Messung beider Werte.

In der an einem anderen Läuferkollektiv durchgeführten Analyse des Gesamtcortisols während des Transeuropalaufes konnte kein Anstieg der Cortisolkonzentration über die gesamte Dauer der 64-tägigen und 4.487 Kilometer umfassenden Belastung festgestellt werden. Die extreme Überlastung hier zeigte Parallelen zu der Situation kritisch kranker Patienten, welche ebenfalls nach länger andauernden Aufenthalten auf der Intensivstation mit einem Abfall der Cortisolkonzentration reagierten. Der fehlende Anstieg des Cortisols stellte somit vermutlich eine Überforderung des Körpers dar physiologisch und adäquat auf die extreme Belastung zu reagieren. Weitere, über TEFER Studie hinausgehende Studien sind nötig, um genauer zu verstehen, ab welcher Belastung die Sportler nicht mehr mit einem Anstieg der Cortisolkonzentrationen reagierten und welche Parameter die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beeinflussen. Zusammenfassend lässt sich über die Ergebnisse der beiden Studien sagen, dass ein regelmäßig durchgeführtes Trainingsprogramm nicht nur als Vorbereitung auf einen Wettkampf zu empfehlen ist, sondern auch ein gutes Mittel ist, um Alltagsstress abzubauen und somit auch das Risiko stressassoziierter Krankheiten wie Diabetes, Burnout, Krebserkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu verringern. Zu diesem Zweck sollte das Training jedoch in einem moderaten Rahmen durchgeführt werden, anderenfalls geschieht das Gegenteil und der Körper wird zusätzlichem Stress ausgesetzt.

Anhang A

A.1 Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
ACTH	Adrenocorticotrophes-Hormon
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Corticotropin-releasing Factor
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
DGB	Deutscher Gewerkschaftsbund
DNA	deoxyribonucleic acid
DUV	Deutsche Ultramarathon-Vereinigung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
fC	freies Cortisol
GC	Gesamtcortisol
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
Hsp 90	Hitzeschockprotein 90
IAT	Individuellen Anaeroben Schwellen
LC	Liquid-Chromatographie
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie- Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
LE	lean elite runners
LNE	lean non-elite runners
mRNA	messenger ribonucleic acid
ONE	obese non-elite runners
OTS	Overtraining-Syndrome
r_{Sp}	Korrelation nach Spearman
TEFR	Transeurope Footrace
TGF- β	transforming growth factor- β
V1-V4	Visiten 1-4 des München Marathons
$V1_{TEFR}$ - $V5_{TEFR}$	Visiten 1-5 des Transeurope Footrace
WHO	Weltgesundheitsorganisation

A.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Verkürzung der Lebenserwartung verschiedener lebensverkürzender Faktoren: Neben Rauchen, zu viel Alkohol, zu wenig Bewegung und einer ungesunden Ernährung war Stress einer der fünf großen lebensverkürzenden Faktoren. Die hellgrauen Balken repräsentieren den Zuwachs an Lebensjahren durch besonders gesunde Lebensweise, den jeweiligen Risikofaktor betreffend. Die dunkelgrauen Balken hingegen stehen für den Verlust an Lebenszeit durch hohe Exposition des Risikofaktors (Manuel, 2013, Manuel et al., 2009).	9
Abbildung 2: Graphische Darstellung der Beziehung von körperlicher Aktivität (X-Achse) und dem Infektionsrisiko/Immunität (Y-Achse): ++ Steht für eine durchschnittliche Infektionsgefahr/Immunität. Bei Zunahme der Aktivität sinkt die Anzahl der Infektionen, bzw. nimmt die Immunität zu. Bei zu intensiver körperlicher Belastung steigt die Infektionsgefahr jedoch. Bei extremer Belastung ist die Infektionsgefahr sogar höher als bei zu geringer körperlicher Aktivität (Gabriel, 2006).	12
Abbildung 3: Darstellung der Cortisolsynthese innerhalb der Nebennierenrinde.....	15
Abbildung 4: Darstellung der negativen Rückkopplung der Cortisolsynthese: Ein erhöhter Cortisolspiegel hemmt die Ausschüttung von CRH im Hypothalamus und von ACTH in der Hypophyse. Durch diese Rückkopplung wird unter normalen Umständen ein zu hoher Cortisolspiegel verhindert (Guerrero, 2017).	18
Abbildung 5: Vergleich der Blutkonzentration von freiem und Gesamtcortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) aller Studienteilnehmer zu Beginn der Studie (V1), sowie vor (V2), nach (V3) und 24 Stunden nach (V4) dem Marathon. Sowohl bei freiem Cortisol, als auch beim Gesamtcortisol konnten mit Hilfe des Wilcoxon-Testes zwischen V1-V2 ($p < 0,01$ gesamt; $p < 0,01$ frei), V2-V3 ($p < 0,01$ gesamt; $p < 0,01$ frei) und V3-V4 ($p < 0,01$ gesamt; $p < 0,01$ frei) hoch signifikante Änderungen nachgewiesen werden. Lediglich zwischen V2-V4 ließen sich keine signifikanten Änderungen nachweisen ($p < 0,916$ gesamt; $p < 0,641$ frei).	34
Abbildung 6: Darstellung der Werte für Gesamtcortisol, geordnet nach Gruppen. Die Linien zeigen den Verlauf der Gesamtcortisol-Werte über alle vier Messzeitpunkte hinweg. Hierfür wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen (ONE=blau, LE=rot, LNE=grün) zum jeweiligen Zeitpunkt miteinander verbunden. Die Angabe der Werte erfolgte in $\mu\text{g}/\text{dl}$	37
Abbildung 7: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor und nach dem 10-wöchigen Trainingsprogramm. Blaue Boxplots: V1 GC; rote Boxplots V2 GC; grüne Boxplots V1 fC; orange Boxplots V2 fC.	39
Abbildung 8: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor und nach dem Marathon. Blaue Boxplots: V2 fC; rote Boxplots V3 GC; grüne Boxplots V2 fC; orange Boxplots V3 GC.	40
Abbildung 9: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor und nach der 24-stündigen Regenerationsphase. Blaue Boxplots: V3 GC; rote Boxplots V4 GC; grüne Boxplots V3 fC; orange Boxplots V4 GC.....	41
Abbildung 10: Blutserumkonzentrationen von fC und GC (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) in den drei Studiengruppen LE, LNE, ONE vor dem Marathon und nach der 24-stündigen Regenerationsphase. Blaue Boxplots: V2 GC; rote Boxplots V4 GC; grüne Boxplots V2 fC; orange Boxplots V4 fC.	42
Abbildung 11: Darstellung der Korrelation von freiem Cortisol und Gesamtcortisol in einem einfachen Streudiagramm. Die X-Achse wird von den Werten von freiem Cortisol gebildet. Diesen werden die entsprechenden Werte des Gesamtcortisols auf der Y-Achse zugeordnet. Wie bereits im Spearman Test nachgewiesen zeigten sich in V3 und V4 stärkere Korrelationen als in V1 und V2.....	43
Abbildung 12: Darstellung der Cortisol/Cortison Ratio. Die Boxplots zeigen den Verlauf der	

Cortisol/Cortison Ratio aller Probanden über alle vier Messzeitpunkte hinweg. Zwischen V1-V2, V2-V3, V3-V4 und V2-V4 ließen sich signifikanten Änderungen nachweisen ($p < 0,01$).

..... 46

Abbildung 13: Darstellung des Verlaufes des Gesamtcortisols über den gesamten Ultramarathon hinweg. Zu keinem der Messzeitpunkte zeigten sich zu V1 signifikant unterscheidende Werte. Auch im Verlauf wiesen die Läufer zwischen den Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zum jeweils vorherigen Messzeitpunkt auf.50

Abbildung 14: Darstellung des Verlaufes des Gesamtcortisols über den gesamten Ultramarathon hinweg sowie der Cortisolverlauf der Leistungssportler des München Marathons. Während die Cortisolkonzentration der München Marathon Sportler einen deutlichen Anstieg erkennen lassen erhöhen die Werte der TEFR Sportler sich nicht.....51

A.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung das BMI mit dem zugehörigen Grad der Adipositas (World Health Organization, 2000).	20
Tabelle 2: Darstellung der Probandenanzahl vor Absolvieren des 10-wöchigen Trainings, sowie nach dem Marathon.	31
Tabelle 3: Vergleich der Werte für Körpergewicht, BMI, Körperfett und IAT vor und nach Absolvieren des 10-wöchigen Trainings. Die Daten sind Mittelwerte \pm Standartabweichung mit den p-Werten der Änderung nach dem Wilcoxon Test angegeben (Emslander, 2013).....	32
Tabelle 4: Darstellung der Basiswerte der TEFR-Teilnehmer mit Mittelwert und Standartabweichung.....	33
Tabelle 5: Verlauf der Werte von Gesamtcortisol nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standartabweichung in $\mu\text{g/dl}$ angegeben.....	36
Tabelle 6: Verlauf der Werte von freiem Cortisol nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standartabweichung in $\mu\text{g/dl}$ angegeben.	38
Tabelle 7: Verlauf der Werte des Cortisonspiegels im Blut nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standartabweichung angegeben.	46
Tabelle 8: Verlauf der Cortisol/Cortison Ratio nach Gruppen. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standartabweichung angegeben.	47
Tabelle 9: Verlauf der Werte von Cortisolgesamt der am TEFR teilnehmenden Männer. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standartabweichung in $\mu\text{g/dl}$ angegeben.	49

A.4 Literaturverzeichnis

- ABELL, J. G., STALDER, T., FERRIE, J. E., SHIPLEY, M. J., KIRSCHBAUM, C., KIVIMÄKI, M. & KUMARI, M. 2016. Assessing cortisol from hair samples in a large observational cohort: the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 148-156.
- ABSENGER, N., AHLERS, E., BISPINCK, R., KLEINKNECHT, A., KLENNER, C., LOTT, Y., PUSCH, T. & SEIFERT, H. 2014. Arbeitszeiten in Deutschland. *Entwicklungstendenzen und Herausforderungen für eine moderne Arbeitszeitpolitik. WSI-Report*, 19, 2014.
- AHOLA, K., HONKONEN, T., ISOMETSÄ, E., KALIMO, R., NYKYRI, E., AROMAA, A. & LÖNNQVIST, J. 2005. The relationship between job-related burnout and depressive disorders—results from the Finnish Health 2000 Study. *Journal of affective disorders*, 88, 55-62.
- ALBERT, C. M., MITTLEMAN, M. A., CHAE, C. U., LEE, I.-M., HENNEKENS, C. H. & MANSON, J. E. 2000. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *New England Journal of Medicine*, 343, 1355-1361.
- ATLAOUI, D., DUCLOS, M., GOUARNE, C., LACOSTE, L., BARALE, F. & CHATARD, J.-C. 2004. The 24-h urinary cortisol/cortisone ratio for monitoring training in elite swimmers. *Medicine and science in sports and exercise*, 36, 218-224.
- BAE, Y. J., KRATZSCH, J., ZEIDLER, R., FIKENZER, S., WERNER, C., HERM, J., JUNGEHÜLSING, G. J., ENDRES, M., HAEUSLER, K. G., THIERY, J. & LAUFS, U. 2019. Unraveling the steroid hormone response in male marathon runners: Correlation of running time with aldosterone and progesterone. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 195, 105473.
- BARNES, P. J. 1998. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical science*, 94, 557-572.
- BJÖRNTORP, P. & ROSMOND, R. 2000. Obesity and cortisol. *Nutrition*, 16, 924-936.
- BLACK, P. R., BROOKS, D. C., BESSEY, P. Q., WOLFE, R. R. & WILMORE, D. W. 1982. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Annals of surgery*, 196, 420.
- BOBBERT, T., BRECHTEL, L., MAI, K., OTTO, B., MASER-GLUTH, C., PFEIFFER, A. F., SPRANGER, J. & DIEDERICH, S. 2005. Adaptation of the hypothalamic-pituitary hormones during intensive endurance training. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63, 530-6.
- BONIFAZI, M., MENCARELLI, M., FEDELE, V., CECCARELLI, I., PECORELLI, A., GRASSO, G., ALOISI, A. & MUSCETTOLA, M. 2009. Glucocorticoid receptor mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells in high trained compared to low trained athletes and untrained subjects. *Journal of endocrinological investigation*, 32, 816-820.
- BOUAZIZ, T., MAKNI, E., PASSELERGUE, P., TABKA, Z., LAC, G., MOALLA, W., CHAMARI, K. & ELLOUMI, M. 2016. Multifactorial monitoring of training load in elite rugby sevens players: cortisol/cortisone ratio as a valid tool of training load monitoring. *Biology of sport*, 33, 231.
- BRINKMANN, V. & KRISTOFIC, C. 1995. Regulation by corticosteroids of Th1 and Th2 cytokine production in human CD4+ effector T cells generated from

- CD45RO-and CD45RO+ subsets. *The Journal of Immunology*, 155, 3322-3328.
- BROWN, D. L., FESKANICH, D., SÁNCHEZ, B. N., REXRODE, K. M., SCHERNHAMMER, E. S. & LISABETH, L. D. 2009. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *American journal of epidemiology*, 169, 1370-1377.
- BROWN, G. W. & HARRIS, T. 1978. Social origins of depression: a reply. *Psychological medicine*, 8, 577-588.
- BRUUNSGAARD, H. 2005. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of leukocyte biology*, 78, 819-835.
- BUCKINGHAM, J. C. & FLOWER, R. J. 1997. Lipocortin 1: a second messenger of glucocorticoid action in the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Molecular medicine today*, 3, 296-302.
- BUSCH, M., MASKE, U., RYL, L., SCHLACK, R. & HAPKE, U. 2013. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56, 733-739.
- CAUCHY, A. L. 1821. *Cours d'analyse de l'Ecole royale polytechnique; par m. Augustin-Louis Cauchy... 1. re partie. Analyse algébrique*, de l'Imprimerie royale.
- COSTILL, D. L., FLYNN, M. G., KIRWAN, J. P., HOUMARD, J. A., MITCHELL, J. B., THOMAS, R. & PARK, S. H. 1988. Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc*, 20, 249-254.
- DOS SANTOS, E., DOS SANTOS, J. E., RIBEIRO, R. P., E SILVA, A. C. R., MOREIRA, A. C. & DE SÁ, M. F. S. 2007. Absence of circadian salivary cortisol rhythm in women with anorexia nervosa. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 20, 13-18.
- DOUGHERTY, L. R., KLEIN, D. N. & DAVILA, J. 2004. A growth curve analysis of the course of dysthymic disorder: the effects of chronic stress and moderation by adverse parent-child relationships and family history. *Journal of consulting and clinical psychology*, 72, 1012.
- DOVIO, A., ROVEDA, E., SCIOLLA, C., MONTARULI, A., RAFFAELLI, A., SABA, A., CALOGIURI, G., DE FRANCIA, S., BORRIONE, P., SALVADORI, P., CARANDENTE, F. & ANGELI, A. 2010. Intense physical exercise increases systemic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in healthy adult subjects. *Eur J Appl Physiol*, 108, 681-7.
- EMSLANDER, I. 2013. *Modulation des Immunsystems und proatherogener Faktoren durch körperliche Aktivität unter besonderer Berücksichtigung der dendritischen Zellen und der Toll-like Rezeptoren*. Universitätsbibliothek.
- FERGUSON, D. & HOENIG, M. 1995. Glucocorticoids, mineralocorticoids, and steroid synthesis inhibitors. *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 7, 622-637.
- FINESCHI, V., MICHALODIMITRAKIS, M., D'ERRICO, S., NERI, M., POMARA, C., RIEZZO, I. & TURILLAZZI, E. 2010. Insight into stress-induced cardiomyopathy and sudden cardiac death due to stress. A forensic cardiopathologist point of view. *Forensic Sci Int*, 194, 1-8.

- FRIEMEL, S., BERNERT, S., ANGERMEYER, M. C. & KÖNIG, H.-H. 2005. Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiatrische Praxis*, 32, 113-121.
- GABRIEL 2006. Bewegungsarmut bis Übertraining Auswirkungen von Sport auf das Immunsystem. *Notfall & Hausarztmedizin*, 32, 411-415.
- GANNON, T., BRITT, R., WEIRETER, L., COLE, F., COLLINS, J. & BRITT, L. 2006. Adrenal insufficiency in the critically ill trauma population. *The American Surgeon*, 72, 373-376.
- GUERRERO, J. 2017. [Understanding cortisol action in acute inflammation: A view from the adrenal gland to the target cell]. *Rev Med Chil*, 145, 230-239.
- HAPKE, U., MASKE, U., SCHEIDT-NAVE, C., BODE, L., SCHLACK, R. & BUSCH, M. 2013. Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-GesundheitsforschungGesundheitsschutz*, 56, 749-754.
- HEIDARIANPOUR, A., SHOKRI, E., BAGHIAN, T. & SHOKRI, B. 2019. Benefits of aerobic training in girls with precocious puberty: involvement of CRP and cortisol. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 32, 1005-1011.
- HEIKKILA, M. 2002. Development of the adreno-genital system: Female sex determination, ovarian and adrenal gland ontogeny regulated by Wnt-4 in mice. *ACTA-UNIVERSITATIS OULUENSIS SERIES A SCIENTIAE RERUM NATURALIUM*.
- HEIM, C., EHLERT, U. & HELLHAMMER, D. H. 2000. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 1-35.
- HERHAUS, B., ULLMANN, E., CHROUSOS, G. & PETROWSKI, K. 2020. High/low cortisol reactivity and food intake in people with obesity and healthy weight. *Translational psychiatry*, 10, 1-8.
- HERMANSSON, J., GÅDIN, K. G., KARLSSON, B., REUTERWALL, C., HALLQVIST, J. & KNUTSSON, A. 2015. Case fatality of myocardial infarction among shift workers. *International archives of occupational and environmental health*, 88, 599-605.
- HILL, E., ZACK, E., BATTAGLINI, C., VIRU, M., VIRU, A. & HACKNEY, A. 2008. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *Journal of endocrinological investigation*, 31, 587-591.
- HOCHHEUSER, W., MARGUTH, F., MÜLLER-BARDORFF, M., SCHWARZ, K., SCRIBA, P. C. & THIELE, H. 1969. Diagnostische Bedeutung der Proteinbindung von Plasmacortisol, bestimmt durch Dextrangelfiltration. *Klinische Wochenschrift*, 47, 300-309.
- ICHIKAWA, Y., YOSHIDA, K., KAWAGOE, M., SAITO, E., ABE, Y., ARIKAWA, K. & HOMMA, M. 1977. Altered equilibrium between cortisol and cortisone in plasma in thyroid dysfunction and inflammatory diseases. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 26, 989-997.
- ISASI, C. R., PARRINELLO, C. M., JUNG, M. M., CARNETHON, M. R., BIRNBAUM-WEITZMAN, O., ESPINOZA, R. A., PENEDO, F. J., PERREIRA, K. M., SCHNEIDERMAN, N. & SOTRES-ALVAREZ, D. 2015. Psychosocial stress is associated with obesity and diet quality in Hispanic/Latino adults. *Annals of epidemiology*, 25, 84-89.
- JIMENEZ-CASTRO, M. B., NEGRETE-SANCHEZ, E., CASILLAS-RAMIREZ, A., GULFO, J., ALVAREZMERCADO, A. I., CORNIDE-PETRONIO, M. E.,

- GRACIA-SANCHO, J., RODES, J. & PERALTA, C. 2017. The effect of cortisol in rat steatotic and non-steatotic liver transplantation from braindead donors. *Clin Sci (Lond)*, 131, 733-746.
- JÖRRES, M., GUNGA, H. C. & STEINACH, M. 2021. Physiological Changes, Activity, and Stress During a 100-km-24-h Walking-March. *Front Physiol*, 12, 640710.
- JOSEPH, P. V., DAVIDSON, H. R., BOULINEAUX, C. M., FOURIE, N. H., FRANKS, A. T., ABEY, S. K. & HENDERSON, W. A. 2018. Eating Behavior, Stress, and Adiposity: Discordance Between Perception and Physiology. *Biological research for nursing*, 1099800418779460.
- KARKOULIAS, K., HABEOS, I., CHAROKOPOS, N., TSIAMITA, M., MAZARAKIS, A., POULI, A. & SPIROPOULOS, K. 2008. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *European Journal of Internal Medicine*, 19, 598-601.
- KENDLER, K. S., KARKOWSKI, L. M. & PRESCOTT, C. A. 1999. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 837-841.
- KINDERMANN, W. & URHAUSEN, A. 2002. Diagnosis of Overtraining What Tools Do We Have. *Revista Sports Medicine. Germany*.
- KIRCHHOFF, F., BRIEGEL, J. & VOGESER, M. 2011. Quantification of free serum cortisol based on equilibrium dialysis and isotope dilution-liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Clinical biochemistry*, 44, 894-899.
- KNECHTLE, B. 2012. Ultramarathon runners: nature or nurture? *International journal of sports physiology and performance*, 7, 310-312.
- KRAAN, G. P., DULLAART, R. P., PRATT, J. J., WOLTERS, B. G., DRAYER, N. M. & DE BRUIN, R. 1998. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, 1247-1252.
- KRANNER, I., MINIBAYEVA, F. V., BECKETT, R. P. & SEAL, C. E. 2010. What is stress? Concepts, definitions and applications in seed science. *New Phytologist*, 188, 655-673.
- KREHER, J. B. & SCHWARTZ, J. B. 2012. Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports health*, 4, 128138.
- KROMEYER-HAUSCHILD, K. 2005. Definition, Anthropometric und deutsche Referenzwerte für BMI. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*. Springer.
- KRUGER, R., DE BRAY, J. G., BECK, K. L., CONLON, C. A. & STONEHOUSE, W. 2016. Exploring the relationship between body composition and eating behavior using the three factor eating questionnaire (TFEQ) in young New Zealand women. *Nutrients*, 8, 386.
- LAZARUS, R. S. 1993. From Psychological Stress to the Emotions: A History of Changing Outlooks. *Annual Review of Psychology*, 44, 1-22.
- LEAN, M., HAN, T. & MORRISON, C. 1995. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*, 311, 158-161.
- LEDINGHAM, I. M. & WATT, I. 1983. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *The Lancet*, 321, 1270.
- LENNARTSSON, A.-K., SJÖRS, A., WÄHRBORG, P., LJUNG, T. & JONSDOTTIR, I. H. 2015. Burnout and hypocortisolism—a matter of severity?

- A study on ACTH and cortisol responses to acute psychosocial stress. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 8.
- LEYK, D., ROHDE, U., HARTMANN, N. D., PREUß, P. A., SIEVERT, A. & WITZKI, A. 2014. Results of a workplace health campaign: what can be achieved? *Deutsches Ärzteblatt International*, 111, 320.
- LIN, L., LEUNG, A. W., WU, J. & ZHANG, L. 2020. Individual differences under acute stress: Higher cortisol responders performs better on N-back task in young men. *International Journal of Psychophysiology*, 150, 20-28.
- LINDER, B. L., ESTEBAN, N. V., YERGEY, A. L., WINTERER, J. C., LORIAUX, D. L., & CASSORLA, F. 1990. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *The Journal of pediatrics*, 117(6), 892–896.
- LIU, J. J. W., EIN, N., PECK, K., HUANG, V., PRUESSNER, J. C. & VICKERS, K. 2017. Sex differences in salivary cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test (TSST): A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 82, 26-37.
- LÖLLGEN, H. 2015. Gesundheit, Bewegung und körperliche Aktivität. *Gesundheit*.
- LOMMER, D., DISTLER, A., NAST, H., SINTERHAUF, K., WALTER, U., WOLFF, H. & SIELER, K. 1976. Tagesprofile von Plasmaaldosteron,-Cortisol,-Renin,-Angiotensinogen und-Angiotensinasen bei Normalpersonen. *Klinische Wochenschrift*, 54, 123-130.
- LUPPA, P. B. & STEIMER, W. 2019. Referenzwerte der wichtigsten Laborparameter. *Die Anästhesiologie*. Springer.
- MANUEL, D. 2013. The burden of unhealthy living in Ontario: the impact of smoking, alcohol, diet, physical inactivity and stress on life expectancy. *Healthcare quarterly (Toronto, Ont.)*, 16, 1618.
- MANUEL, D., CREATORE, M., ROSELLA, L. & HENRY, D. 2009. What does it take to make a healthy province. *A benchmark study of jurisdictions in Canada and around the world with the highest levels of health and the best health behaviours*.
- MAYER, S. E., LOPEZ-DURAN, N. L., SEN, S. & ABELSON, J. L. 2018. Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 57-65.
- MCEWEN, B. S., BIRON, C. A., BRUNSON, K. W., BULLOCH, K., CHAMBERS, W. H., DHABHAR, F. S., GOLDFARB, R. H., KITSON, R. P., MILLER, A. H., SPENCER, R. L. & WEISS, J. M. 1997. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev*, 23, 79-133.
- MCGONAGLE, K. A. & KESSLER, R. C. 1990. Chronic stress, acute stress, and depressive symptoms. *American journal of community psychology*, 18, 681-706.
- MELAMED, S., UGARTEN, U., SHIROM, A., KAHANA, L., LERMAN, Y. & FROOM, P. 1999. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *Journal of psychosomatic research*, 46, 591-598.
- MITRA, S., SAMEER KUMAR, G. S., JYOTHI LAKSHMI, B., THAKUR, S. & KUMAR, S. 2018. Absence of Wdr13 Gene Predisposes Mice to Mild Social Isolation - Chronic Stress, Leading to DepressionLike Phenotype Associated With Differential Expression of Synaptic Proteins. *Front Mol Neurosci*, 11, 133.

- MITTLEMAN, M. A., MACLURE, M., TOFLER, G. H., SHERWOOD, J. B., GOLDBERG, R. J. & MULLER, J. E. 1993. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion--protection against triggering by regular exertion. *New England Journal of Medicine*, 329, 1677-1683.
- MULLA, A., LEROUX, C., SOLITO, E. & BUCKINGHAM, J. C. 2005. Correlation between the antiinflammatory protein annexin 1 (lipocortin 1) and serum cortisol in subjects with normal and dysregulated adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 557-62.
- MUNCK, A., GUYRE, P. M. & HOLBROOK, N. J. 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, 5, 25-44.
- NICKEL, T., VOGESER, M., EMSLANDER, I., DAVID, R., HEILMEIER, B., OP DEN WINKEL, M., SCHMIDTTRUCKSÄSS, A., WILBERT-LAMPEN, U., HANSSSEN, H. & HALLE, M. 2012. Extreme exercise enhances chromogranin A levels correlating with stress levels but not with cardiac burden. *Atherosclerosis*, 220, 219-222.
- NIEMAN, D. C. 1994. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Medicine and science in sports and exercise*, 26, 128-139.
- NIEMAN, D. C. 1995. Upper respiratory tract infections and exercise. *Thorax*, 50, 1229-31.
- NIEMAN, D. C. 2000. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc*, 32, S406-11.
- NIEMAN, D. C. 2003. Current perspective on exercise immunology. *Current sports medicine reports*, 2, 239-242.
- NIEMELÄ, M., KANGASTUPA, P., NIEMELÄ, O., BLOIGU, R. & JUVONEN, T. 2016. Acute Changes in Inflammatory Biomarker Levels in Recreational Runners Participating in a Marathon or Half-Marathon. *Sports Med Open*, 2, 21.
- O'REILLY, D. & ROSATO, M. 2013. Worked to death? A census-based longitudinal study of the relationship between the numbers of hours spent working and mortality risk. *International journal of epidemiology*, 42, 1820-1830.
- OURSLER, M. J., RIGGS, B. L. & SPELSBERG, T. C. 1993. Glucocorticoid-induced activation of latent transforming growth factor-beta by normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology*, 133, 2187-2196.
- PATEL, S. R. & HU, F. B. 2008. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*, 16, 643-653.
- PEDERSEN, B. K. & ULLUM, H. 1994. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Medicine and science in sports and exercise*, 26, 140-146.
- PEETERS, B., MEERSSEMAN, P., VANDER PERRE, S., WOUTERS, P. J., VANMARCKE, D., DEBAVEYE, Y., BILLEN, J., VERMEERSCH, P., LANGOUCHE, L. & VAN DEN BERGHE, G. 2018. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Intensive care medicine*, 44, 1720-1729.
- PESTELL, R. G., HURLEY, D. M. & VANDONGEN, R. 1989. Biochemical and hormonal changes during a 1000 km ultramarathon. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 16, 353-361.
- RAHMAN, M. S., ZHAO, X., LIU, J. J., TORRES, E. Q., TIBERT, B., KUMAR, P., KALDO, V., LINDEFORS, N., FORSELL, Y. & LAVEBRATT, C. 2018.

- Exercise Reduces Salivary Morning Cortisol Levels in Patients with Depression. *Molecular neuropsychiatry*, 4, 196-203.
- RASK, E., OLSSON, T., SODERBERG, S., ANDREW, R., LIVINGSTONE, D. E., JOHNSON, O. & WALKER, B. R. 2001. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 86, 1418-1421.
- RITSCHER, F., CLAS, S., GEISLER, D., HAAS, V., SEIDEL, M., STEDING, J., ROESSNER, V., KIRSCHBAUM, C. & EHRLICH, S. 2018. Is hypercortisolism in anorexia nervosa detectable using hair samples? *Journal of psychiatric research*, 98, 87-94.
- ROWELL, A. E., AUGHEY, R. J., HOPKINS, W. G., ESMAEILI, A., LAZARUS, B. H. & CORMACK, S. J. 2018. Effects of training and competition load on neuromuscular recovery, testosterone, cortisol, and match performance during a season of professional football. *Frontiers in physiology*, 9, 668.
- RUSS, T. C., STAMATAKIS, E., HAMER, M., STARR, J. M., KIVIMÄKI, M. & BATTY, G. D. 2012. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *Bmj*, 345, e4933.
- SAPOLSKY, R. M., ROMERO, L. M. & MUNCK, A. U. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*, 21, 55-89.
- SCHERNHAMMER, E. S., KROENKE, C. H., LADEN, F. & HANKINSON, S. E. 2006. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*, 108-111.
- SCHERNHAMMER, E. S., LADEN, F., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C., HUNTER, D. J., KAWACHI, I. & COLDITZ, G. A. 2001. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute*, 93, 1563-1568.
- SCHORR M., LAWSON EA., DICHTEL LE., KLIBANSKI A, MILLER KK. 2015. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(9), 3313–3321.
- SCHULZ, K.-H., MEYER, A. & LANGGUTH, N. 2012. Körperliche aktivität und psychische gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55, 55-65.
- SCHÜTZ, U. H., SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A., KNECHTLE, B., MACHANN, J., WIEDELBACH, H., EHRHARDT, M., FREUND, W., GRÖNINGER, S., BRUNNER, H. & SCHULZE, I. 2012. The Transeurope Footrace Project: longitudinal data acquisition in a cluster randomized mobile MRI observational cohort study on 44 endurance runners at a 64-stage 4,486 km transcontinental ultramarathon. *BMC medicine*, 10, 78.
- SCHWER, L. 2018. Auswirkungen von körperlichem Dauerstress auf das kardiovaskuläre System unter genauerer Betrachtung des TransEurope-FootRace 2009. *Imu*.
- SHANELY, R., NIEMAN, D., HENSON, D., JIN, F., KNAB, A. & SHA, W. 2013. Inflammation and oxidative stress are lower in physically fit and active adults. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 23, 215-223.
- SKOLUDA, N., DETTENBORN, L., STALDER, T. & KIRSCHBAUM, C. 2012. Elevated hair cortisol concentrations in endurance athletes. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 611-617.

- SMITH, O. L., WONG, C. Y. & GELFAND, R. A. 1990. Influence of glucocorticoids on skeletal muscle proteolysis in normal and diabetic-adrenalectomized eviscerated rats. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 39, 641-646.
- SMYTH, N., SKENDER, E., DAVID, F. J., MUNOZ, M. J., FANTUZZI, G., CLOW, A., GOLDMAN, J. G. & CORCOS, D. M. 2019. Endurance exercise reduces cortisol in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*.
- SPRENGER, H., JACOBS, C., NAIN, M., GRESSNER, A., PRINZ, H., WESEMANN, W. & GEMSA, D. 1992. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clinical immunology and immunopathology*, 63, 188-195.
- STIER-JARMER, M., FRISCH, D., OBERHAUSER, C., BERBERICH, G. & SCHUH, A. 2016. The effectiveness of a stress reduction and burnout prevention program: A randomized controlled trial of an outpatient intervention in a health resort setting. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113, 781.
- STIMSON, R. H., ANDERSON, A. J., RAMAGE, L. E., MACFARLANE, D. P., DE BEAUX, A. C., MOLE, D. J., ANDREW, R. & WALKER, B. R. 2017. Acute physiological effects of glucocorticoids on fuel metabolism in humans are permissive but not direct. *Diabetes Obes Metab*, 19, 883-891.
- SUCHÁNEK, O., PODRAZIL, M., FISCHEROVÁ, B., BOČÍNSKÁ, H., BUDÍNSKÝ, V., STEJSKAL, D., ŠPÍŠEK, R., BARTUŇKOVÁ, J. & KOLÁŘ, P. 2010. Intensive physical activity increases peripheral blood dendritic cells. *Cellular immunology*, 266, 40-45.
- TECHNIKER KRANKENKASSE 2016. Entspann dich, Deutschland. *TK--Stressstudie (Hrsg.): Techniker Krankenkasse, Hamburg. Abgerufen am, 15, 2017.*
- TSUDA, Y., IWASAWA, K. & YAMAGUCHI, M. 2019. Low-protein diet decreased the adrenal function and spontaneous activity of mice during chronic heat stress. *Heliyon*, 5, e01463.
- VAN CAUTER, E., LEPROULT, R. & KUPFER, D. J. 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 2468-2473.
- VAN CAUTER, E., LEPROULT, R. & PLAT, L. 2000. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Jama*, 284, 861-868.
- VISWANATHAN, A. N., HANKINSON, S. E. & SCHERNHAMMER, E. S. 2007. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Research*, 67, 10618-10622.
- VOGESER, M. 2003. *Entwicklung und Anwendung neuer Analysemethoden zur Untersuchung des Stoffwechsels und der Proteinbindung von Cortisol.*
- VOGESER, M., FELBINGER, T., RÖLL, W. & JACOB, K. 1999. Cortisol metabolism in the postoperative period after cardiac surgery. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 107, 539-546.

- VOGESER, M., ZACHOVAL, R., FELBINGER, T. & JACOB, K. 2002. Increased ratio of serum cortisol to cortisone in acute-phase response. *Hormone Research in Paediatrics*, 58, 172-175.
- VOGESER, M., ZACHOVAL, R. & JACOB, K. 2001. Serum cortisol/cortisone ratio after Synacthen stimulation. *Clinical biochemistry*, 34, 421-425.
- WALKER, B. R., PHILLIPS, D. I., NOON, J. P., PANARELLI, M., ANDREW, R., EDWARDS, H. V., HOLTON, D. W., SECKL, J. R., WEBB, D. J. & WATT, G. C. 1998. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 31, 891-5.
- WESTON, J. F., GARDNER, D. & YEUNG, P. 2017. Stressors and Protective Factors among Veterinary Students in New Zealand. *J Vet Med Educ*, 44, 22-28.
- WHEELER, G., CUMMING, D., BURNHAM, R., MACLEAN, I., SLOLEY, B., BHAMBHANI, Y. & STEADWARD, R. 1994. Testosterone, cortisol and catecholamine responses to exercise stress and autonomic dysreflexia in elite quadriplegic athletes. *Spinal Cord*, 32, 292.
- WHITE, P. C. 2018. Alterations of cortisol metabolism in human disorders. *Hormone research in paediatrics*, 89, 320-330.
- WILLICH, S. N., MACLURE, M., MITTLEMAN, M., ARNTZ, H. & MULLER, J. E. 1993. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation*, 87, 1442-1450.
- WIRTZ, P. H. & VON KANEL, R. 2017. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*, 19, 111.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1986. Ottawa charter for health promotion: an International Conference on Health Promotion, the move towards a new public health, November 17-21, 1986. *World Health Organization, Ottawa, Ontario, Canada*.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2018. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS) 2018 version.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION 2001. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 79, 373.
- ZAMANI-ALAVIJEH, F., ARABAN, M., KOOHESTANI, H. R. & KARIMY, M. 2018. The effectiveness of stress management training on blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 10, 39.
- ZUMOFF, B., BRADLOW, H. L., FUKUSHIMA, D. K. & HELLMAN, L. 1974. Increase in the tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisone ratio from cortisol-4-14C: a nonspecific consequence of illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 39, 1120-1124.

Anhang B

B.1 Danksagung

Viele Personen haben mich im Laufe der Erstellung dieser Dissertation tatkräftig unterstützt. Besonders bedanken möchte ich mich:

Bei Herrn Priv. Doz. Dr. Thomas Nickel für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas sowie die konstruktive Kritik und Diskussion der Arbeit.

Bei Herrn Dr. Sebastian Clauss, für die engagierte Betreuung der Arbeit.

Bei Frau Prof. Dr. Eva Hoster für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Bei allen Sportlern des München-Marathons 2007 und des Transeurope Footrace 2009, die sich bereit erklärt haben an den Studien teilzunehmen.

Bei meinen Eltern, Herrn Werner und Frau Irene Schmid sowie meinen Schwestern Carola und Julia Schmid für ihre Unterstützung während meines Studiums.

Bei meiner gesamten Familie und allen Freunden, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

B.2 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name	Stefan Gerhard Schmid
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdaten:	8. Januar 1996 in Schwabmünchen

Akademische Ausbildung

2002 – 2006	Grundschule Schwabmünchen
2006 - 2014	Leonhard-Wagner-Gymnasium Schwabmünchen
2014 - 2016	Studium der Humanmedizin an der TU/LMU München, vorklinischer Teil (Physikum Sommer 2016)
2016 - 2020 München,	Studium der Humanmedizin an der LMU klinischer Teil (2. Staatsexamen Herbst 2019, 3. Staatsexamen Herbst 2020)
Praktisches Jahr 19/20	
1. Tertial (11/19-03/20)	Klinikum Garmisch-Partenkirchen (Chirurgie)
2. Tertial (03/20-06/20)	Schulthess Klinik Zürich (Orthopädie)
3. Tertial (06/20-10/20)	SPZ Nottwil (Innere Medizin)

Beruflicher Werdegang:

Seit 01.01.20	Assistenzarzt für Orthopädie und Traumatologie, Kantonsspital Münsterlingen
---------------	--

B.3 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: **Auswirkungen von Ausdauersport auf die Ausschüttung von Cortisol und Cortison** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.05.2023

Ort, Datum

Stefan Schmid

Unterschrift